

Aprende de una forma nueva con

Student Consult

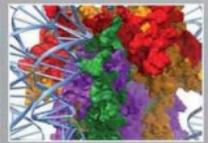
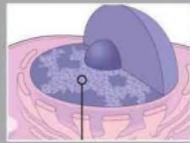
MITCHELL
KUMAR
ABBAS
ASTER

COMPENDIO DE

Robbins y Cotran

**PATOLOGÍA
ESTRUCTURAL Y
FUNCIONAL**

NOVENA EDICIÓN



booksmedicos.org

ELSEVIER

COMPENDIO

de **Robbins y Cotran**

**Patología
estructural
y funcional**

Página deliberadamente en blanco

NOVENA EDICIÓN

COMPENDIO

de **Robbins y Cotran**
**Patología
estructural
y funcional**

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences
and Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

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

Abul K. Abbas, MBBS

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

Jon C. Aster, MD, PhD

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

Con ilustraciones de James A. Perkins, MS, MFA

ELSEVIER

ELSEVIER

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

Pocket Companion To Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease

Copyright © 2017 Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2012, 2006, 1999, 1995, and 1991.

ISBN: 978-1-4557-5416-8

This translation of *Pocket Companion To Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease*, 9th edition, by Richard Mitchell, Vinay Kumar, Abul Abbas and Jon Aster was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, 9.ª ed., de Richard Mitchell, Vinay Kumar, Abul Abbas y Jon Aster ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 9.ª ed., de Richard Mitchell, Vinay Kumar, Abul Abbas y Jon Aster.

Copyright © 2017 Elsevier España, S.L.U., 2012, 2007

ISBN: 978-84-9113-127-4

eISBN: 978-84-9113-131-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

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

El Editor

Revisión científica:

M.ª Jesús Fernández Aceñero

Doctora en Medicina

Especialista en Anatomía Patológica, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Alcorcón

Profesora Asociada de Anatomía Patológica, Universidad Autónoma de Madrid

Servicios editoriales: Gea Consultoría Editorial, S.L.

Depósito legal: B. 3.219-2017

Impreso en Polonia

Colaboradores

Charles E. Alpers, MD

Professor and Vice-Chair, Department of Pathology, University of Washington School of Medicine; Pathologist, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Riñón

Douglas C. Anthony, MD, PhD

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University; Chief of Pathology, Lifespan Academic Medical Center, Providence, Rhode Island
Nervios periféricos y músculos esqueléticos; Sistema nervioso central

Anthony Chang, MD

Associate Professor of Pathology, Director of Renal Pathology, Department of Pathology, The University of Chicago, Chicago, Illinois
Riñón

Umberto De Girolami, MD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Neuropathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Sistema nervioso central

Lora Hedrick Ellenson, MD

Professor and Director of Gynecologic Pathology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College; Attending Pathologist, New York Presbyterian Hospital, New York, New York
Aparato genital femenino

Jonathan I. Epstein, MD

Professor of Pathology, Urology, and Oncology, The Reinhard Professor of Urologic Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director of Surgical Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Robert Folberg, MD

Founding Dean and Professor of Biomedical Sciences, Pathology, and Ophthalmology, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, Michigan; Chief Academic Officer, Beaumont Hospitals, Royal Oak, Michigan
Ojo

Matthew P. Frosch, MD, PhD

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

Andrew Horvai, MD, PhD

Professor, Department of Pathology, Associate Director of Surgical Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, California

Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

Ralph H. Hruban, MD

Professor of Pathology and Oncology, Director of the Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Páncreas

Aliya N. Husain, MBBS

Professor, Department of Pathology, Director of Pulmonary, Pediatric and Cardiac Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, Illinois

Pulmón

Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD, PhD

Attending Physician, Department of Pathology; Associate Director for Translational Research, Center for Pancreatic Cancer Research, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

Páncreas

Raminder Kumar, MBBS, MD

Chicago, Illinois

Director médico para enfermedades del corazón, los pulmones, el tubo digestivo, el hígado y los riñones

Alexander J. F. Lazar, MD, PhD

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

Piel

Susan C. Lester, MD, PhD

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Chief, Breast Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Mama

Mark W. Lingen, DDS, PhD, PRCP

Professor, Department of Pathology, Director of Oral Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, Illinois

Cabeza y cuello

Tamara L. Lotan, MD

Associate Professor of Pathology and Oncology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Anirban Maitra, MBBS

Professor of Pathology and Translational Molecular Pathology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Enfermedades de la lactancia y la infancia; Sistema endocrino

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Vice Chair, Department of Laboratory Medicine, Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Boston Children's Hospital; Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Enfermedades infecciosas

Danny A. Milner, MD, MSc, FCAP

Assistant Professor of Pathology, Assistant Medical Director,
Microbiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences and
Technology, Department of Pathology, Harvard Medical School; Staff
Pathologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
La célula como unidad de salud y enfermedad; Vasos sanguíneos; Corazón

George F. Murphy, MD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of
Dermatopathology, Brigham and Women's Hospital, Boston,
Massachusetts
Piel

Edyta C. Pirog, MD

Associate Professor of Clinical Pathology and Laboratory Medicine,
New York Presbyterian Hospital-Weill Medical College of Cornell
University; Associate Attending Pathologist, New York Presbyterian
Hospital, New York, New York
Aparato genital femenino

Peter Pytel, MD

Associate Professor, Director of Neuropathology, Department of
Pathology, University of Chicago School of Medicine, Chicago,
Illinois
Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Frederick J. Schoen, MD, PhD

Professor of Pathology and Health Sciences and Technology, Harvard
Medical School; Director, Cardiac Pathology, Executive Vice
Chairman, Department of Pathology, Brigham and Women's
Hospital, Boston, Massachusetts
Corazón

Arlene H. Sharpe, MD, PhD

Professor of Pathology, Co-Director of Harvard Institute of
Translational Immunology, Harvard Medical School; Department of
Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Enfermedades infecciosas

Neil Theise, MD

Departments of Pathology and Medicine, Mount Sinai Beth Israel, Icahn
School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Hígado y vesícula biliar

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Sara and Harold Lincoln Thompson Professor, Associate Chair,
Department of Pathology, Pritzker School of Medicine,
The University of Chicago, Chicago, Illinois
Tubeo digestivo

Página deliberadamente en blanco

Prólogo a la edición en español

Conocido como el «gran maestro de la Patología» Stanley L. Robbins (1915-2003) fue el creador de uno de los textos más populares de Patología, publicado originalmente en 1957 como *Robbins' Textbook of Pathology* y que se convirtió, en ediciones posteriores, en *Pathologic Basis of Disease*. La importancia y la popularidad de este texto residen en que incluye no solo los datos morfológicos de la enfermedad sino también su transcendental significado en el contexto clínico; es decir, enseña al estudiante de Medicina y Patología a reconocer los cambios morfológicos secundarios a la enfermedad haciendo énfasis en la importancia clínica, con incursión en los mecanismos de la enfermedad. Además, el éxito y el renombre alcanzados por este texto también se deben a la abundante y excelente información actualizada, así como a su prosa práctica y sencilla, que junto con las numerosas fotografías e ilustraciones cuidadosamente seleccionadas hacen de esta obra algo incomparable. La última edición, titulada *Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*, editada por Vinay Kumar, Abul Abbas y Jon Aster, junto con 27 colaboradores, se ha cristianizado como una piedra angular de la enseñanza de la Patología a nivel mundial.

En 1971, junto con Marcia Angell, Robbins escribió un texto más pequeño llamado *Basic Pathology*, que fue conocido como «*The Baby Robbin*». Pues bien, de esta nueva edición de *Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease* surge otro «*Baby Robbins*», ahora titulado *Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Este texto es una síntesis de información del «libro mayor» que se presenta en un pequeño libro práctico y fácil de llevar consigo.

En los 29 capítulos de *Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* uno encuentra los datos básicos actuales sintetizados de una manera fácil y precisa, puntualizando con precisión lo que un estudiante de Medicina y un residente de Anatomía Patológica deben básicamente conocer sobre diversos temas de la Patología. El texto aborda de manera sencilla muchos aspectos moleculares actuales y está complementado con numerosos esquemas magníficamente ilustrados que facilitan la comprensión de los diversos temas. Este libro de bolsillo es un texto que puede servir, y es altamente recomendable, como repaso del «libro mayor» y para perfeccionar y fortalecer el aprendizaje de los diversos temas de Patología.

Mitchell, Kumar, Abbas y Aster nos presentan una magnífica obra de cerca de 900 páginas que los estudiantes de Medicina, residentes de Anatomía Patológica y profesores de Patología disfrutarán por igual.

Carlos Ortiz-Hidalgo

Jefe del Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular
Centro Médico ABC, Ciudad de México
Profesor Titular de Histología y Patología
Facultad de Medicina
Universidad Panamericana
Ciudad de México

Página deliberadamente en blanco

Prefacio

La radical revolución que está teniendo lugar en el ámbito de la biología molecular, junto con la actual capacidad informática para interpretar y procesar *terabytes* de información, están cambiando el mundo de la medicina. Cada año que pasa, podría incluso decirse que cada hora, se produce una avalancha de nuevas informaciones que deben ser analizadas, comprendidas y asimiladas, y todas pueden repercutir decisivamente en el marco del diagnóstico y el tratamiento. La integración y la posibilidad de dar sentido a este nuevo conocimiento suponen ciertamente un sensacional desafío, incluso para médicos e investigadores curtidos en estas lides, que ya cuentan con sólidos (y semiorganizados) conocimientos sobre biopatología. Sin embargo, para el estudiante novel, que experimenta la primera (tal vez la segunda o la tercera) aproximación a la profundidad y la amplitud de la enfermedad humana, la sed de conocimiento es saciada por una fundamental fuente de información. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* ha sido durante mucho tiempo un texto fundamental para los estudiantes de Medicina, que estructura el, a veces desconcertante, aluvión de datos y conceptos propios de una obra integral, pero manejable, con un gran soporte iconográfico y que constituye una vía de acceso de fácil comprensión al universo de la patobiología, pero que, sin embargo, con sus más de 1.300 páginas es, como resulta obvio, un tomo voluminoso.

Hablemos ahora del presente compendio. Nacido en 1991, inicialmente como complemento de la cuarta edición, surge del reconocimiento de la necesidad de que la inmensa cantidad de información relativa a las enfermedades humanas se organizara de forma sucinta, para hacerla más accesible tanto al abrumado estudiante de Medicina como al atareadísimo médico de guardia. Por otra parte, tanto estudiantes como docentes son cada vez más reacios a incurrir en un oneroso gasto para adquirir una obra que es reeditada de manera continuada, como no podía ser de otro modo, para mantenerse actualizada en el permanentemente cambiante panorama de la medicina moderna. Así pues, este compendio satisface numerosas necesidades importantes, resultando práctico y escueto, pero también tremendamente útil por la exhaustividad de su contenido, al ir un paso más allá del simple resumen de temas o de los cuadros «Conceptos clave», que constituyen un rasgo destacado de la obra matriz. A la hora de ensamblar esta actualización, su redacción ha respondido a cuatro objetivos fundamentales:

- Elaborar exposiciones detalladas de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional* que sean más fáciles de entender, proporcionando una perspectiva general resumida y conservando las figuras y tablas de mayor utilidad.
- Incorporar un elevado número de referencias cruzadas a las páginas de la última edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*.
- Ayudar a los lectores a identificar los conceptos básicos que requieren su atención.
- Servir de herramienta útil para obtener de forma rápida una gran cantidad de información.

En la era de Wikipedia y de otras muchas fuentes de datos *online*, es evidente que no resulta difícil *encontrar* información; de hecho, para

asegurarnos de ello, este compendio está también disponible en un formato digital de fácil consulta. Sin embargo, somos conscientes de que lo que realmente necesita un estudiante de patología del siglo XXI es una sinopsis organizada, concisa y fácil de comprender de los conceptos y hechos más adecuados en cada caso, con referencias cruzadas al material presente en un volumen más extenso.

Creemos que la novena edición del compendio consigue de manera satisfactoria tal objetivo. Se ha reescrito por completo, registrando todas las novedades contempladas en el tomo del que procede. Asimismo, se han incluido tablas y figuras ilustrativas allí donde ha sido necesario, aunque no se hayan reproducido todas las magníficas imágenes macroscópicas e histológicas incluidas en aquel. Se ha homogeneizado el estilo, y tanto la organización del material como el nivel de detalle han alcanzado una mayor uniformidad que en ediciones anteriores. De esta manera, esperamos que este compendio conserve la inspiración y el atractivo de la obra matriz, si bien, en un formato de menor tamaño que, en verdad, lo convierta en un «compañero de viaje» adecuado.

Para finalizar, los autores desean agradecer su inestimable ayuda, su gran pericia en la edición de los textos (y su infinita paciencia) a Rebecca Mitchell y Becca Gruliow; sin su asistencia y su colaboración la edición de esta obra todavía estaría en proceso de gestación.

Rick Mitchell

Vinay Kumar

Abul Abbas

Jon Aster

Índice de capítulos

Patología general

- 1 La célula como unidad de salud y enfermedad, 3
- 2 Respuestas celulares al estrés y las agresiones tóxicas: adaptación, lesión y muerte, 37
- 3 Inflamación y reparación, 62
- 4 Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock, 96
- 5 Trastornos genéticos, 115
- 6 Enfermedades del sistema inmunitario, 145
- 7 Neoplasias, 185
- 8 Enfermedades infecciosas, 225
- 9 Enfermedades ambientales y nutricionales, 261
- 10 Enfermedades de la lactancia y la infancia, 290

Patología sistémica: enfermedades de los sistemas orgánicos

- 11 Vasos sanguíneos, 315
- 12 Corazón, 341
- 13 Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo, 376
- 14 Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos, 413
- 15 Pulmón, 439
- 16 Cabeza y cuello, 472

- 17** Tubo digestivo, 483
- 18** Hígado y vesícula biliar, 529
- 19** Páncreas, 561
- 20** Riñón, 570
- 21** Vías urinarias bajas y aparato genital masculino, 602
- 22** Aparato genital femenino, 620
- 23** Mama, 644
- 24** Sistema endocrino, 661
- 25** Piel, 704
- 26** Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas, 727
- 27** Nervios periféricos y músculos esqueléticos, 760
- 28** Sistema nervioso central, 776
- 29** Ojo, 812
- Índice alfabético, 825

Nota:

A menos que se especifique otra cosa, todas las referencias de páginas, incluyendo las que siguen a títulos y las del texto principal, hacen referencia a Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional, 9.ª ed.

Patología general

Página deliberadamente en blanco

La célula como unidad de salud y enfermedad

La patogenia de la enfermedad se entiende mejor en un contexto de estructura y funciones *normales* de la célula y del conocimiento del modo en el que esta puede alterarse. El presente capítulo repasa los principios básicos y los más recientes avances en el campo de la biología celular, planteamiento por lo demás aplicable a todo el resto del libro.

Genoma (p. 1)

ADN no codificante (p. 1)

El genoma humano codifica unas 20.000 proteínas, aunque las secuencias implicadas en la codificación de sus genes apenas alcanzan el 1,5% del total de 3.200 millones de pares de bases de ADN. Hasta el 80% del ADN restante es funcional solo por el hecho de que puede unirse a las proteínas o regular la expresión génica. Las principales clases de secuencias codificantes no proteínicas comprenden las siguientes (fig. 1-1):

- Regiones *promotoras e intensificadoras* que aportan lugares de unión para factores de transcripción.
- Lugares de unión para factores que mantienen *estructuras cromatínicas* de orden superior.
- *ARN reguladores no codificantes*. Más del 60% del genoma se transcribe en ARN que nunca se traduce a proteínas, pero que sí regula la expresión génica (p. ej., micro-ARN [miARN] y ARN no codificantes largos) (v. más adelante).
- *Elementos genéticos móviles* (p. ej., *transposones*). Un tercio del genoma está constituido por «genes saltarines», implicados en la regulación génica y la organización de la cromatina.
- Regiones estructurales especiales del ADN (p. ej., *telómeros* [extremos del cromosoma] y *centrómeros* [«anclajes» del cromosoma]).

Todo par de personas comparte más del 99,5% de sus secuencias de ADN, por lo que la variación interpersonal, incluyendo la sensibilidad ante la enfermedad y las respuestas a los estímulos ambientales, queda codificada en menos del 0,5% del total del ADN celular (15 millones de pares de bases). Las dos formas más comunes de variación del ADN son las siguientes:

- *Polimorfismos de nucleótido único (PNU)*: variantes de posiciones de un único nucleótido identificadas mediante secuenciación del genoma. Su número es de unos 6 millones y están presentes en todo el genoma, en exones, intrones y regiones intergénicas. Apenas el 1% de ellos se localiza en regiones codificantes. Los PNU localizados en regiones no codificantes pueden afectar a la expresión génica influyendo en los elementos reguladores. Incluso los PNU «neutros» (sin efecto sobre la función o la expresión génica) son marcadores útiles cuando son coheredados con un gen asociado a enfermedad como consecuencia de la proximidad física (desequilibrio de *ligamiento*). En la mayoría de los casos, cualquier PNU tiene repercusiones relativamente escasas sobre la enfermedad; no obstante, combinaciones de PNU pueden predecir el riesgo de trastornos multigénicos complejos (p. ej., hipertensión).

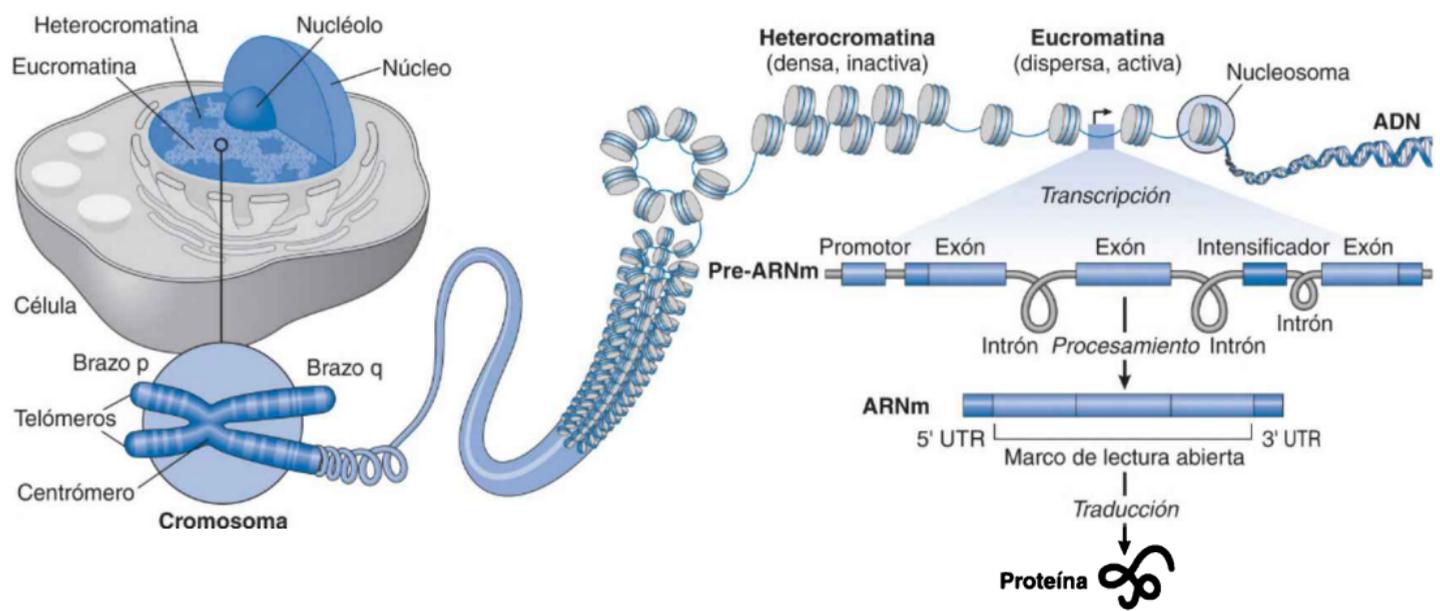


Figura 1-1 Organización del ADN nuclear. Con el microscopio óptico, el material genético está organizado en *eucromatina*, dispersa y transcripcionalmente activa, o *heterocromatina*, con empaquetamiento compacto y transcripcionalmente inactiva. En ocasiones, la cromatina está conectada mecánicamente con la membrana nuclear, y la perturbación de esta puede influir en la transcripción. Los cromosomas (como se muestra) solo se visualizan con el microscopio óptico durante la división celular. En la mitosis, se organizan en cromátidas emparejadas conectadas en los *centrómeros*. Estos actúan como lugar para la formación de un complejo de proteínas del cinetocoro, que regula la segregación de proteínas en la metafase. Los *telómeros* son secuencias de nucleótidos repetitivas que cubren los extremos de las cromátidas y permiten la replicación repetida de los cromosomas, sin pérdida de ADN en las terminaciones cromosómicas. Las cromátidas se disponen en brazos cortos «P» («*petite*») y largos «Q», la siguiente letra del alfabeto. El patrón en bandas característico de las cromátidas se atribuye a su contenido relativo en GC (menos contenido de GC en las bandas en relación con el de las zonas situadas entre ellas), con genes que tienden a localizar las regiones interbandas. Las fibras de cromatina individuales comprenden un cordón de nucleosomas –núcleos de ADN arrollados en torno a núcleos de histonas octaméricos–, con los nucleosomas conectados con enlazadores de ADN. Las promotoras son regiones no codificantes de ADN que inician la transcripción génica. Se sitúan en la misma cadena y en posición anterógrada de su gen asociado. Los potenciadores son elementos reguladores que modulan la expresión génica, a distancias de 100 kb o más, retrotrayéndose a los promotores y reclutando factores adicionales necesarios para regular la expresión de especies pre-ARNm. Las secuencias intrónicas son posteriormente cortadas del pre-ARNm para producir el mensaje definitivo traducido en proteína, sin las regiones 3' y 5' no traducidas (UTR). Además de las secuencias potenciadoras, promotoras y UTR, los elementos no codificantes se encuentran en todo el genoma y comprenden repeticiones cortas, regiones de unión a factores reguladores, ARN reguladores no codificantes y transposones.

- *Variaciones en el número de copias (VNC)*: estas variaciones se manifiestan con números diferentes de secuencias repetidas de ADN, de hasta millones de pares de bases de longitud. Aproximadamente la mitad de las VNC afectan a secuencias codificantes, por lo que pueden ser responsables de buena parte de la diversidad fenotípica humana.
- *Epigenética*: engloba los cambios hereditarios de la expresión génica no causados por variación primaria en la secuencia de ADN y es, asimismo, importante para la generación de diversidad genética (v. apartado siguiente).

Organización de las histonas (p. 3)

Aunque todas las células tienen el mismo material genético, las diferenciadas terminalmente presentan estructuras y funciones distintas, determinadas por programas de expresión génica específicos de cada linaje regidos por *factores epigenéticos* (fig. 1-2):

- *Histonas y factores modificadores de histonas*. Los *nucleosomas* son segmentos de 147 pares de bases que rodean un núcleo de *histonas*. Los complejos ADN-histona se unen mediante enlazadores de ADN y se compactan para formar la *cromatina*. Esta presenta dos formas básicas: 1) *heterocromatina*, citoquímicamente densa y transcripcionalmente inactiva, y 2) *eucromatina*, citoquímicamente dispersa y transcripcionalmente activa (v. fig. 1-1). Las histonas son estructuras dinámicas:
 - Los *complejos remodeladores de cromatina* recolocan los nucleosomas en el ADN, exponiendo (u ocultando) los elementos reguladores de los genes, como los promotores.
 - Los *complejos escritores de cromatina* introducen modificaciones químicas (*marcas*) en los aminoácidos, como metilación, acetilación o fosforilación. Los genes transcritos activamente presentan marcas de histonas que hacen que el ADN sea accesible a las ARN polimerasas. En cambio, los inactivos tienen marcas de histonas que favorecen la compactación del ADN en heterocromatina.
 - Los *borradores de cromatina* eliminan las marcas de histonas, en tanto que los *lectores de cromatina* enlazan determinadas marcas, regulando así la expresión génica.
 - La *acetilación de histonas* tiende a incrementar la transcripción, mientras que la metilación y la fosforilación pueden aumentarla o reducirla.
- *Metilación del ADN*. Es característico que niveles altos de metilación del ADN en los elementos reguladores génicos causen silenciamiento transcripcional.
- Los *factores organizadores de la cromatina* son proteínas unidas a regiones no codificantes que controlan la formación de gran alcance de bucles de ADN, para regular las relaciones espaciales entre potenciadores y promotores génicos.

Micro-ARN y ARN largo no codificante (p. 4)

Los **miARN** (p. 4) son ARN cortos (de 21 a 30 nucleótidos); no codifican proteínas, sino que están implicados en el silenciamiento postranscripcional de la expresión génica. La transcripción de miARN produce un miARN primario, fragmentado progresivamente por la enzima *DICER*, que se acaba asociando a un agregado multiproteínico llamado complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC; fig. 1-3). El ulterior emparejamiento de bases entre la cadena de miARN y su ARNm orienta al RISC, bien a la división del ARNm, bien a la represión de su traducción.

Los *ARN de interferencia pequeños (pARNi)* sintéticos son breves secuencias de ARN que pueden introducirse en las células, actuando de modo análogo a los miARN endógenos. Ello constituye la base de los experimentos de atenuación génica (*knockdown*) para estudiar la función de los genes; se está también investigando su uso para desarrollar compuestos terapéuticos que silencien genes patógenos.

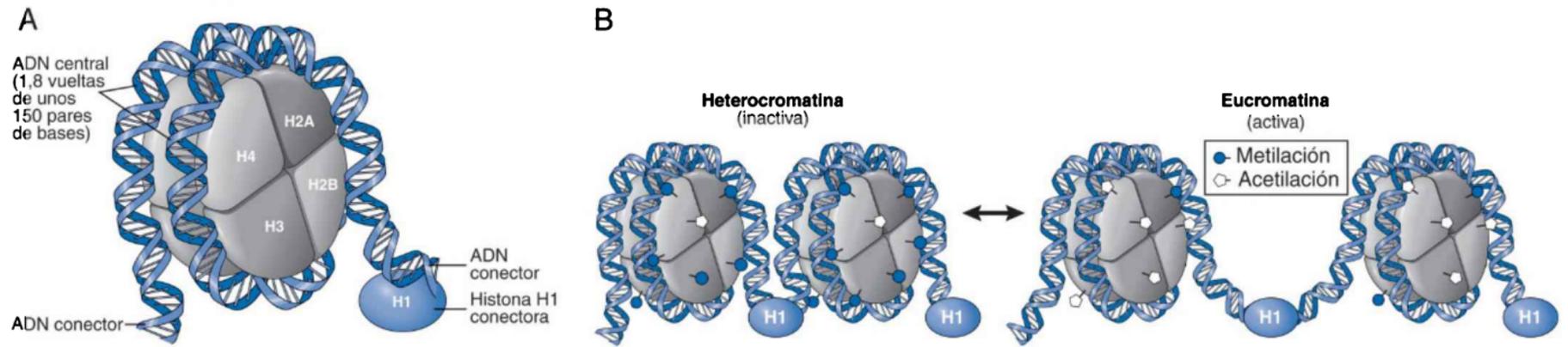


Figura 1-2 Organización de las histonas. **A.** Los nucleosomas están compuestos por octámeros de proteínas histonas (cada dos formadas por subunidades de histonas H2A, H2B, H3 y H4) rodeadas por 1,8 vueltas de 147 pares de bases de ADN. La histona H1 se sitúa en ADN de enlace de 20-80 nucleótidos, entre los nucleosomas, y ayuda a estabilizar la arquitectura global de la cromatina. Las subunidades de histonas tienen carga positiva, lo que permite la compactación del ADN cargado negativamente. **B.** El estado relativo del desenrollado del ADN (y, por tanto, el acceso a factores de transcripción) está regulado por modificación de las histonas (p. ej., por acetilación, metilación y/o fosforilación [las denominadas «marcas»]). Las marcas se crean y se borran dinámicamente. Algunas, como la acetilación de histonas, «abren» la estructura de la cromatina, mientras que otras, como la metilación de determinados residuos de histonas, tienden a condensar el ADN e inducen silenciamiento génico. El propio ADN puede también metilarse, modificación asociada a la inactivación de la transcripción.

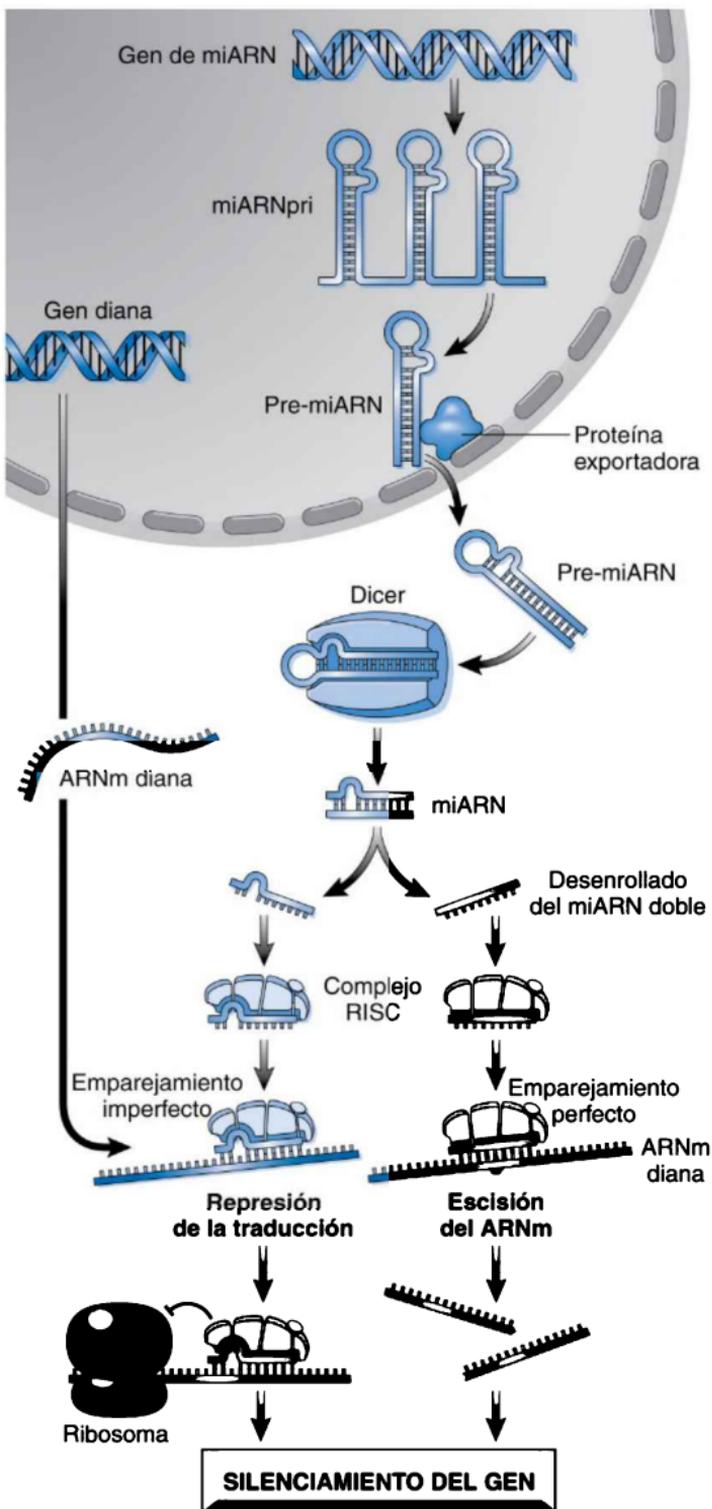


Figura 1-3 Generación de micro-ARN (miARN) y su modo de actuación en la regulación de la función génica. Los genes de miARN son transcritos para producir un miARN primario (*miARNpri*), que es procesado en el núcleo para formar un *pre-miARN* compuesto por una sola cadena de ARN con estructuras en horquilla secundarias que forman secuencias de ARN bicatenario. Tras la exportación fuera del núcleo mediante proteínas transportadoras específicas del pre-miARN, la enzima *Dicer* citoplásmica recorta el pre-miARN, generando miARN maduros bicatenarios de 21 a 30 nucleótidos. A continuación, el miARN se desenrolla y las cadenas aisladas resultantes se incorporan al *complejo silenciador inducido por ARN (RISC)* multiproteínico. El emparejamiento de bases entre el miARN monocatenario y su ARNm diana dirige al RISC a escindir ese ARNm diana o a reprimir su traducción. En ambos casos, el gen del ARNm diana es silenciado postranscripcionalmente.

El **ARN largo no codificante** (ARNlnc) (p. 5) es entre 10 y 20 veces más abundante que el ARNm y está implicado en la modulación de la expresión génica:

- El ARNlnc limita el acceso de la ARN polimerasa a genes codificantes específicos. El mejor ejemplo de ello afecta al XIST, transcrito a partir del cromosoma X y que desempeña un papel esencial en la inactivación fisiológica de este.
- El ARNlnc puede facilitar la unión al factor de transcripción, favoreciendo la activación génica.
- El ARNlnc puede facilitar la modificación de la cromatina o proporcionar un andamiaje para estabilizar su estructura.

Mantenimiento celular (p. 5)

La viabilidad y la función celulares dependen de un conjunto de funciones de mantenimiento fundamentales (p. ej., *integridad de membranas, adquisición de nutrientes, comunicación, movimiento, renovación de moléculas senescentes, catabolismo molecular y producción de energía*). A menudo, las actividades específicas se compartimentalizan en orgánulos intracelulares rodeados por membrana (fig. 1-4); los entornos intracelulares singulares (p. ej., de pH bajo o con calcio elevado) facilitan el establecimiento de vías bioquímicas específicas, secuestran las enzimas potencialmente lesivas o reactivan los metabolitos.

Volumen relativo de los orgánulos intracelulares (hepatocito)

Compartimento	% del volumen total	Número/célula	Función en la célula
Citosol	54%	1	Metabolismo, transporte, traducción de proteínas
Mitocondrias	22%	1.700	Generación de energía, apoptosis
RE rugoso	9%	1*	Síntesis de membrana y proteínas secretadas
RE liso, Golgi	6%	1*	Modificación, clasificación y catabolismo de proteínas
Núcleo	6%	1	Regulación celular, proliferación y transcripción de ADN
Endosomas	1%	200	Transporte intracelular y exportación
			Ingestión de sustancias extracelulares
Lisosomas	1%	300	Catabolismo celular
Peroxisomas	1%	400	Metabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga

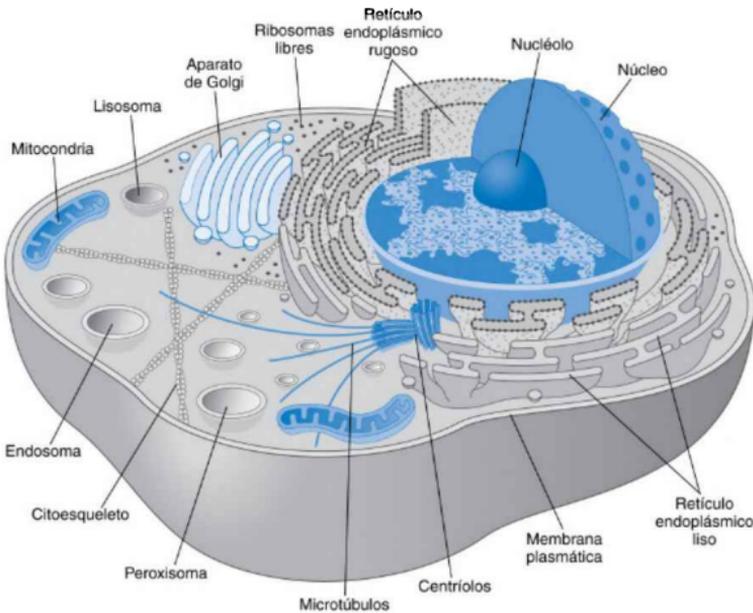


Figura 1-4 Componentes subcelulares básicos de las células. La tabla presenta el número de los diferentes orgánulos de un hepatocito típico, así como su volumen en la célula. La figura muestra las relaciones geográficas, pero no pretende ser precisa en cuanto a la escala. (Adaptado de Weibel ER, Stäubli W, Gnägi HR, et al: *Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods, and normal morphometric data for rat liver.* J Cell Biol 42:68, 1969.)

Membrana plasmática: protección y obtención de nutrientes (p. 6)

La membrana plasmática y las de los orgánulos son bicapas fluidas de fosfolípidos anfipáticos con cabezas hidrófilas, enfrentadas al medio acuoso, y colas lipídicas hidrófobas, que interactúan para formar una barrera frente a la difusión pasiva (fig. 1-5). Los componentes de la membrana se distribuyen de modo heterogéneo y asimétrico:

- El *fosfatidilinositol* de la hoja interna de la membrana sirve de soporte fosforilado para las proteínas intracelulares, mientras que los polifosfoinosítidos son hidrolizados por la fosfolipasa C para generar segundos mensajeros intracelulares, como diacilglicerol y trifosfato de inositol.
- La *fosfatidilserina* de la cara interna aporta carga negativa para las interacciones proteínicas, en tanto que, en la cara extracelular (en células sujetas a muerte celular programada) es una señal de «cómeme» para los fagocitos.
- Los *glucolípidos* y la *esfingomielina* se expresan preferentemente en la cara extracelular; los primeros son importantes para las interacciones intercelulares y célula-matriz.
- Ciertos componentes de la membrana se autoasocian, formando dominios aislados llamados «balsas lipídicas».

Las proteínas de membrana se relacionan con las membranas lipídicas mediante una de varias interacciones posibles:

- Las *proteínas transmembrana* tienen uno o más segmentos α -helicoidales relativamente hidrófobos que atraviesan la bicapa lipídica.
- Interacción por unión postraduccional a grupos prenilo (p. ej., farnesilo) o ácidos grasos (p. ej., ácido palmítico), insertados en la membrana plasmática.
- La modificación postraduccional del glucosilfosfatidilinositol (GPI) favorece su fijación a la cara extracelular de la membrana.
- Las proteínas de membrana periféricas pueden asociarse de forma no covalente a las auténticas proteínas transmembrana.
- Numerosas proteínas de la membrana plasmática actúan de forma conjunta como grandes complejos, ensamblados principalmente en el retículo endoplásmico rugoso (RER) o se forman por difusión lateral en la membrana plasmática. Este último caso es característico de muchos receptores que se dimerizan en presencia de ligandos para formar unidades de señalización funcionales.

Aunque lateralmente las membranas son fluidas, las proteínas de su interior en ocasiones quedan confinadas en dominios aislados. En consecuencia, las proteínas insertadas presentan diferentes solubilidades intrínsecas en varios dominios lipídicos, acumulándose en diversas áreas (p. ej., en balsas lipídicas). También es posible hallar distribuciones proteínicas no aleatorias, mediante interacciones proteína-proteína intercelulares (p. ej., en las *uniones herméticas*) que establecen límites definidos. Esta estrategia se emplea para mantener la *polaridad celular* (p. ej., superior/apical frente a inferior/basolateral) en las capas epiteliales. Los dominios de membrana aislados también se forman por interacción de proteínas con moléculas citoesqueléticas o matriz extracelular (MEC). La distribución no aleatoria de los lípidos y proteínas de membrana resultante es importante para las interacciones intercelulares y célula-matriz, así como para las vías secretora y endocítica.

La cara extracelular de la membrana plasmática está salpicada de hidratos de carbono en las glucoproteínas y los glucolípidos, así como de cadenas de polisacáridos unidas a los proteoglicanos integrantes de la membrana. Este *glucocáliz* actúa como barrera química y mecánica, y media las interacciones intercelulares y célula-matriz.

Difusión pasiva a través de la membrana (p. 9)

Las moléculas pequeñas no polares (O_2 y CO_2) y las hidrófobas (p. ej., moléculas esteroideas como el estradiol y la vitamina D) difunden con

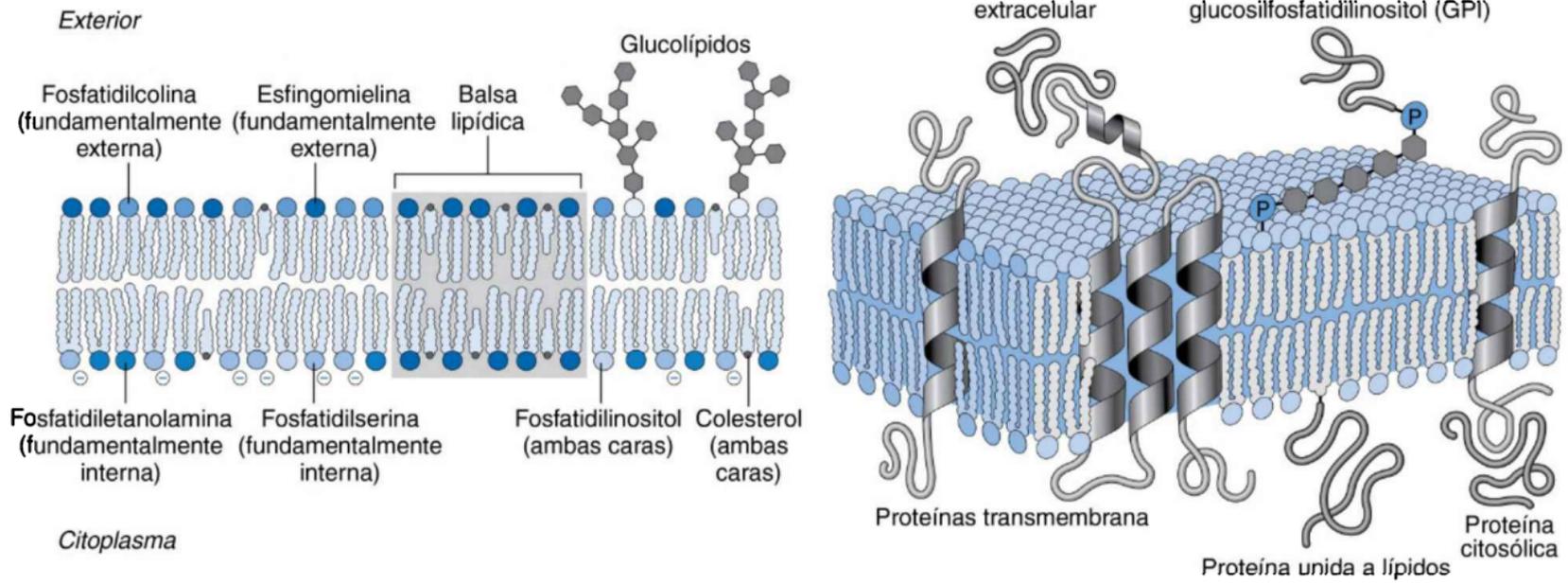


Figura 1-5 Organización y asimetría de la membrana plasmática. La membrana plasmática es una bicapa de fosfolípidos, colesterol y proteínas asociadas. La distribución de los fosfolípidos en la membrana es asimétrica debido a la actividad de las *flipasas*; la *fosfatidilcolina* y la *esfingomielina* están sobrerrepresentadas en la cara externa, y la *fosfatidilserina* (carga negativa) y la *fosfatidiletanolamina* son predominantes en la interna; los glucolípidos solo están en la superficie externa, donde forman parte del glucocálix extracelular. Aunque la membrana es fluida lateralmente y los diversos constituyentes se difunden de manera aleatoria, también se desarrollan dominios específicos estables (*balsas lipídicas*). Las proteínas asociadas a la membrana pueden atravesarla (de modo individual o múltiple) a través de secuencias aminoácidas hidrófobas α -helicoidales. Dependiendo del contenido lipídico de la membrana y de la hidrofobia de los dominios proteínicos, esas proteínas pueden tener distribuciones no aleatorias en la membrana. Las de la cara citosólica se asocian en ocasiones a las membranas, mediante modificaciones postraduccion (p. ej., farnesilación o adición de ácido palmítico). Las proteínas de la cara extracitoplásmica se asocian a la membrana mediante enlaces de glucosilfosfatidilinositol. Además de las interacciones proteína-proteína en la membrana, las proteínas de la membrana se relacionan también con proteínas extracelulares y/o intracitoplásmicas, para generar complejos grandes, relativamente estables (p. ej., el *complejo de adhesión focal*). Las proteínas transmembrana pueden trasladar fuerzas mecánicas (p. ej., del citoesqueleto o la MEC), así como señales químicas, a través de la membrana. Organizaciones similares de lípidos y proteínas asociadas se encuentran en las membranas de los diversos orgánulos.

rapidez a través de las bicapas lipídicas a favor de sus gradientes de concentración. Las moléculas pequeñas polares (p. ej., agua, etanol y urea) también atraviesan las membranas con relativa facilidad, aunque el transporte de grandes volúmenes de agua (p. ej., en el epitelio tubular renal) requiere proteínas *acuaporinas*.

Transportadores y canales (p. 9)

Las moléculas polares > 75 Da (p. ej., azúcares y nucleótidos) y todos los iones precisan transportadores proteínicos especializados para atravesar las membranas celulares (plasmática o de los orgánulos). Cada soluto tiene típicamente un transportador de alta especificidad (p. ej., una proteína determinada transporta glucosa, pero no galactosa) (fig. 1-6).

- Las *proteínas canal* crean poros hidrófilos que, al abrirse, permiten el paso rápido de solutos (limitado por su tamaño y su carga). Los gradientes de concentración y/o eléctrico impulsan el movimiento del soluto. Es característico que a través de las membranas plasmáticas se establezca una diferencia de potencial, de forma que el interior tiene carga negativa en relación con el exterior.
- Las *proteínas transportadoras* se unen a su soluto específico y experimentan un cambio conformacional para transportar el ligando a través de la membrana. El *transporte activo* de ciertos solutos *contra* un gradiente de concentración puede, pues, ser efectuado por moléculas transportadoras (no canales), utilizando la energía liberada por la hidrólisis del *trifosfato de adenosina (ATP)* o por un gradiente iónico acoplado.

Dado que las membranas son plenamente permeables a las moléculas polares pequeñas, el agua las atraviesa siguiendo las correspondientes concentraciones de solutos. Por tanto, la presencia de una mayor cantidad de sal extracelular en relación con el citosol (*hipertonía*) provoca una salida neta de agua de las células, mientras que la *hipotonía* induce una entrada neta del agua hacia su interior. Dado que el citosol es rico en metabolitos cargados y en especies proteínicas que atraen cantidades elevadas de contraiones, tendentes a incrementar la osmolaridad intracelular, las células requieren un constante bombeo al exterior de iones inorgánicos (p. ej., Na^+ y Cl^-) para evitar la sobrehidratación. El proceso es mediado por la actividad de la ATPasa de sodio/potasio de membrana. Así pues, la pérdida de capacidad de generar energía (p. ej., en una célula afectada por toxinas o isquemia) provoca hinchazón osmótica y, en última instancia, rotura celular. Mecanismos de transporte similares regulan el pH intracelular e intraorganular. La mayoría de las enzimas citosólicas tienen un pH óptimo (que las hace actuar mejor) de alrededor de 7,4, mientras que las enzimas lisosómicas son más eficaces con pH de 5 o menos.

Captación en fase líquida y mediada por receptores (v. fig. 1-6) (p. 9)

La *endocitosis* permite la *importación* de macromoléculas > 1.000 Da: algunas de ellas son captadas por invaginaciones de la membrana plasmática llamadas *cavéolas*, en tanto que otras son internalizadas mediante *vesículas pinocíticas*, tras unirse a receptores específicos de la superficie celular.

- *Endocitosis mediada por cavéolas*. Las cavéolas («pequeñas cuevas») son invaginaciones de la membrana plasmática *sin revestimiento* asociadas a moléculas unidas a GPI, proteínas de unión a monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), cinasas de la familia SRC y receptor de folato. La internalización de las cavéolas unidas a cualquier molécula y a líquido extracelular asociado se denomina *potocitosis*, literalmente, «sorbo celular». Aunque las cavéolas liberan algunas moléculas al citosol (p. ej., folato), también regulan la transducción de señal transmembrana y/o la adhesión celular, internalizando receptores e integrinas.
- La *pinocitosis* («bebida celular») es un proceso en fase líquida en el que la membrana plasmática se invagina hasta separarse de la membrana hacia el interior celular, formando una vesícula citoplásmica. Las vesículas

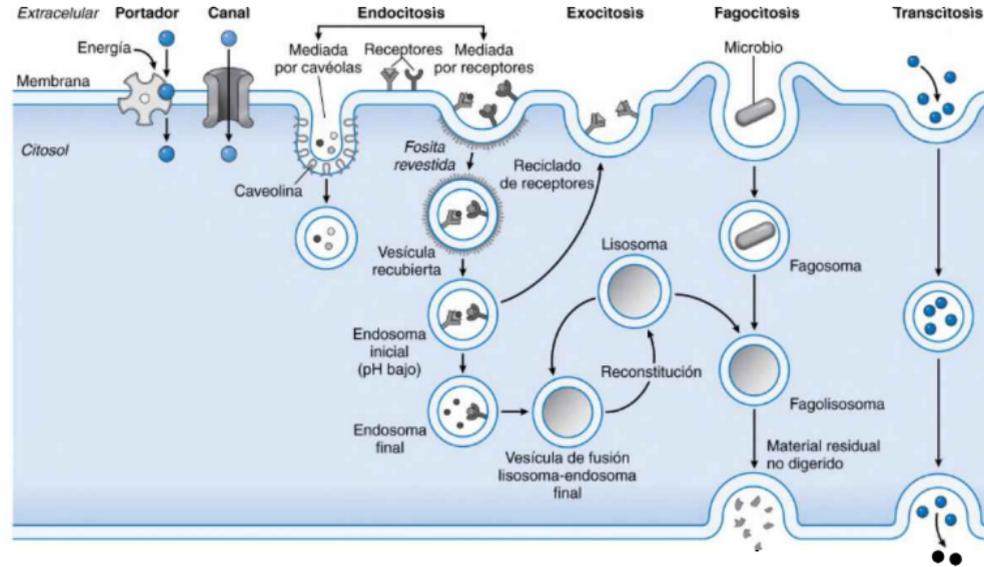


Figura 1-6 Movimiento de moléculas pequeñas y estructuras más grandes a través de las membranas. La bicapa lipídica es relativamente impermeable a todas las moléculas, excepto a las más pequeñas y/o hidrófobas. Así pues, la importación o exportación de especies cargadas requieren proteínas transportadoras transmembrana específicas. La internalización o externalización de grandes proteínas, partículas complejas o incluso células, precisa que sean envueltas por segmentos de membrana. Los solutos pequeños con carga atraviesan la membrana utilizando proteínas canal o transportadoras. En general, cada molécula necesita un transportador específico. Los *canales* se emplean cuando los gradientes de concentración pueden impulsar el movimiento del soluto. Las *portadoras* son necesarias cuando el soluto se desplaza *contra* un gradiente de concentración. La captación mediada por receptores o en fase líquida implica a las vacuolas rodeadas por membrana. Las *caveólas* endocitan líquido extracelular, proteínas de membrana y ciertas moléculas unidas a receptores (p. ej., folato) en un proceso dirigido por las proteínas caveolinas, concentradas en las balsas lipídicas (*potocitosis*). La *pinocitosis* de líquido extracelular y de la mayoría de los pares receptor-ligando implica por su parte a *fositas* y *vesículas revestidas por clatrina*. Después de la internalización, la clatrina se disocia y puede ser reutilizada, mientras que la vesícula resultante madura se acidifica progresivamente. En el endosoma inicial y/o final, el ligando puede liberarse de su receptor (p. ej., el hierro liberado de la transferrina unida a su receptor), reciclándose en la superficie celular para proceder a una nueva ronda del ciclo. Otra alternativa es que el receptor y el ligando presentes en los endosomas se fusionen con los lisosomas (p. ej., en el caso del factor de crecimiento epidérmico unido a su receptor). Tras la degradación completa, la vesícula de fusión endosoma-lisosoma puede regenerar los lisosomas. La *fagocitosis* conlleva invaginación de la membrana no mediada por clatrina de partículas grandes, sobre todo mediante fagocitos especializados (p. ej., macrófagos o neutrófilos). Los fagosomas así constituidos se terminan por fusionar con los lisosomas, a fin de facilitar la degradación del material internalizado. La *transcitosis* consiste en el transporte transcelular endocítico de soluto y/o ligando de una cara a otra de la célula. La *exocitosis* es el proceso a través del cual las vesículas rodeadas de membrana se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido al espacio extracelular.

endocitadas pueden regresar a la membrana para una nueva ingestión. La pinocitosis y la endocitosis mediada por receptores (v. más adelante) comienzan en una región especializada de la membrana plasmática llamada *fosita revestida por clatrina*, que se invagina hasta formar una *vesícula revestida por clatrina*. Atrapada en ella quedan una porción del medio extracelular y macromoléculas unidas a receptores (v. más adelante). A continuación, las vesículas pierden su revestimiento y se fusionan con estructuras intracelulares ácidas denominadas *endosomas iniciales*, en los que el contenido es parcialmente procesado antes de pasar a los lisosomas.

- La endocitosis mediada por receptores es el principal mecanismo de captación de ciertas macromoléculas (transferrina y lipoproteínas de baja densidad [LDL]). Tras unirse a los receptores localizados en las fositas revestidas por clatrina, la LDL y la transferrina son endocitadas en las vesículas. En medios ácidos, la LDL y la transferrina liberan su carga (colesterol y hierro, respectivamente), que pasa al citoplasma. Los receptores de LDL y transferrina son resistentes a la degradación, lo que les permite reciclarse y volver a la membrana plasmática. Los defectos en la captación mediada por receptores o el procesamiento de la LDL son responsables de la hipercolesterolemia familiar (v. capítulo 5).

La *exportación* celular de grandes moléculas desde las células se llama *exocitosis*. Las proteínas sintetizadas y empaquetadas en el RER y el aparato de Golgi se concentran en las vesículas secretoras, que después se funden con la membrana plasmática para expulsar su contenido. La *transcitosis*, movimiento de las vesículas endocitadas entre los compartimentos apical y basolateral de las células, permite el transporte de grandes cantidades de proteínas intactas a través de las barreras epiteliales (p. ej., los anticuerpos ingeridos con la leche materna a través de los epitelios intestinales) o el desplazamiento rápido de grandes volúmenes de soluto.

Interacciones intercelulares y citoesqueleto (p. 10)

La forma y polaridad celulares, el tráfico intercelular y la motilidad dependen de las proteínas del citoesqueleto intracelular (fig. 1-7):

- *Microfilamentos de actina*: son fibrillas de 5 a 9 nm de diámetro formadas a partir de la actina globular (G-actina), la proteína citosólica más abundante; los monómeros de G-actina se polimerizan no covalentemente para generar filamentos largos (F-actina), que forman hélices bicatenarias de polaridad definida; se añaden (o pierden) subunidades globulares nuevas en el extremo «positivo» de la cadena. En las células no musculares, las proteínas unidas a actina la organizan en haces y redes que controlan la forma y el movimiento celulares. En las musculares, se produce contracción, por acción de la *miosina* regida por ATP, que se desliza sobre los filamentos de actina.
- *Filamentos intermedios*: son una familia extensa y heterogénea de fibrillas de 10 nm de diámetro, con patrones de expresión característicos específicos de células y tejidos.
 - *Láminas A, B y C*: láminas nucleares de todas las células.
 - *Vimentina*: células mesenquimatosas (fibroblastos, endotelio).
 - *Desmina*: células musculares; forman el andamiaje sobre el cual se contraen la actina y la miosina.
 - *Neurofilamentos*: axones de neuronas; aportan fuerza y rigidez.
 - *Proteína ácida fibrilar de la glía*: células gliales que rodean las neuronas.
 - *Citoqueratinas*: hay al menos 30 variedades distintas, de tipo ácido (tipo I) y neutro/básico (tipo II).

Los filamentos intermedios presentan una forma polimerizada predominante y no se reorganizan activamente, como la actina. Son fibras robustas que soportan tensión mecánica y constituyen las principales proteínas estructurales de la piel y el pelo. Las láminas nucleares mantienen la morfología y regulan la transcripción nuclear.

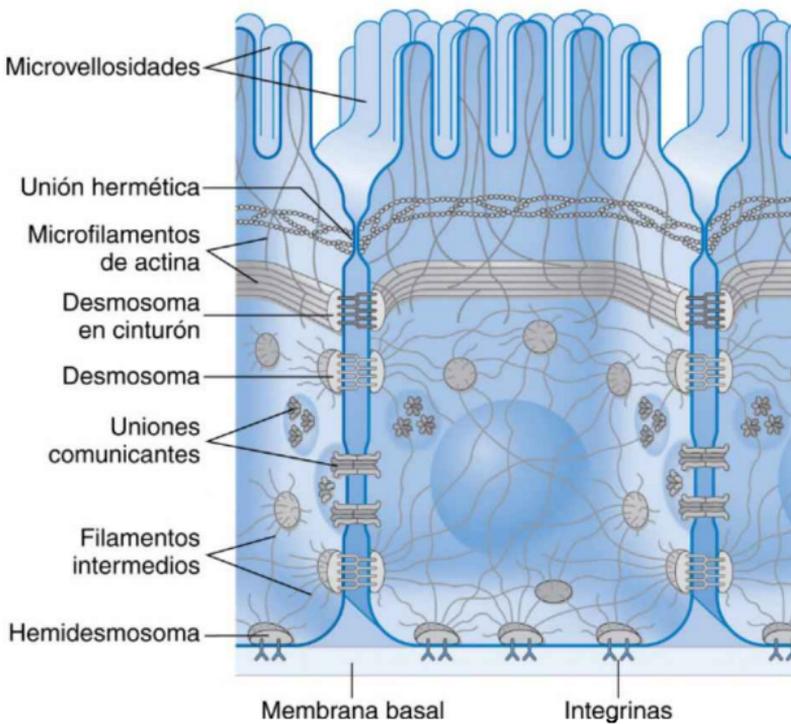


Figura 1-7 Elementos del citoesqueleto e interacciones intercelulares. La adhesión interepitelial comporta diversas interacciones entre proteínas de membrana, incluidas las mediadas por uniones herméticas y desmosomas; la adhesión a la MEC implica a integrinas celulares (y proteínas asociadas) con hemidesmosomas.

- **Microtúbulos:** son fibrillas de 25 nm de grosor, compuestas por dímeros polimerizados no covalentemente de tubulina α y β . Los microtúbulos son tubos huecos, en cambio dinámico y con polaridad definida. Sus extremos se designan como «+» o «-». El extremo «-» encaja en un centro organizador de microtúbulos (COM, o centrosoma) próximo al núcleo asociado a centriolos emparejados, mientras que el «+» se alarga o se retrae, añadiendo o eliminando dímeros de tubulina. Los microtúbulos hacen las veces de cables de conexión sobre los que «camina» las proteínas motoras para desplazar las vesículas y orgánulos por las células: las *cinesinas* son proteínas motoras destinadas al transporte anterógrado (de - a +), mientras que las *dineínas* se encargan del transporte retrógrado (de + a -). Los microtúbulos también participan en la separación de cromátidas hermanas durante la mitosis y se han adaptado para formar cilios móviles (p. ej., en el epitelio bronquial) o flagelos (en espermatozoides).

Interacciones intercelulares (p. 11). Las células interactúan y se comunican por medio de complejos de unión (v. fig. 1-7):

- Las uniones oclusivas (uniones herméticas) sellan células adyacentes entre sí, creando una barrera continua que limita el movimiento *paracelular* (entre células) de iones y otras moléculas. Las uniones están formadas por múltiples proteínas transmembrana, como *occludina*, *claudina*, *zonulina* y *catenina*. Además de ser una barrera altamente resistente al movimiento de los solutos, esta zona señala el límite entre los dominios apical y basolateral, ayudando a mantener la polaridad celular. Las uniones herméticas son estructuras dinámicas que se disocian y reforman según sea necesario, a fin de facilitar la proliferación epitelial o la migración de células inflamatorias.

- Las *uniones de anclaje (desmosomas)* unen mecánicamente las células (y sus citoesqueletos intracelulares) a otras células o a la MEC.
- Los *desmosomas puntiformes (máculas adherentes)* son pequeñas adherencias, similares a remaches, presentes entre las células; las estructuras parecidas unidas a la MEC se denominan *hemidesmosomas*, mientras que los dominios de adherencias intercelulares anchos se llaman *desmosomas en cinturón*.
- Los desmosomas están formados por asociación homotípica de glucoproteínas transmembrana llamadas *cadherinas*. En los desmosomas puntiformes, las cadherinas están unidas a filamentos intermedios intracelulares para distribuir las fuerzas extracelulares entre múltiples células. En cambio, en los desmosomas en cinturón están asociados a microfilamentos de actina intracelulares, que pueden determinar la forma y la motilidad.
- En los hemidesmosomas, las proteínas de conexión transmembrana, denominadas *integrinas*, se unen a filamentos intermedios intracelulares y, en consecuencia, vinculan funcionalmente el citoesqueleto a la MEC.
- Los *complejos de adhesión focal* son grandes complejos macromoleculares (> 100 proteínas) localizados en los hemidesmosomas e incluyen proteínas que generan señales intracelulares cuando las células están expuestas a fuerzas mecánicas (p. ej., el endotelio en el torrente circulatorio o los miocitos cardíacos en un corazón con insuficiencia).
- Las *uniones comunicantes (uniones en hendidura)* median el paso de señales químicas o eléctricas entre las células. Estas uniones son estructuras planas y densas, constituidas por poros de 1,5-2 nm (llamados *conexones*), formadas por hexámeros de proteínas transmembrana denominadas *conexinas*. La permeabilidad de las uniones comunicantes es reducida por el pH ácido o el aumento del calcio intracelular y su función es esencial en la comunicación intercelular. En los miocitos cardíacos, el calcio que fluye de célula a célula a través de las uniones comunicantes permite que el miocardio actúe como un sincitio funcional.

Maquinaria biosintética: retículo endoplásmico y aparato de Golgi (p. 12)

Todos los constituyentes celulares son renovados y degradados constantemente, aunque cada tipo molecular tiene una semivida diferente.

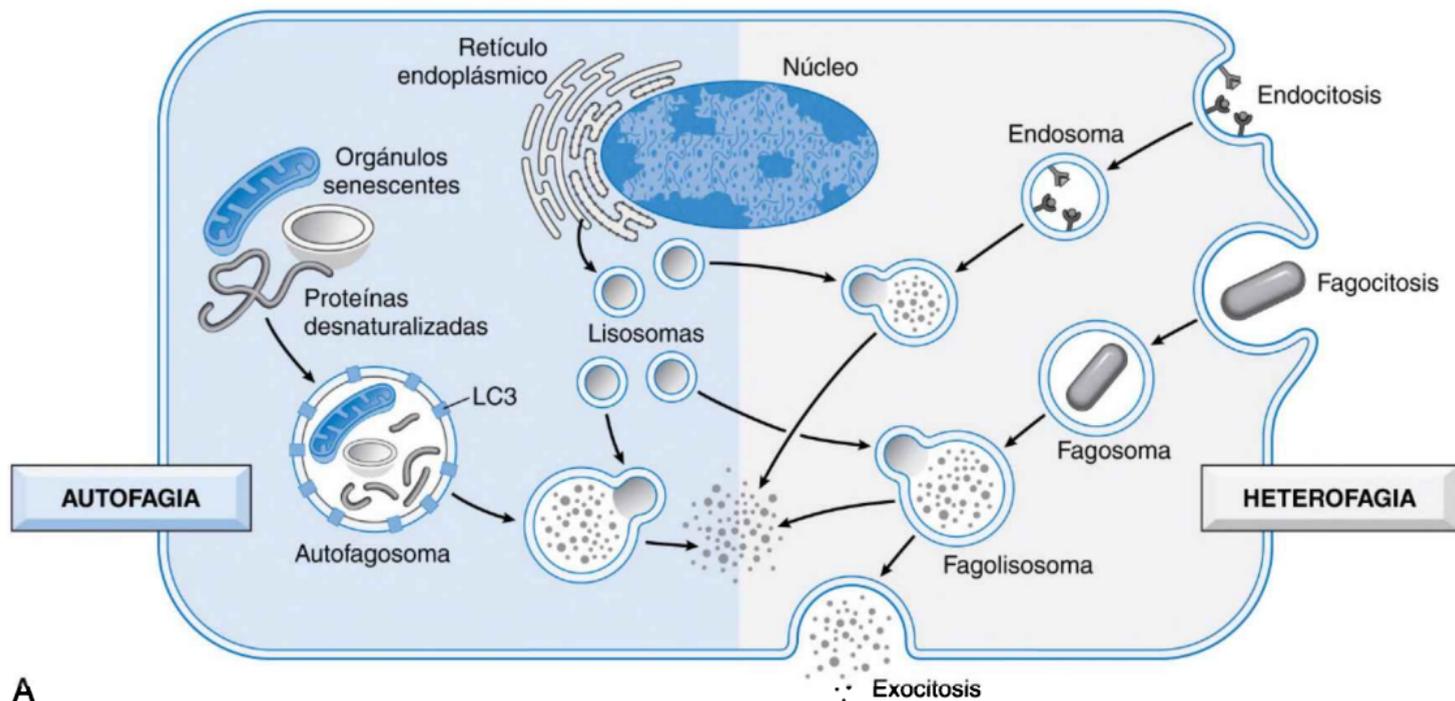
- **Retículo endoplásmico (RE).** Las proteínas y lípidos de membrana, así como las moléculas destinadas a la exportación, se sintetizan en el RE, compuesto por distintos dominios, diferenciados por *presencia* (RER) o *ausencia* (RE liso o REL) de ribosomas (v. fig. 1-5).
- **RER:** los ribosomas unidos a la membrana del RER traducen el ARNm en proteínas, que se extruyen a la luz del RE o se integran en su membrana. El proceso está dirigido mediante *secuencias señal* en los extremos N-terminal de las proteínas nacientes. Cuando las proteínas carecen de dicha secuencia, la traducción se registra en ribosomas libres del citosol, quedando la gran mayoría de estas proteínas en el citoplasma. Las proteínas insertadas en el RE se pliegan y forman complejos de polipéptidos (*oligomerización*). Por otra parte, se forman enlaces disulfuro, añadiéndose *oligosacáridos unidos a N* (restos glucídicos unidos a residuos de asparagina). Las *moléculas chaperonas* retienen las proteínas en el RE hasta que estas modificaciones se completan y se logra la configuración idónea. Cuando una proteína no se pliega o se oligomeriza adecuadamente, es retenida y degradada en el RE. El exceso de proteínas mal plegadas, que supera la capacidad del RE de degradarlas y eliminarlas, produce *respuesta de estrés del RE*, también llamada *respuesta a proteínas no plegadas (RPNP)*, causante de muerte celular por *apoptosis* (v. capítulo 2).

- **REL:** en la mayoría de las células, el REL es relativamente escaso y se localiza principalmente en la zona de transición desde el RER para transportar vesículas que se desplazan al aparato de Golgi (v. más adelante). Sin embargo, en células que sintetizan hormonas esteroideas (p. ej., en gónadas o suprarrenales) o que catabolizan moléculas liposolubles (p. ej., en el hígado), el REL es abundante. En realidad, la exposición repetida a compuestos metabolizados por el REL (p. ej., en el catabolismo del fenobarbital por el sistema del citocromo P-450) puede inducir hiperplasia reactiva del REL. Este también secuestra el calcio celular, y su posterior liberación del REL al citosol media numerosas respuestas a señales extracelulares (incluidas las de muerte celular apoptótica). En las células musculares, un REL especializado llamado *retículo sarcoplásmico* es el responsable de la liberación y secuestro cíclicos de iones calcio que regulan la contracción y relajación musculares, respectivamente.
- **Aparato de Golgi.** Desde el RER, las proteínas y lípidos destinados a otros orgánulos o a la secreción extracelular son transportados al *aparato de Golgi*. Este orgánulo consta de cisternas apiladas que progresivamente modifican las proteínas, según un patrón ordenado, de su configuración *cis* (cerca del RE) a la *trans* (cerca de la membrana plasmática); las macromoléculas atraviesan las diversas cisternas en vesículas rodeadas de membrana. A medida que las moléculas pasan de la configuración *cis* a la *trans*, los *oligosacáridos unidos a N*, originalmente añadidos a las proteínas en el RE, son recortados y modificados en un proceso escalonado. Asimismo, se agregan *oligosacáridos unidos a O* (restos glucídicos unidos a serina o treonina). Parte de esta glucosilación es importante para dirigir las moléculas a los lisosomas (a través del *receptor de manosa-6-fosfato [M6P]*); otros aductos de la glucosilación son importantes para las interacciones intercelulares o célula-matriz, o para eliminar células senescentes. La *red Golgi cis* recicla las proteínas devolviéndolas al RE, mientras que la *red Golgi trans* ordena las proteínas y los lípidos, y los dirige a otros orgánulos (incluida la membrana plasmática) o a vesículas secretoras destinadas a la liberación extracelular.

Eliminación de desechos: lisosomas y proteosomas (p. 13)

En la degradación de los constituyentes tisulares intervienen lisosomas o proteosomas (fig. 1-8).

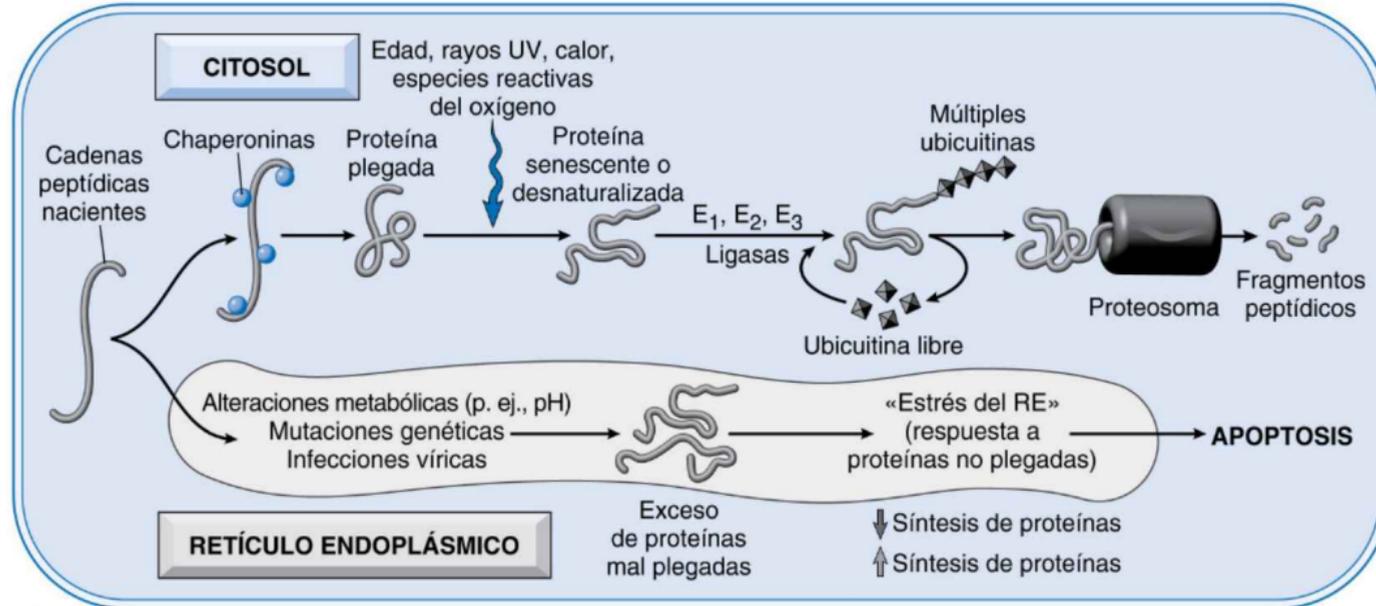
- Los *lisosomas* son orgánulos rodeados por membrana que contienen hidrolasas ácidas, como proteasas, nucleasas, lipasas, glucosidasas, fosfatasas y sulfatasas. Muchas de estas son proteínas modificadas por M6P, sobre las que actúan los lisosomas mediante unión a los receptores M6P en las vesículas de la *red trans* Golgi. Otras macromoléculas destinadas a los lisosomas llegan a ellos a través de tres vías (v. fig. 1-8):
- El material internalizado por *pinocitosis en fase líquida* o *endocitosis mediada por receptores* pasa por varios endosomas en su ruta hacia los lisosomas. El endosoma inicial es el primer compartimento ácido encontrado, mientras que las enzimas proteolíticas solo comienzan un proceso de digestión significativo en el endosoma final. Los endosomas finales maduran, constituyéndose en lisosomas. Durante la maduración, el orgánulo se torna cada vez más ácido.
- Los orgánulos senescentes y los grandes complejos de proteínas desnaturalizadas penetran en los lisosomas por *autofagia*. Los orgánulos obsoletos son rodeados por una doble membrana derivada del RE, formando un *autofagosoma* que se fusiona con los lisosomas. Además de favorecer el recambio de las estructuras envejecidas y muertas, la autofagia preserva la viabilidad celular durante la disminución de nutrientes (v. capítulo 2).
- La *fagocitosis* de microorganismos o grandes fragmentos de matriz o de residuos tiene lugar principalmente en fagocitos profesionales



A

Figura 1-8 Catabolismo intracelular. A. Degradación lisosómica. En la *heterofagia* (lado derecho), los lisosomas se fusionan con endosomas o fagosomas para facilitar la degradación de los contenidos de estos últimos (v. fig. 1-6). Los productos finales son liberados al citosol para nutrición, o son descargados al espacio extracelular (*exocitosis*). En la *autofagia* (lado izquierdo), los orgánulos senescentes o las proteínas desnaturalizadas son tomados como objetivo para proceder a la degradación mediada por lisosomas, rodeándolos con una doble membrana derivada del RE y marcada por proteínas LC3 (proteína asociada a microtúbulos 1A/1B-cadena ligera 3). Los generadores de estrés celular, como la reducción de nutrientes o ciertas infecciones intracelulares, también activan la vía autofagocítica.

(Continúa)



B

Figura 1-8 (cont.) B. Degradación proteosómica. Las proteínas citosólicas destinadas al recambio (p. ej., factores de transcripción o proteínas reguladoras), las proteínas senescentes o las que se han desnaturalizado por estrés mecánico o químico extrínseco pueden ser marcadas con múltiples moléculas de ubiquitina (mediante actividad de las ubiquitina ligasas E₁, E₂ y E₃). Esto señala a las proteínas para su degradación por los complejos citosólicos con múltiples subunidades que degradan las proteínas formando pequeños fragmentos peptídicos. Las concentraciones altas de proteínas mal plegadas en el RE desencadenan una *respuesta a proteínas no plegadas* protectora, causante de una sustancial reducción de la síntesis proteínica, aunque los incrementos específicos de las proteínas chaperoninas favorecen el nuevo plegamiento proteínico. Si esto no es suficiente para contrarrestar la concentración de proteínas mal plegadas, se induce apoptosis.

(macrófagos o neutrófilos). El material es englobado para formar un *fagosoma* que, a continuación, se fusiona con los lisosomas.

- Los *proteosomas* son complejos de proteasas con múltiples subunidades que degradan las proteínas citosólicas, incluidas las desnaturalizadas o mal plegadas, así como otras macromoléculas, la duración de cuyo ciclo vital debe ser regulada (p. ej., factores de transcripción) (v. fig. 1-8). Numerosas proteínas destinadas a ser destruidas por los proteosomas se unen covalentemente con una pequeña proteína llamada *ubiquitina*. Después, las proteínas poliubiquitinadas son dirigidas al «cilindro de la muerte» de los proteosomas, donde son transformadas en pequeños fragmentos (6-12 aminoácidos), ulteriormente degradados a sus componentes aminoácidos.

Metabolismo celular y función mitocondrial (p. 14)

Las mitocondrias evolucionaron a partir de procariotas ancestrales, y es ese el motivo de que contengan su propio ADN (el 1% del ADN celular total), que codifica aproximadamente el 1% del conjunto de las proteínas celulares y el 20% de las proteínas implicadas en la *fosforilación oxidativa*. La maquinaria de traducción mitocondrial es similar a la de las actuales bacterias. Las mitocondrias inician la síntesis de proteínas con la *N*-formilmetionina y son sensibles a los antibióticos antibacterianos. El óvulo aporta la gran mayoría de los orgánulos citoplásmicos al cigoto fecundado. Así pues, el ADN mitocondrial es *heredado por vía casi completamente materna*. No obstante, dado que los constituyentes proteínicos de las mitocondrias proceden de genes tanto nucleares como mitocondriales, los trastornos de las mitocondrias pueden ser ligados al cromosoma X, autosómicos o heredados por vía materna. Las mitocondrias se renuevan constantemente, con semividas de entre 1 y 10 días.

Cada mitocondria tiene dos membranas separadas que rodean una *matriz* central en la que se hallan la mayoría de sus enzimas metabólicas (p. ej., las implicadas en el ciclo del ácido cítrico). La membrana interna contiene las enzimas de la cadena respiratoria, plegadas en *crestas*. La *membrana externa* incluye proteínas *porinas*, que forman canales acuosos permeables a moléculas pequeñas (< 5.000 Da). Las de mayor tamaño (y algunas polares más pequeñas) requieren transportadores específicos. Entre estas membranas se sitúa el espacio *intermembrana*, en el que se produce la síntesis de ATP. Las funciones mitocondriales son diversas (fig. 1-9).

Generación de energía (p. 14)

La mayor parte de la energía celular procede del metabolismo mitocondrial. Sus sustratos se oxidan a CO₂, transfiriendo los electrones de alta energía de la molécula original (p. ej., un azúcar) al oxígeno molecular, y generando electrones de agua, de baja energía. La oxidación de varios metabolitos activa las *bombas de protones*, que transfieren H⁺ de la matriz central al espacio intermembrana. A medida que los iones H⁺ fluyen en contra de su gradiente electroquímico, la energía liberada se utiliza para sintetizar ATP.

El transporte de electrones no siempre genera ATP. La *termogenina*, proteína de la membrana interna presente a concentraciones elevadas en ciertos tejidos (p. ej., la grasa parda), desacopla el proceso, produciendo calor en vez de ATP. Como subproductos naturales de la oxidación de sustratos y el transporte de electrones, las mitocondrias son asimismo una importante fuente de especies reactivas del oxígeno (p. ej., radicales libres de oxígeno, peróxido de hidrógeno). La hipoxia, las lesiones o el envejecimiento mitocondrial causan aumentos significativos del estrés oxidativo intracelular.

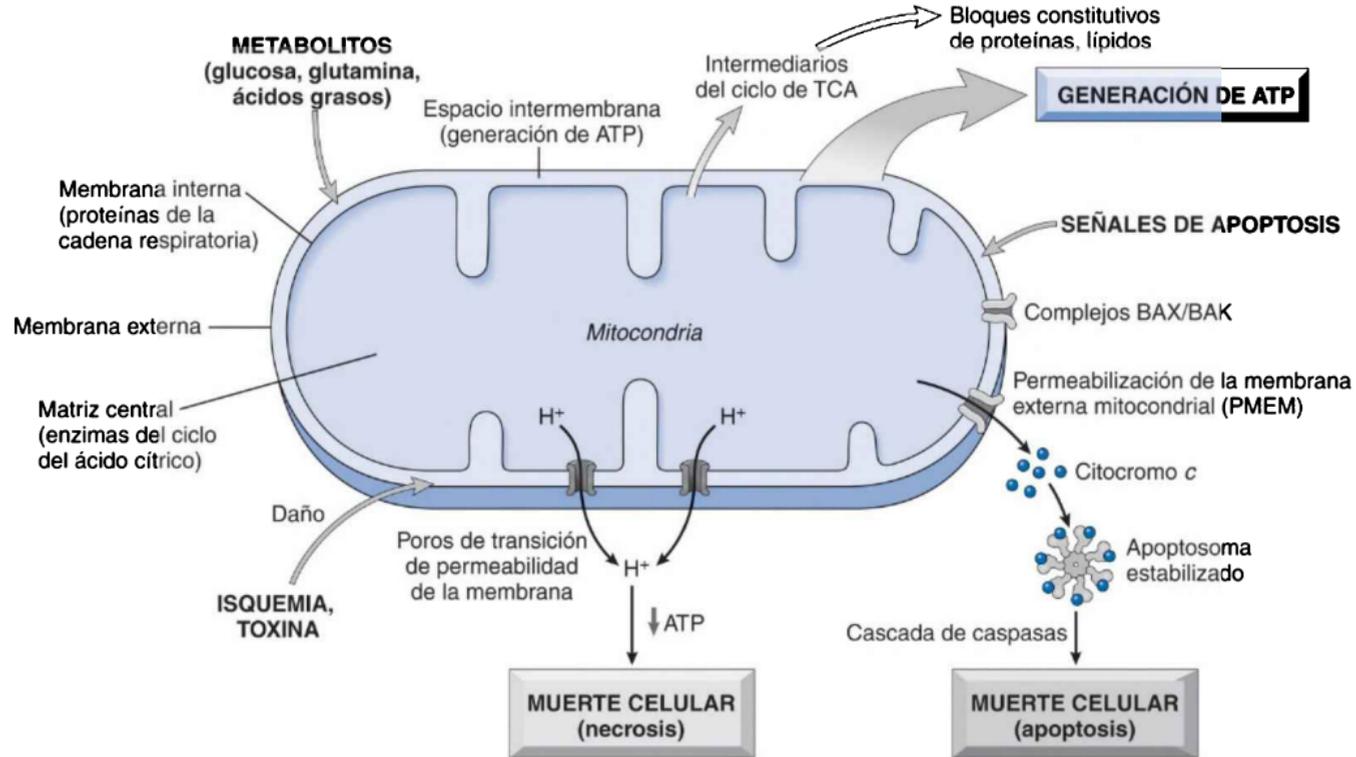


Figura 1-9 Funciones de las mitocondrias. Además de la generación eficaz de ATP a partir de sustratos de hidratos de carbono y ácidos grasos, las mitocondrias desempeñan un destacado papel en el metabolismo intermediario, pues constituyen la fuente de moléculas empleadas para sintetizar lípidos y proteínas, y también participan directamente en las vías de muerte celular.

Metabolismo intermediario (p. 14)

La fosforilación oxidativa produce abundante ATP, pero también «quema» glucosa, originando CO_2 y H_2O , lo que no deja disponibles porciones de carbono para la síntesis de lípidos y proteínas. Así pues, las células de crecimiento rápido (benignas o malignas) intensifican la captación de glucosa y glutamina, y reducen la producción de ATP por molécula de glucosa, fenómeno llamado *efecto Warburg* (*glucólisis aeróbica*; v. capítulo 7). En vez de aprovecharse para formar ATP, los productos intermedios son «desviados» para la elaboración de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas.

Muerte celular (p. 15)

Las mitocondrias también regulan el equilibrio entre supervivencia y muerte celular. Existen dos vías esenciales de muerte celular (v. capítulo 2):

- *Necrosis*: la lesión celular externa (por toxinas, isquemia o traumatismo) puede dañar las mitocondrias, dando lugar a formación de *poros de transición de permeabilidad mitocondrial* en la membrana externa que: 1) disipan el gradiente de protones; 2) evitan la generación de ATP, y 3) causan muerte celular.
- *Apoptosis*: la muerte celular programada se puede inducir por señales extrínsecas (de linfocitos T citotóxicos y citocinas inflamatorias) o vías intrínsecas (de lesión del ADN y estrés intracelular, entre otras). Las mitocondrias desempeñan un papel destacado en la vía intrínseca de la apoptosis. Cuando resultan dañadas o la célula no sintetiza cantidades idóneas de proteínas de supervivencia (por señales de crecimiento defectuosas), las mitocondrias liberan citocromo *c* al citosol, donde forma un complejo con otras proteínas para activar las caspasas (v. capítulo 2).

Activación celular (p. 15)

La comunicación celular controla varias funciones, como activación, diferenciación y muerte celulares. La pérdida de comunicación celular eficaz induce proliferación no regulada (cáncer) o respuesta inadecuada al estrés (shock).

Transmisión de señales celulares (p. 15)

Las células responden a las siguientes señales extrínsecas:

- *Patógenos y daño de células próximas*. Además de los microbios, las células pueden percibir otras células dañadas y responder a ellas (*señales de peligro*); véanse los capítulos 3 y 6.
- *Contacto con células próximas*, mediado por moléculas de adhesión y/o uniones comunicantes, en este caso mediante moléculas segundos mensajeros, como el AMPc.
- *Contacto con la MEC*, mediado por integrinas (v. capítulo 3).
- *Moléculas secretadas*, por ejemplo, *factores de crecimiento* (v. más adelante), *citocinas* (mediadoras de inflamación y respuestas inmunitarias; v. capítulo 3 y 6) y *hormonas* (capítulo 24).

Las vías de señalización se clasifican como:

- *Paracrinas*: solo se ven afectadas células en proximidad inmediata; las moléculas de señalización tienen una difusión mínima y se degradan rápidamente, siendo captadas por otras células o quedando atrapadas en la MEC.
- *Autocrinas*: las moléculas secretadas por una célula afectan a esta misma célula; ello favorece la incorporación de grupos de células sometidas a diferenciación sincrónica (p. ej., durante el desarrollo) o la autoamplificación o inhibición retroalimentada de una respuesta.

- **Sinápticas:** las neuronas secretan *neurotransmisores* hacia las células diana en las uniones celulares especializadas (*sinapsis*).
- **Endocrinas:** el mediador es liberado al torrente circulatorio y actúa sobre las células diana a distancia.

Las moléculas de señalización (*ligandos*) se unen a sus respectivos receptores e inician una cascada de episodios intracelulares. Los receptores suelen tener elevadas afinidades por sus ligandos asociados y, a concentraciones fisiológicas, se unen a ellos con alto grado de especificidad. Los receptores son intracelulares o superficiales (fig. 1-10):

- Los *receptores intracelulares* son factores de transcripción activados por ligandos liposolubles que atraviesan con facilidad las membranas plasmáticas. Dichos ligandos comprenden la vitamina D y las hormonas esteroideas, que se unen a receptores nucleares, activándolos, para dirigir la transcripción génica específica. Los ligandos de señalización difunden además a las células adyacentes. Así, el óxido nítrico producido en una célula (p. ej., endotelial) difunde hacia las células próximas (p. ej., células musculares lisas mediales), donde activan la enzima guanilato ciclasa, con objeto de generar monofosfato de guanosina (GMP) cíclico, segundo mensajero intracelular de la relajación del músculo liso.
- Los *receptores de superficie celular* suelen ser proteínas transmembrana con dominios de unión a ligandos extracelulares. A continuación, la unión a ligandos puede: 1) abrir los canales iónicos (p. ej., en sinapsis entre células eléctricamente excitables); 2) activar una proteína reguladora de unión a trifosfato de guanosina (GTP) (*proteína G*); 3) activar una enzima endógena o asociada, a menudo una tirosina cinasa, o 4) desencadenar un episodio proteolítico o un cambio en la unión a proteínas y en la estabilidad de las mismas, lo que activa un factor de transcripción latente.

Vías de transducción de la señal (p. 16)

La unión de ligandos a receptores de superficie media la señalización por inducción de agregación de receptores (*enlaces cruzados en el receptor*) o por otros tipos de perturbaciones físicas, lo que provoca cambios bioquímicos intracelulares, activando en última instancia factores de transducción que penetran en el núcleo para alterar la expresión génica (v. fig. 1-10):

- **Receptores asociados a actividad cinasa.** Las alteraciones en la geometría de los receptores inducen actividad *proteína cinasa* intrínseca o favorecen la actividad enzimática de cinasas intracelulares reclutadas, originando adición de residuos fosfato cargados a las moléculas diana. Las *tirosina cinasas* fosforilan residuos de tirosina específicos, las *serina/treonina cinasas* agregan fosfatos para distinguir los residuos de serina y treonina, y las *cinasas de lípidos* fosforilan los sustratos lipídicos. Por ejemplo, las *tirosina cinasas receptoras* (*RTK*) son proteínas integrantes de las membranas que, al activarse, adquieren capacidad de fosforilar los residuos de tirosina y comprenden los receptores de insulina, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. En cada fosforilación, hay *fosfatasa*s que eliminan el residuo fosfato, modulando la señalización.
- Varios receptores carecen de actividad catalítica intrínseca (p. ej., los inmunorreceptores, ciertos receptores de citocinas y las integrinas). En ellos, proteínas intracelulares diferenciadas –*tirosina cinasas no receptoras*– fosforilan motivos específicos, en el receptor o en otras proteínas. El SRC, el prototipo en este grupo, contiene dominios funcionales llamados *homología Src 2* (SH2) y *homología Src 3* (SH3). Los dominios SH2 se unen típicamente a receptores fosforilados por otra cinasa, permitiendo la agregación de múltiples enzimas. Los dominios SH3 median otras

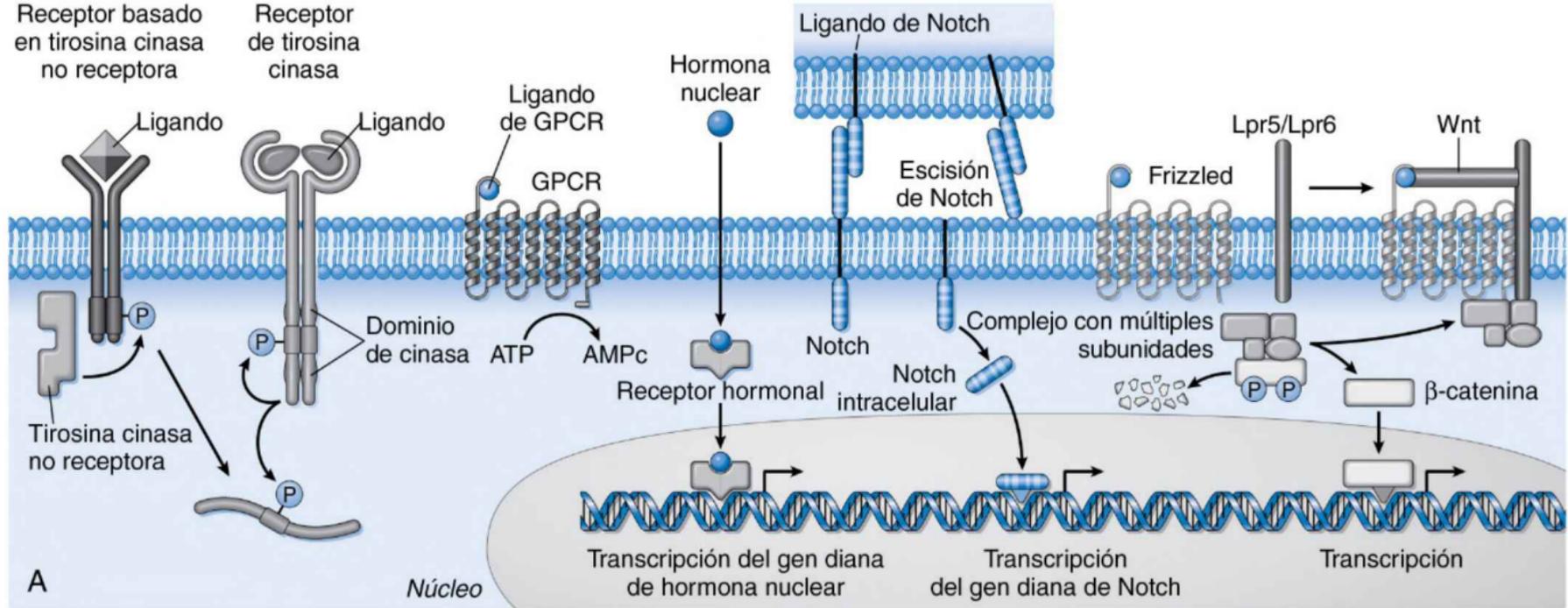


Figura 1-10 Señalización mediada por receptores. A. Categorías de receptores de señalización: cabe citar las de receptores que utilizan una tirosina cinasa no receptora; tirosina cinasas receptoras; receptores nucleares que se unen a ligandos e influyen en la transcripción; receptor siete-transmembrana unido a proteínas G heterotrímicas; receptor *Notch*, que se escinde formando un fragmento intracelular que penetra en el núcleo e influye en la transcripción de genes diana, y la vía *Wnt*/*Frizzled*, en la que la activación libera β-catenina intracelular a partir de un complejo proteínico que normalmente estimula su degradación constitutiva. La β-catenina liberada puede migrar al núcleo y actuar como factor de transcripción. Las proteínas relacionadas con receptores de lipoproteínas de baja densidad 5 y 6 (*Lrp5* y *Lrp6*) son correceptores homólogos para la señalización *Wnt*/*Frizzled*.

(Continúa)

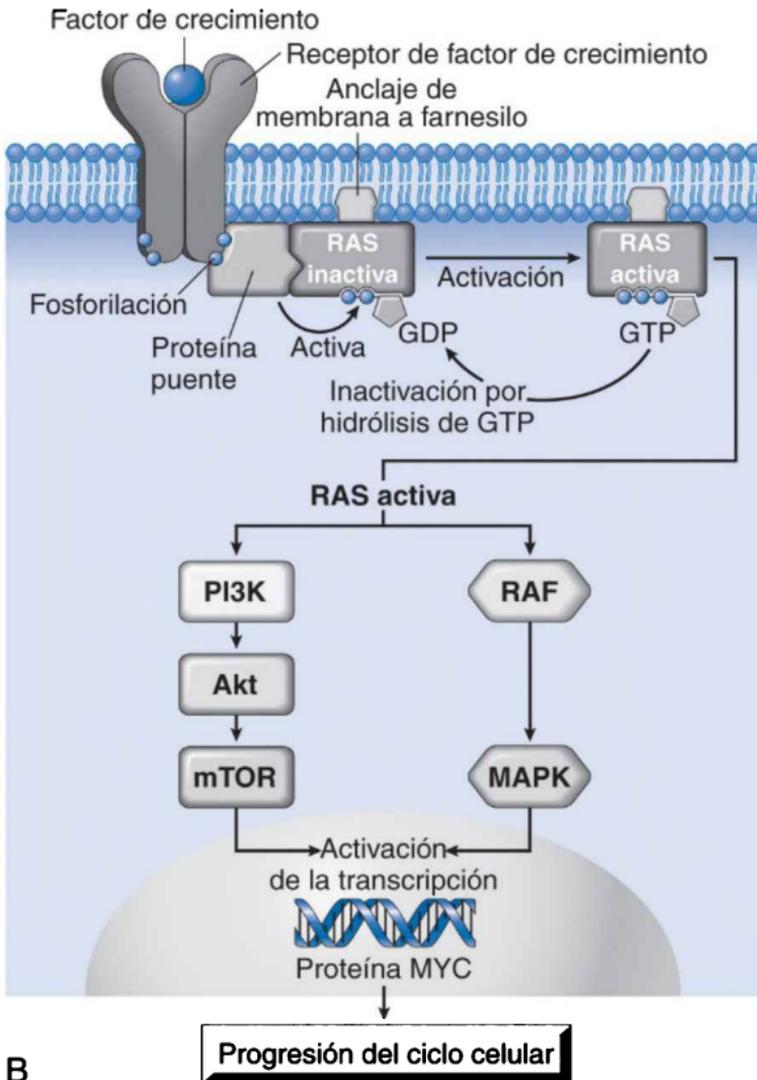


Figura 1-10 (cont.) B. Señalización anterógrada de las interacciones receptor-ligando de la tirosina cinasa. La unión a ligandos provoca dimerización de receptores y autofosforilación de residuos de tirosina. La unión de proteínas adaptadoras (o puente) acopla el receptor a RAS unida a GDP inactiva, haciendo que el GDP se desplace en favor del GTP, dando lugar a RAS activada. Esta interactúa con la RAF (también conocida como *MAP cinasa cinasa cinasa*) y la activa. A continuación, esta cinasa fosforila la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). Por su parte, la MAPK activada fosforila otras proteínas citoplásmicas y factores de transcripción nucleares, generando respuestas celulares. El receptor de tirosina cinasa fosforilado puede unirse a otros componentes, como la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 cinasa), que activa sistemas de señalización adicionales. La cascada se interrumpe cuando la RAS activada finalmente hidroliza el GTP a GDP, transformando la RAS en su forma inactiva. Las mutaciones en RAS que inducen retraso de la hidrólisis de GTP pueden, por tanto, aumentar la señalización proliferativa. *GDP*, difosfato de guanosina; *GTP*, trifosfato de guanosina; *mTOR*, diana de la rapamicina en células de mamífero.

interacciones proteína-proteína, afectando a menudo a regiones ricas en prolina.

- *Los receptores acoplados a la proteína G* atraviesan de manera característica la membrana plasmática siete veces (*receptores siete-transmembrana*). Tras unirse al ligando, el receptor se asocia a una proteína de unión a GTP intracelular (*proteína G*), que contiene difosfato de guanosina (GDP). Las interacciones con la proteína G provocan su activación, por intercambio de GDP por GTP, con generación anterógrada de AMPc e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), liberando este último calcio del RE.

- La unión de ligandos a los *receptores Notch* da lugar a proteólisis del receptor, con translocación nuclear del fragmento citoplásmico para formar un complejo de transcripción.
- Los ligandos de proteínas *Wnt* señalizan los receptores transmembrana de la familia *Frizzled* para regular las concentraciones de β -catenina. Normalmente, la β -catenina es degradada por los proteosomas. Sin embargo, la unión de los *Wnt* a los *Frizzled* (y a otros correceptores) recluta proteínas *Disheveled*, que rompen el complejo orientado a la degradación. La reserva de moléculas de β -catenina estabilizada a continuación se transloca al núcleo para formar un complejo transcripcional.

Proteínas modulares de señalización: centros y nodos (p. 18)

La tradicional perspectiva *lineal* de la señalización según una secuencia ordenada de intermedios bioquímicos constituye un exceso de simplificación. Cualquier señal inicial produce múltiples efectos divergentes, cada uno de los cuales contribuye en grado variable al resultado final. Así, incluso la fosforilación de una sola proteína hace que esta pueda asociarse a muchas moléculas diferentes, con múltiples consecuencias. Las *proteínas adaptadoras* desempeñan un destacado papel en la organización de las vías de señalización extracelular, actuando como vínculos favorecedores del ensamblaje de complejos. En consecuencia, la transducción de señal puede contemplarse como una especie de fenómeno de conexión con complejos proteína-proteína que forman *nodos* y episodios bioquímicos que parten o emanan de tales nodos y constituyen *centros* (según el modelo de la llamada *biología de sistemas*).

Factores de transcripción (p. 18)

La mayoría de las vías de transducción de señales, en último término, influyen en la función celular modulando la transcripción génica. Los cambios conformacionales de los factores de transcripción (p. ej., después de la fosforilación) permiten su translocación al núcleo o exponen ADN o motivos de unión a proteínas. Los factores de transcripción suelen presentar dominios de unión diferenciados que les permiten establecer puentes entre determinadas secuencias de ADN con proteínas, como el complejo de la ARN polimerasa, las enzimas modificadoras de histonas y los complejos remodeladores de la cromatina. El MYC y el JUN son factores de transcripción inductores de crecimiento, mientras que el p53 provoca detención del mismo.

Factores de crecimiento y receptores (p. 18)

La actividad de los factores de crecimiento es mediada por la unión a receptores específicos, que induce la expresión de genes que:

- Favorecen la entrada en el ciclo celular.
- Eliminan los bloqueos para la progresión del ciclo celular.
- Previenen la apoptosis.
- Fomentan la biosíntesis de constituyentes celulares.
- Regulan múltiples actividades diferentes del crecimiento, como migración, diferenciación y capacidad de síntesis.

Los factores de crecimiento están implicados en la proliferación de células en estado de equilibrio, así como después de una lesión, a fin de reponer las células dañadas. Numerosos genes de las vías de los factores de crecimiento son *protooncogenes*. Cuando la producción de un factor de crecimiento se descontrola y sus vías de señalización se activan de forma constitutiva, se produce una proliferación celular no regulada. La tabla 1-1 resume una serie de factores de crecimiento; aunque todos ellos se unen a receptores con actividad cinasa intrínseca, otros factores de crecimiento utilizan cualquiera de las vías mostradas en la figura 1-10.

TABLA 1-1 Factores de crecimiento implicados en la regeneración y la reparación

Factor de crecimiento	Origen	Funciones
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Macrófagos activados, glándulas salivales, queratinocitos y otras muchas células	Mitógeno para queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de queratinocitos y la formación de tejido de granulación
Factor de crecimiento transformante α (TGF- α)	Macrófagos activados, queratinocitos, otros muchos tipos celulares	Estimula la producción de hepatocitos y otras muchas células epiteliales
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (factor de dispersión)	Fibroblastos, células estromales hepáticas, células endoteliales	Potencia la proliferación de hepatocitos y otras células epiteliales; aumenta la motilidad celular
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Células mesenquimatosas	Estimula la proliferación de células endoteliales; aumenta la permeabilidad vascular
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, queratinocitos	Quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas; activa y estimula la proliferación de fibroblastos, y células endoteliales y de otros tipos; estimula la síntesis de proteínas de la MEC
Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), incluidos el ácido (FGF-1) y el básico (FGF-2)	Macrófagos, mastocitos, células endoteliales, otros muchos tipos celulares	Quimiotáctico y mitógeno para fibroblastos; estimula la angiogenia y la síntesis de proteínas de la MEC
Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáctico para leucocitos y fibroblastos; estimula la síntesis de proteínas de la MEC; inhibe la inflamación aguda
Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) (o FGF-7)	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de queratinocitos

MEC, matriz extracelular.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformante α (TGF- α) (p. 19). Estos dos factores se unen a los mismos receptores, lo que explica por qué comparten numerosas funciones biológicas; son producidos por macrófagos y células epiteliales, y son mitógenos para muchos tipos celulares. La familia de receptores de EGF comprende cuatro receptores de membrana con actividad tirosina cinasa intrínseca. Las mutaciones y/o la amplificación de EGFR1 (ERBB1) son frecuentes en tumores de pulmón, cabeza y cuello, mama y cerebro. El receptor ERBB2 (también conocido como *HER2*) está sobreexpresado en un subgrupo de cánceres de mama.

El *factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)* (p. 19) tiene efectos mitógenos sobre los hepatocitos y la mayoría de las células epiteliales. Actúa como

morfógeno en el desarrollo embrionario (es decir, que influye en el patrón de diferenciación celular), favorece la migración celular y aumenta la supervivencia de los hepatocitos. El HGF es producido por fibroblastos y por la mayoría de las células mesenquimatosas, endoteliales y hepáticas distintas de los hepatocitos. Se sintetiza como precursor inactivo (pro-HGF), proteolíticamente activado por las serina proteasas liberadas en las localizaciones de lesión. El MET, el receptor del HGF, ejerce actividad intrínseca de tirosina cinasa y, a menudo, está sobreexpresado o mutado en tumores, particularmente carcinomas renales y papilares tiroideos.

El *factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)* (p. 19) es, en realidad, una familia de proteínas diméricas estrechamente relacionadas entre sí. Aunque en origen se aisló en plaquetas (de ahí su nombre), también es producido en macrófagos activados, endotelio, células musculares lisas y diversos tumores. Todas las isoformas de PDGF ejercen sus efectos mediante unión a dos receptores de superficie celular (PDGFR α y β), ambas con actividad tirosina cinasa intrínseca. El PDGF induce quimiotaxia, proliferación y síntesis de matriz en fibroblastos y células endoteliales y musculares lisas.

El *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)* (p. 20) comprende una familia de proteínas homodiméricas. El VEGF-A, generalmente designado solo como VEGF, es el principal factor *angiogénico* tras una lesión y en los tumores. El VEGF-B y el factor de crecimiento placentario participan en el desarrollo de vasos embrionarios, y los VEGF-C y D estimulan ambos la angiogenia y el desarrollo linfático (*linfangiogenia*). Los VEGF también intervienen en el *mantenimiento* del endotelio adulto normal, con su máxima expresión en células epiteliales adyacentes al epitelio fenestrado (p. ej., podocitos en el riñón, epitelio pigmentario en la retina y plexo coroideo en el cerebro). El VEGF induce angiogenia, promoviendo migración celular, proliferación de brotes capilares y formación de la luz vascular, además de aumentar la permeabilidad de los vasos. La hipoxia es el principal inductor de producción de VEGF (mediada por factor inducible por hipoxia intracelular), también generada por PDGF y TGF α en lugares de inflamación o cicatrización de heridas.

Los VEGF se unen a una familia de RTK; el VEGFR-2 registra expresión elevada en el endotelio y es el más importante de estos factores en la angiogenia. Los anticuerpos anti-VEGF limitan la angiogenia en determinadas neoplasias malignas, la degeneración macular relacionada con la edad «húmeda» y la retinopatía de la prematuridad. Dichos anticuerpos reducen asimismo las fugas vasculares causantes de edema macular diabético. Las concentraciones elevadas de versiones solubles del VEGFR-1 (s-FLT-1) en embarazadas provocan la *preeclampsia* (hipertensión y proteinuria), «absorbiendo» el VEGF requerido para mantener el endotelio normal.

El *factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)* (p. 20) es una familia de más de 20 factores de crecimiento, asociados al sulfato de heparano en la MEC y que sirven como depósito de factores inactivos que se liberan por proteólisis (p. ej., en las heridas en cicatrización). Los FGF contribuyen a las respuestas de cicatrización, la hematopoyesis y el desarrollo; el FGF básico presenta todas las propiedades necesarias para la angiogenia.

El *factor de crecimiento transformante β (TGF- β)* (p. 20) presenta tres isoformas (β 1- β 3), cada una de las cuales pertenece a una familia de unos 30 miembros, incluidas proteínas morfogénicas óseas (BMP), activinas, inhibinas y sustancia inhibidora de Müller. La TGF- β 1 (habitualmente designada como TGF- β), de distribución muy amplia, es una proteína homodimérica producida por múltiples tipos celulares, como precursor que requiere proteólisis para ser biológicamente activa. Hay dos receptores de TGF- β , ambos con actividad serina/treonina cinasa, que fosforilan los factores de transcripción *Smad* anterógrados. El TGF- β ejerce múltiples efectos, a veces contrapuestos (*pleótopos*), dependiendo del tejido de destino y las señales concomitantes. No obstante, el TGF- β participa sobre todo en la formación de cicatriz, limitando la inflamación concurrente.

Interacción con la matriz extracelular (p. 20)

La MEC es una red de proteínas intersticiales; se remodela de forma constante, y su síntesis y degradación acompaña a procesos como la morfogénesis, la regeneración y la reparación tisulares, la fibrosis crónica y la invasión y metástasis tumorales. Las interacciones celulares con la MEC son esenciales en el desarrollo y la cicatrización, así como en el mantenimiento de la arquitectura tisular normal (fig. 1-11):

- **Soporte mecánico:** permite la fijación y la migración celulares, y el mantenimiento de la polaridad celular.
- **Control de la proliferación celular:** la MEC enlaza factores de crecimiento que pueden ser liberados/activados por proteólisis y también emite señales mediante las integrinas celulares.
- **Base estructural para la renovación tisular:** la integridad de la membrana basal y el estroma de las células parenquimatosas es fundamental para la regeneración organizada de los tejidos.
- **Establecimiento de microambientes tisulares:** la membrana basal no es solo un soporte pasivo entre epitelio y tejido conjuntivo; también es funcional (p. ej., formando parte del aparato de filtración renal).

La MEC presenta dos formas básicas: *matriz intersticial* y *membrana basal* (fig. 1-12).

- La *matriz intersticial*, sintetizada por células mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos), se sitúa en los espacios intercelulares del tejido conjuntivo y entre el epitelio parenquimatoso y las estructuras de soporte subyacentes. Sus principales componentes son colágenos fibrilares y no fibrilares, junto con fibronectina, elastina, proteoglicanos y hialuronato.

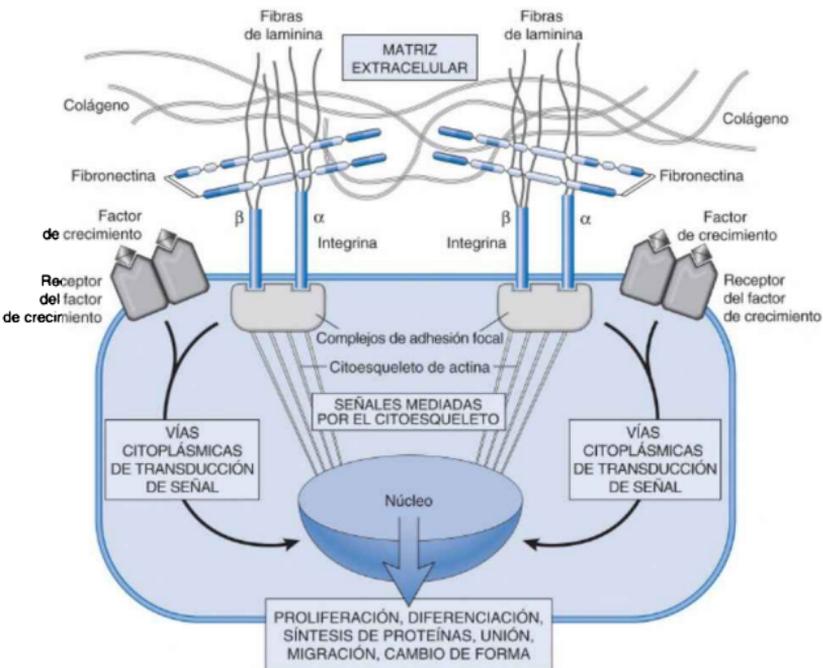


Figura 1-11 Señalización celular mediada por interacciones de la MEC y factores de crecimiento. Las integrinas de la superficie celular interactúan con el citoesqueleto en complejos de adhesión focales (agregados de proteínas, como vinculina, α -actinina y talina). Esto inicia la producción de mensajeros intracelulares o bien transduce directamente las señales al núcleo. Los receptores de superficie para los factores de crecimiento activan las vías de transducción de señales que se solapan con las mediadas por las integrinas. Las señales de los componentes de la MEC y los factores de crecimiento pueden ser integrados por las células para generar respuestas como cambios en la proliferación, la locomoción y la diferenciación.

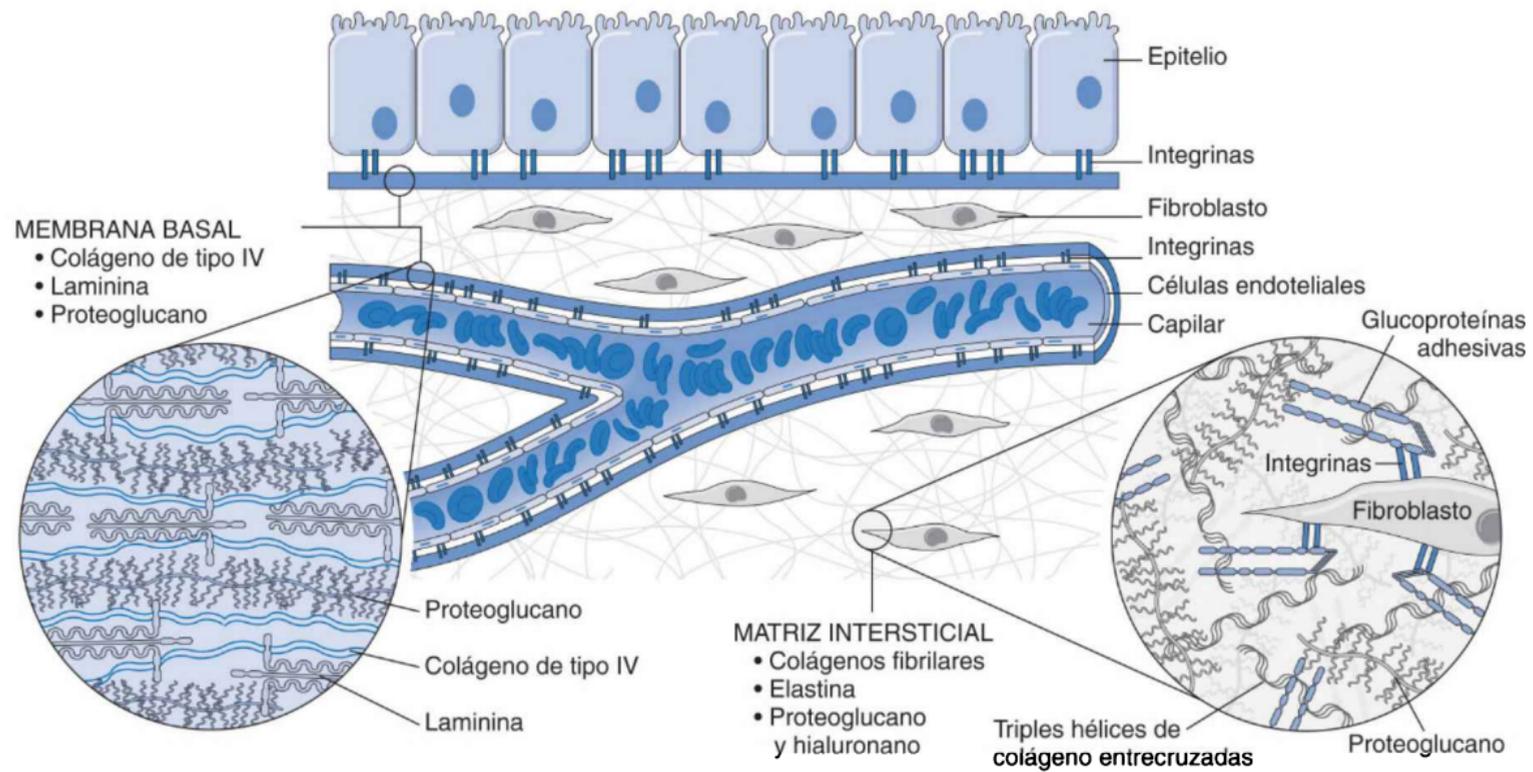


Figura 1-12 Componentes principales de la MEC, incluidos colágenos, proteoglicanos y glucoproteínas adhesivas. Las células epiteliales y mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) interactúan con la MEC a través de las integrinas. Las membranas basales y la MEC intersticial presentan arquitectura y composición general diferentes, aunque algunos componentes son comunes. En aras de una mayor claridad, no se incluyen varios de los componentes de la MEC (p. ej., elastina, fibrilina, hialuronano y sindecano).

- La *membrana basal* se sintetiza a partir del epitelio que la cubre y las células mesenquimatosas a ella subyacentes, formando una malla plana (aunque se denomina *membrana*, es bastante porosa). Sus principales constituyentes son colágeno de tipo IV no fibrilar amorfo y laminina.

Los *componentes de la MEC* (p. 21) se encuadran en tres grupos de proteínas:

- *Proteínas estructurales fibrosas*, como colágenos y elastinas, que proporcionan fuerza de tensión y capacidad de retracción.
- *Geles hidratados*, como proteoglicanos y hialuronano, que favorecen la resistencia a la compresión y la lubricación.
- *Glucoproteínas adhesivas* que conectan los elementos de la MEC a las células y entre sí.

Los *colágenos* (p. 23) están compuestos por tres cadenas polipeptídicas separadas, entrelazadas formando una triple hélice a modo de cordón; se han identificado unos 30 tipos de colágeno.

- *Colágenos fibrilares*: ciertos tipos de colágeno (I, II, III y V) forman fibrillas lineales estabilizadas por puentes de hidrógeno intercalados en las cadenas, y constituyen una notable proporción del tejido conjuntivo en estructuras como hueso, tendones, cartílago, vasos sanguíneos y piel, participando asimismo en la cicatrización de heridas y estando presentes en las cicatrices. La fuerza de tensión de los colágenos fibrilares deriva del entrecruzamiento lateral de las triples hélices, formado por enlaces covalentes facilitados por la actividad de la lisilo oxidasa (la vitamina C es un cofactor necesario).
- *Colágenos no fibrilares*: participan en las estructuras de las membranas basales planas (colágeno de tipo IV), ayudan a regular el diámetro de las fibrillas de colágeno o las interacciones colágeno-colágeno, por medio de los llamados colágenos asociados a las fibrillas con triples hélices interrumpidas (FACIT, como el colágeno de tipo IX del cartílago), o bien proporcionan fibrillas de anclaje a la membrana basal bajo el epitelio escamoso estratificado (colágeno de tipo VII).

La *elastina* (p. 23) permite la retracción de los tejidos y la recuperación de su forma tras una deformación física, hecho especialmente importante en válvulas cardíacas y grandes vasos (para acomodar el flujo pulsátil), así como en útero, piel y ligamentos.

Hialuronano y proteoglicanos (p. 23). Los proteoglicanos forman geles altamente hidratados que resisten las fuerzas compresivas. En el cartílago articular, también proporcionan una capa lubricante entre superficies óseas adyacentes. Los proteoglicanos constan de largos polisacáridos llamados *glucosaminoglicanos (GAG)*, unidos a una proteína central, enlazados a continuación a un polímero largo de ácido hialurónico denominado *hialuronano*, con una disposición que recuerda la de las cerdas de un cepillo limpiador de tubos de ensayo. Los azúcares sulfatados con carga negativa de los GAG atraen cationes (mayoritariamente de sodio) que a su vez atraen agua por ósmosis. El resultado de ello es una matriz viscosa y gelatinosa. Además de aportar compresibilidad a los tejidos, los proteoglicanos sirven como depósitos de factores de crecimiento secretados a la MEC (p. ej., FGF y HGF).

Las *glucoproteínas adhesivas* y los *receptores de adhesión* (p. 24) son moléculas estructuralmente diversas implicadas en las interacciones de adhesión intercelular, célula-MEC y MEC-MEC (fig. 1-13). Comprenden las siguientes:

- *Fibronectina*. Heterodímero grande con puentes disulfuro presente en formas tisular y plasmática; es sintetizado por diversas células. Tiene dominios específicos que se unen a diferentes componentes de la MEC (p. ej., colágeno, fibrina, heparina y proteoglicanos), así como a integrinas (v. fig. 1-13). En las heridas en cicatrización, la fibronectina tisular y plasmática aporta una base estructural para el posterior depósito de MEC, la angiogenia y la reepitelización.

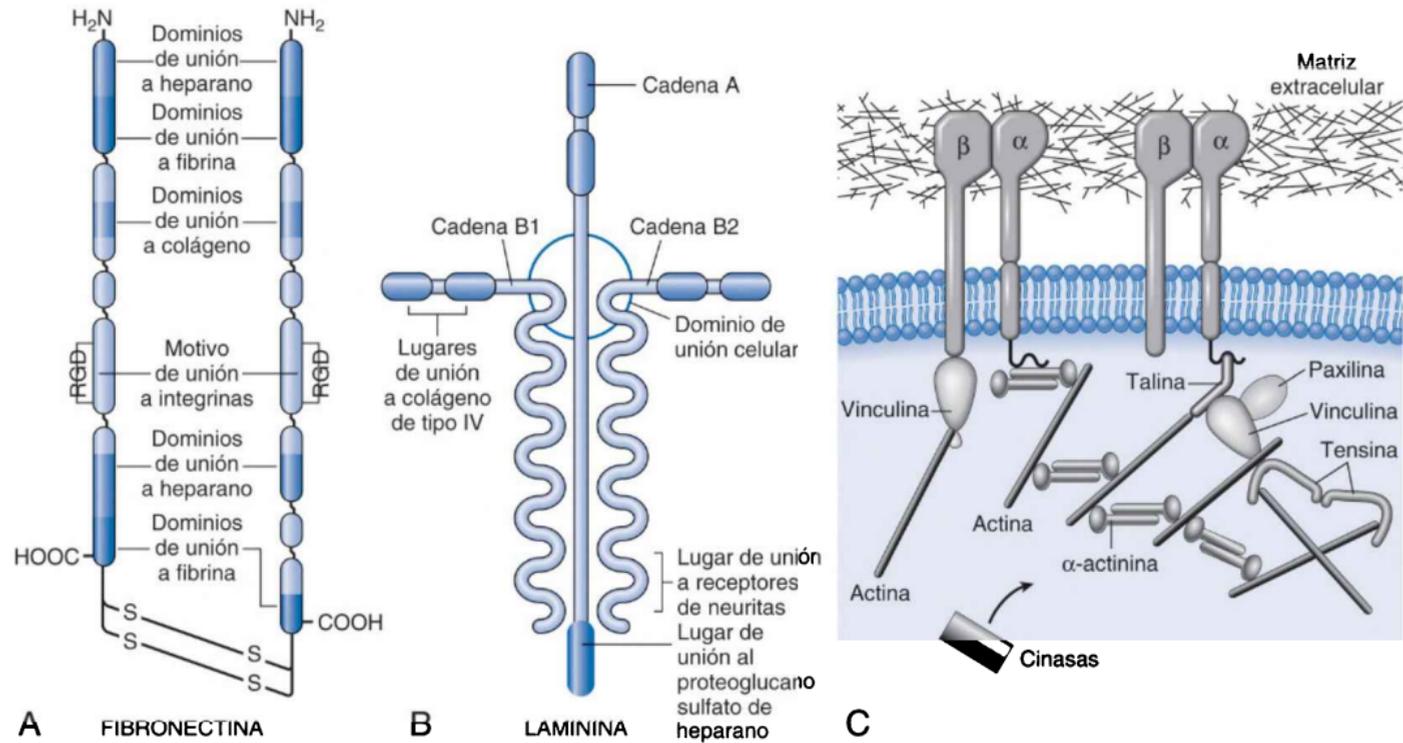


Figura 1-13 Interacciones entre células y MEC: señalización de glucoproteínas adhesivas e integrinas. **A.** La *fibronectina* es un dímero con puentes disulfuro, con diversos dominios que permiten la unión a MEC e integrinas, en este último caso mediante unidades arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). **B.** La molécula de *laminina*, en forma de cruz, es uno de los principales componentes de las membranas basales; presenta una estructura multidominio que favorece la interacción entre el colágeno de tipo IV, otros componentes de la MEC y receptores de superficie celular. **C.** Integrinas y episodios de señalización mediados por ellas en complejos de adhesión focales. Cada receptor de integrina heterodimérica α-β es un dímero transmembrana que une la MEC y el citoesqueleto intracelular. También se asocia a un complejo de moléculas de unión (vinculina y talina) que recluta y activa cinasas que, finalmente, desencadenan cascadas de señalización anterógrada.

- **Laminina.** Esta glucoproteína, la más abundante en la membrana basal, es un heterotrímero en forma de cruz, que conecta las células a los componentes de la MEC subyacente, como el colágeno de tipo IV y el sulfato de heparano (v. fig. 1-13); también modula la proliferación, diferenciación y motilidad celulares.
- **Integrinas.** Constituyen una extensa familia de glucoproteínas transmembrana heterodiméricas (compuestas por subunidades α y β) que permiten a las células unirse a los elementos de la MEC, como laminina y fibronectina, vinculando funcional y estructuralmente el citoesqueleto intracelular a la MEC. Las integrinas de la superficie de los leucocitos median la adhesión firme y la transmigración a través del endotelio en los lugares que presentan inflamación (v. capítulo 3), y desempeñan un papel crucial en la agregación plaquetaria (v. capítulo 4). Las integrinas se unen a los componentes de la MEC mediante una unidad tripeptídica arginina-glicina-ácido aspártico (denominada RGD). La unión a receptores de integrinas también activa cascadas de señalización (v. fig. 1-13).

Mantenimiento de las poblaciones celulares (p. 25)

Proliferación y ciclo celular (p. 25)

La proliferación celular es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de poblaciones tisulares en equilibrio y para la reposición de células muertas o dañadas. Los elementos clave de la proliferación del ciclo celular son los siguientes:

- Replicación precisa del ADN.
- Síntesis coordinada de los demás constituyentes celulares (p. ej., orgánulos).
- Distribución equitativa del ADN y otros elementos celulares a las células hijas.

El ciclo celular pasa por las siguientes fases (fig. 1-14):

- G_1 (*crecimiento* presintético).
- S (*síntesis* de ADN).
- G_2 (*crecimiento* premitosis).
- M (*mitosis*).

Las células quiescentes que no experimentan activamente el ciclo están en estado G_0 . Las células pueden pasar a G_1 desde la reserva de células quiescentes en G_0 o bien tras completar una tanda de mitosis (p. ej., en células de replicación continua). Cada fase requiere la terminación de la anterior, así como la activación de los factores necesarios (v. más adelante). La falta de fidelidad en la replicación del ADN o la carencia de cofactores inducen parada del ciclo en uno de los puntos de transición.

El ciclo celular es regulado por activadores e inhibidores y su progresión es dirigida por los siguientes elementos (fig. 1-15):

- Proteínas llamadas *ciclinas*, por la naturaleza cíclica de su producción y su degradación
- Enzimas asociadas a ciclinas, denominadas *quinasas dependientes de ciclinas* (CDK).

Las CDK adquieren actividad de cinasa (es decir, capacidad de fosforilar los sustratos proteínicos), formando complejos con las correspondientes ciclinas. El incremento transitorio de la síntesis de una determinada ciclina produce intensificación de la actividad cinasa de su correspondiente pareja de unión a CDK. Cuando la CDK completa su ronda de fosforilación, la ciclina asociada se degrada y la actividad de la CDK remite. Así, según las concentraciones de ciclinas aumentan o descienden, lo propio sucede con las CDK. Las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular, uniéndose a una o más CDK.

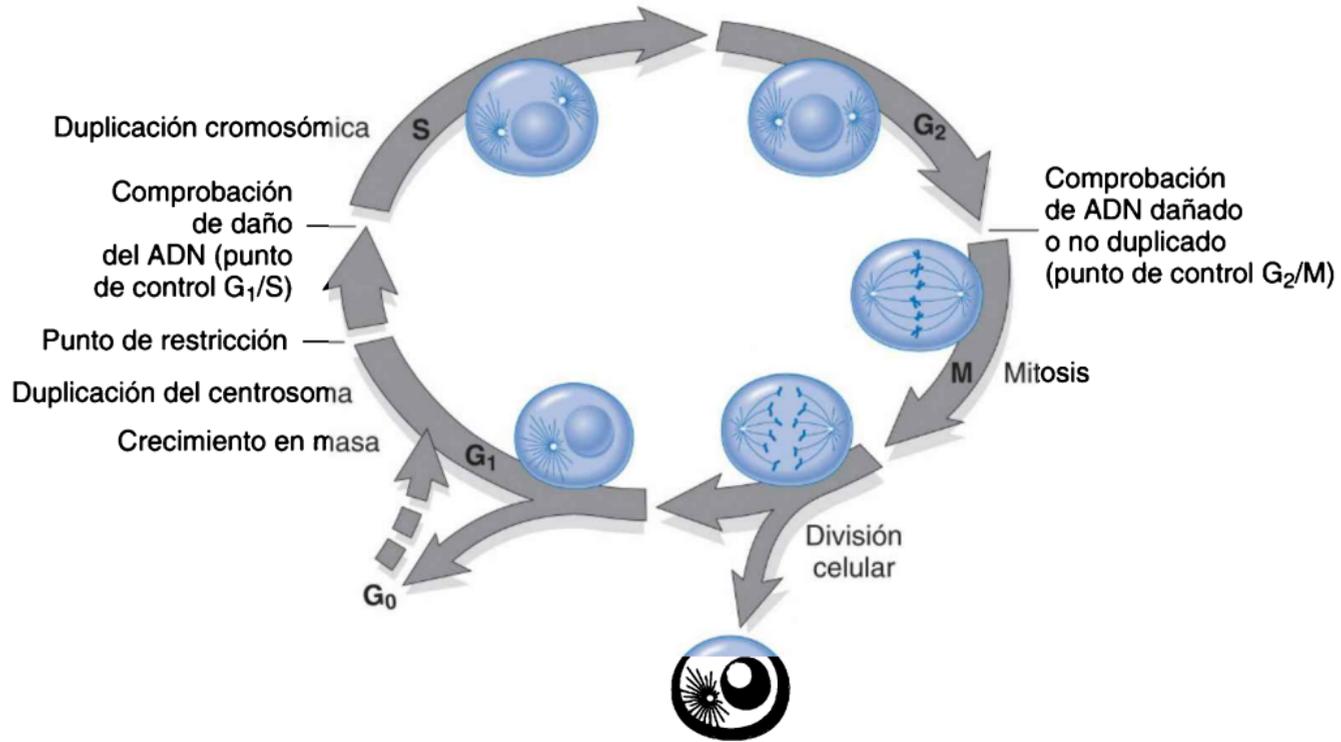


Figura 1-14 Ciclo celular que muestra sus fases (G₀, G₁, G₂, S y M), la localización del punto de restricción G₁ y los puntos de control G₁/S y G₂/M. Las células de tejidos frágiles, como la epidermis y el tubo digestivo, presentan ciclos continuos. Las células estables, como los hepatocitos, se mantienen latentes, aunque pueden entrar en ciclos celulares; las células permanentes, como neuronas y miocardiocitos, han perdido su capacidad de proliferación. (Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia, Saunders, 2002.)

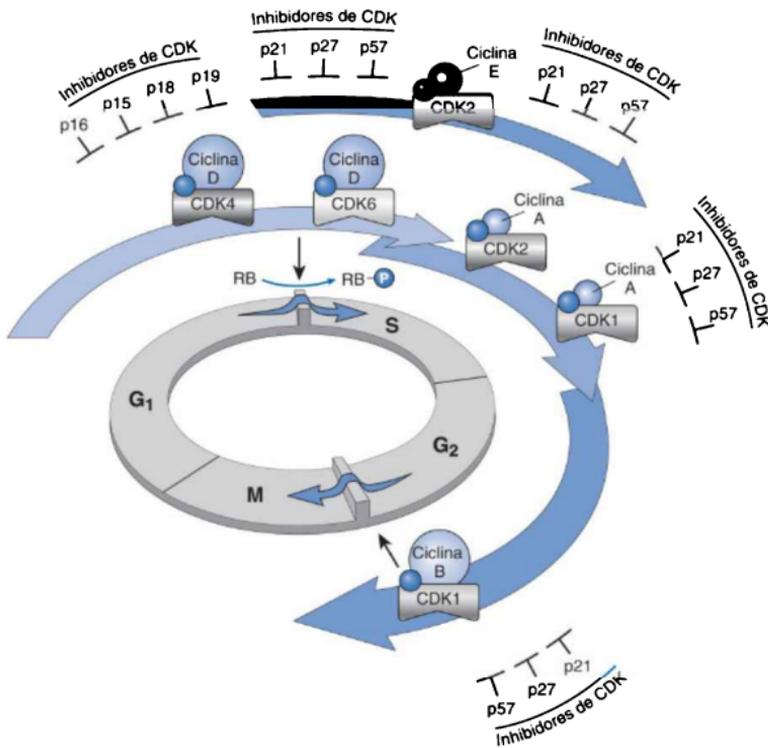


Figura 1-15 Función de ciclinas, CDK e inhibidores de la regulación del ciclo celular.

Las flechas sombreadas representan las fases del ciclo celular en las que los complejos ciclina-CDK específicos están activos. Como se ilustra, los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2 regulan la transición de G₁ a S por fosforilación de la proteína Rb (pRb). Los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1 están activos en la fase S. El complejo ciclina B-CDK1 es esencial para la transición de G₂ a M. Dos familias de inhibidores de CDK bloquean la actividad de las CDK y su progresión en el ciclo celular. Los llamados inhibidores INK4, compuestos por p16, p15, p18 y p19, actúan sobre ciclina D-CDK4 y ciclina D-CDK6. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, puede inhibir todas las CDK.

Durante el ciclo celular, los mecanismos de vigilancia valoran el daño del ADN. Estos controles de calidad actúan en unos *puntos de control* que aseguran que las células con defectos genéticos no completen su replicación.

- El punto de control G₁/S evalúa la integridad del ADN antes de asignar de manera irreversible recursos celulares a la replicación del ADN.
- El punto de restricción G₂/M garantiza que se ha producido una replicación genética adecuada antes de que la célula se divida realmente.

Cuando las células detectan imperfecciones del ADN, la activación de los puntos de control retrasa la progresión del ciclo y activa los mecanismos de reparación del ADN. Si la alteración genética es demasiado grave para ser reparada, las células sufren apoptosis. Alternativamente, las células entran en un estado no replicativo llamado *senescencia*, sobre todo a través de mecanismos dependientes de p53 (v. más adelante).

El refuerzo de los puntos de control del ciclo celular es misión de los *inhibidores de CDK (CDKI)*, mediante modulación de la actividad del complejo CDK-ciclina. Hay diversos CDKI:

- Una familia, de tres proteínas llamadas p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) y p57 (CDKN1C), inhibe extensamente múltiples CDK.
- La otra familia de proteínas CDKI tiene efectos selectivos sobre las ciclinas CDK4 y CDK6; tales proteínas son p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) y p19 (CDKN2D).

Las proteínas de control de CDKI defectuosas permiten que las células con ADN dañado se dividan generándose células hijas mutadas que pueden dar origen a tumores malignos.

Células madre (p. 26)

- Durante el desarrollo, las *células madre* dan lugar a los distintos tejidos diferenciados.
- En el organismo adulto, las células madre reemplazan a las células dañadas y mantienen las poblaciones celulares.
- *Las células madre se caracterizan por dos importantes propiedades:*
 - La *autorrenovación*, que permite que las células madre mantengan su número.
 - La *división asimétrica*, en la que una célula hija entra en una vía de diferenciación y da lugar a células maduras, mientras que la otra permanece indiferenciada y conserva su capacidad de autorrenovación.
- En esencia, hay solo dos variedades de células madre:
 - Las *células madre embrionarias (células ES)* son las más indiferenciadas. Derivadas de la masa celular interna del blastocisto, tienen una capacidad de renovación prácticamente ilimitada y son *totipotenciales* (generan cualquier célula del cuerpo) (fig. 1-16).
 - Las *células madre tisulares* (también llamadas *células madre adultas*) presentan un espectro limitado de diferenciación y, en general, solo producen células que son constituyentes normales del tejido concreto en el que se hallan. Las células madre adultas están habitualmente en microentornos tisulares especializados, los *nichos de células madre*. Otras células y factores solubles presentes en el nicho mantienen las células madre en estado latente hasta que es necesaria la expansión/diferenciación.

Las células madre hematopoyéticas, las mejor tipificadas, reponen continuamente todos los elementos celulares de la sangre. Aunque poco numerosas, pueden purificarse basándose en los marcadores de superficie celular y emplearse para repoblar médulas agotadas tras la quimioterapia (p. ej., por leucemia) o para aportar precursores normales, a fin de corregir diferentes defectos de las células sanguíneas (p. ej., la drepanocitosis).

La médula ósea (y otros tejidos, como el adiposo) también contienen una población de *células madre mesenquimatosas*, células multipotenciales que se diferencian en diversas formas de célula estromales, como condrocitos (cartilago), osteocitos (hueso), adipocitos (grasa) y miocitos (músculo).

- Las *células madre pluripotenciales inducidas (células iPS)* pueden crearse en laboratorio, introduciendo algunos genes en células somáticas (p. ej., fibroblastos cutáneos). Estos genes reprograman las células para conseguir la troncalidad (pluripotencia) de las células ES, de modo que las células iPS resultantes puedan después diferenciarse en múltiples linajes. Los investigadores pueden, asimismo, «corregir» defectos genéticos en las células utilizando una Cas9 nucleasa y ARN guía CRISPR. De este modo se espera que las células se reconecten, reemplazando tejidos defectuosos o degenerados, lo que expandiría el ámbito de la *medicina regenerativa* (p. 28).

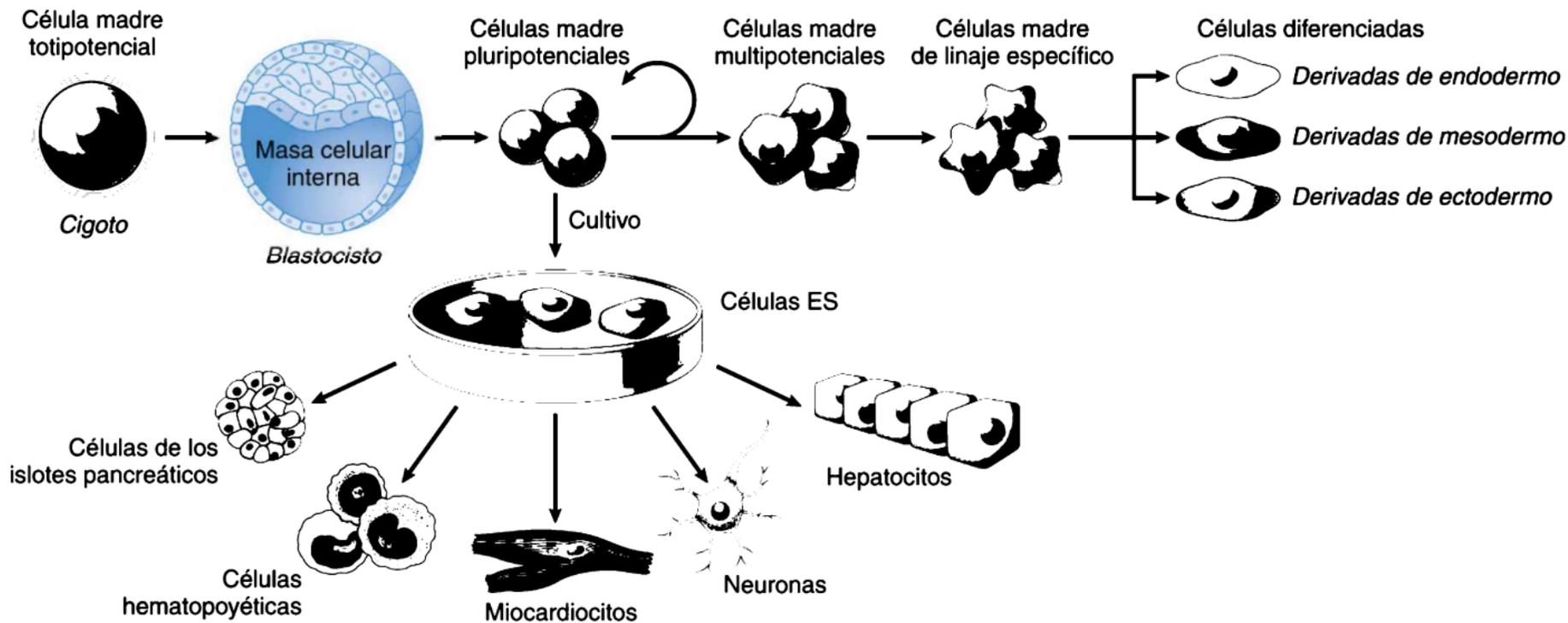


Figura 1-16 Células madre embrionarias. El cigoto, formado por la unión de un espermatozoide y un óvulo, se divide para formar blastocistos, y la masa celular interna de estos genera el embrión. Las células pluripotenciales de la masa celular interna, conocida como células madre embrionarias (células ES), pueden ser inducidas a diferenciarse en células de múltiples linajes. En el embrión, las células madre pluripotenciales se dividen asimétricamente para dar lugar a una reserva estable de células ES y para generar poblaciones con capacidad de desarrollo progresivamente restringida, que en último término producen células madre que participan solo en linajes específicos. Las células ES pueden cultivarse *in vitro* e inducirse para que produzcan células de los tres linajes.

Respuestas celulares al estrés y las agresiones tóxicas: adaptación, lesión y muerte

Introducción (p. 31)

La patología es el estudio de las causas estructurales y funcionales de las enfermedades humanas. Los cuatro aspectos del proceso que forman el núcleo de la patología son:

- La causa de una enfermedad (*etiología*).
- El mecanismo (o mecanismos) del desarrollo de la enfermedad (*patogenia*).
- Las alteraciones estructurales inducidas en las células y los tejidos por la enfermedad (*cambio morfológico*).
- Las consecuencias funcionales de los cambios morfológicos (*manifestación clínica*).

Perspectiva general (p. 32)

La función normal de la célula requiere un equilibrio entre las demandas fisiológicas y los límites impuestos por la estructura y la capacidad metabólica de la célula; el resultado es un equilibrio estable u *homeostasis*. Las células pueden modificar su estado funcional en respuesta a un estrés moderado para mantener el equilibrio estable. Los factores de excesivo estrés fisiológicos o los estímulos patológicos adversos (*lesiones*) dan lugar a: 1) adaptación; 2) lesión reversible, o 3) lesión irreversible y muerte celular (fig. 2-1 y tabla 2-1). Estas respuestas pueden considerarse un espectro continuo de deterioro progresivo de la estructura y de la función celular.

- La *adaptación* se produce cuando factores estresantes fisiológicos o patológicos inducen un estado nuevo que cambia la célula pero, por otro lado, conserva su viabilidad en presencia de estímulos exógenos. Estos cambios son:
 - La *hipertrofia* es el aumento de tamaño de la célula (p. 34), a menudo en respuesta a un incremento de la carga de trabajo. Es inducida por factores de crecimiento producidos por reacción ante estrés mecánico u otros estímulos; genera también aumento del tamaño del órgano completo.
 - La *hiperplasia* es el aumento del número de células (p. 35), con frecuencia originada por hormonas y otros factores de crecimiento. Se produce en tejidos cuyas células tienen capacidad para dividirse o contienen abundantes células madre tisulares.
 - La *atrofia* es la disminución del tamaño de la célula (p. 36), que reduce también el tamaño total del órgano. Se debe a falta de uso o menor aporte de nutrientes, y se asocia a reducción de la síntesis de constituyentes celulares y/o a mayor descomposición de orgánulos celulares, que implica degradación del proteosoma o *autofagia*.
 - La *metaplasia* es el cambio de un tipo de célula madura por otro (p. 37), muchas veces por inflamación crónica. Tiene lugar por diferenciación alterada de las células madre tisulares y afecta adversamente a la función tisular y/o predispone a la transformación maligna.

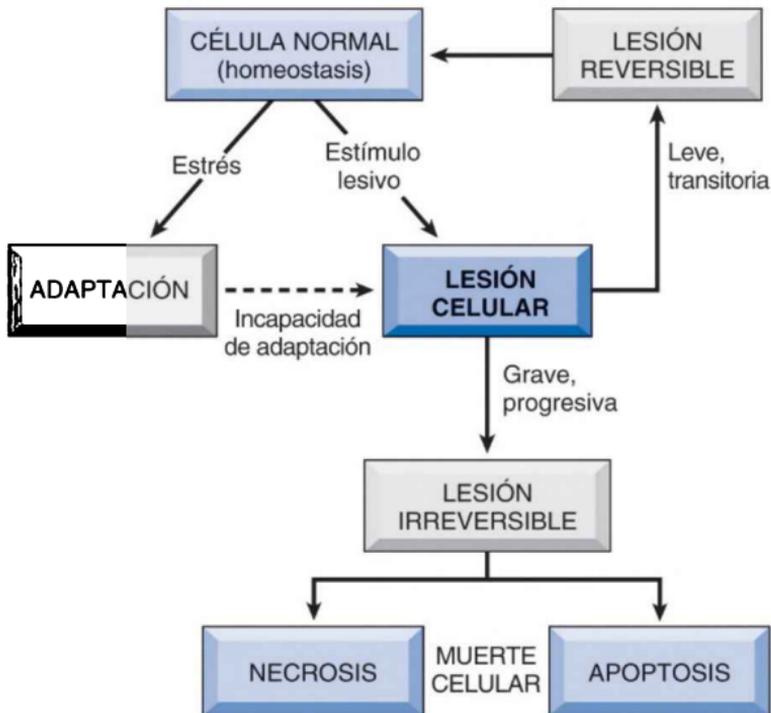


Figura 2-1 Fases de la respuesta celular al estrés y los estímulos lesivos.

TABLA 2-1 Respuestas celulares a la lesión

Naturaleza del estímulo lesivo	Respuesta celular
Estímulos fisiológicos alterados: algunos estímulos lesivos no mortales	Adaptaciones celulares
Aumento de la demanda, aumento de la estimulación (p. ej., factores de crecimiento, hormonas)	Hiperplasia, hipertrofia
Reducción de nutrientes, reducción de la estimulación	Atrofia
Irritación crónica (física o química)	Metaplasia
Reducción del aporte de oxígeno; lesión química; infección microbiana	Lesión celular
Aguda y transitoria	Lesión reversible aguda, edema celular, cambio grasoso Lesión irreversible → muerte celular Necrosis Apoptosis
Alteraciones metabólicas, genéticas o adquiridas; lesión crónica	Acumulaciones intracelulares; calcificación
Lesión acumulada submortal a lo largo de la vida	Envejecimiento celular

- La *lesión reversible* denota cambios patológicos que pueden volver a la normalidad si se elimina el estímulo o si la causa de la lesión es leve.
- La *lesión irreversible* se produce cuando los factores estresantes superan la capacidad de adaptación de la célula (más allá de un *punto sin retorno*) y denota cambios patológicos permanentes, que causan la muerte celular.
- La *muerte celular* se produce sobre todo a través de dos patrones morfológicos y mecanísticos, *necrosis* y *apoptosis* (tabla 2-2). Aunque la necrosis siempre representa un proceso patológico, la apoptosis interviene en

TABLA 2-2 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (edema)	Reducido (contracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrhexis → cariólisis	Fragmentación en fragmentos del tamaño del nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, en especial la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto; puede liberarse en cuerpos apoptóticos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Papel fisiológico o patológico	Patológico siempre (culminación de lesión celular irreversible)	A menudo fisiológico, como forma de eliminar células no deseadas; puede ser patológico tras algunas formas de lesión celular, especialmente de daño al ADN

diversas funciones normales (p. ej., en la embriogenia) y no se asocia necesariamente a la lesión celular.

- La *necrosis* es el tipo más frecuente de muerte celular e implica tumefacción celular intensa, desnaturalización y coagulación de las proteínas, rotura de los orgánulos celulares y la rotura de la célula. Suelen afectarse muchas células en el tejido adyacente y recluta un infiltrado inflamatorio.
- La *apoptosis* se produce cuando una célula muere por la activación de un programa de «suicidio» interno, lo que implica un desensamblaje orquestado de componentes celulares; se produce una afectación mínima del tejido adyacente y una inflamación mínima, si es que la hay. Se observan condensación y fragmentación de la cromatina.

La distinción mecanicista entre necrosis y apoptosis no está clara. Ocasionalmente, la necrosis también es regulada por diversas vías de transducción de señal, en una forma de muerte celular programada llamada *necroptosis*.

Causas de lesión celular (p. 39)

- La *restricción de oxígeno (hipoxia)* afecta a la respiración aeróbica y, por tanto, a la capacidad de generar trifosfato de adenosina (ATP). Esta causa sumamente importante y frecuente lesiona la célula, y la muerte se produce debido a:
 - *Isquemia* (pérdida de irrigación sanguínea).
 - Oxigenación inadecuada (p. ej., insuficiencia cardiorrespiratoria).
 - Pérdida de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (p. ej., anemia, intoxicación por monóxido de carbono).
- *Agentes físicos*, como traumatismo, calor, frío, radiación y descarga eléctrica (v. capítulo 9).
- *Sustancias químicas y fármacos*, como fármacos terapéuticos, tóxicos, contaminantes ambientales y «estimulantes sociales» (alcohol y opiáceos).
- *Agentes infecciosos*, como virus, bacterias, hongos y parásitos (v. capítulo 8).
- *Reacciones inmunológicas*, como enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6) y lesiones celulares tras las respuestas a la infección (v. capítulo 3).

- *Alteraciones genéticas*, como alteraciones cromosómicas y mutaciones genéticas específicas (v. capítulo 5).
- *Desequilibrios nutricionales*, como déficits proteínico-calóricos o de vitaminas específicas, así como excesos nutricionales (v. capítulo 9).

Alteraciones morfológicas en la lesión celular (p. 40)

La lesión conduce a la pérdida de la función celular mucho antes de que se produzcan alteraciones morfológicas. Los cambios morfológicos aparecen solo algún tiempo después de haberse dañado un sistema bioquímico crítico dentro de la célula; el intervalo entre la lesión y el cambio morfológico depende del método de detección (fig. 2-2). Sin embargo, una vez desarrolladas, la lesión reversible y la irreversible (*necrosis*) tienen manifestaciones características.

Lesión reversible (p. 40)

- El *edema celular* aparece siempre que las células no pueden mantener la homeostasis iónica e hídrica (debido en gran medida a la pérdida de actividad en las bombas de iones de la membrana plasmática que dependen de la energía).
- El *cambio graso* se manifiesta mediante vacuolas lipídicas citoplásmicas, que se encuentran principalmente en células implicadas en el metabolismo lipídico o que dependen de él (p. ej., hepatocitos y células miocárdicas).

Necrosis (p. 41)

La necrosis es la suma de los cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en el tejido vivo o los órganos. Dos procesos subyacen a los cambios morfológicos básicos:

- Desnaturalización de proteínas.
- Digestión enzimática de orgánulos y otros componentes citosólicos.

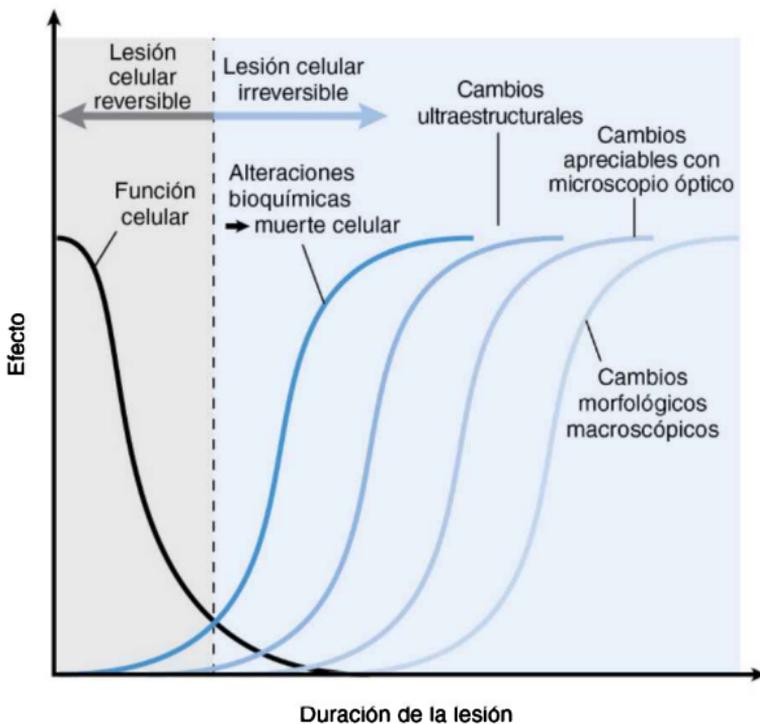


Figura 2-2 Evolución temporal de los cambios bioquímicos y morfológicos en la lesión celular.

Hay varias características especiales: las células necrosadas son más *eosinófilas* (rosadas) que las viables en la tinción estándar con hematoxilina y eosina (HyE). Muestran un aspecto «cristalino» debido a la pérdida de glucógeno y pueden estar vacuoladas; las membranas celulares se fragmentan. Las células necrosadas pueden atraer sales de calcio; esto es particularmente cierto en las células grasas necrosadas (que forman jabones grasos). Los cambios nucleares son la *picnosis* (núcleo denso y pequeño), la *cariólisis* (núcleo tenue y disuelto) y la *cariorrhexis* (núcleo fragmentado). Los patrones tisulares generales de necrosis son los siguientes:

- La *necrosis coagulativa* (p. 43) es el patrón más frecuente, dominado por una desnaturalización proteínica con conservación de la célula y de la estructura tisular. Este patrón es característico de la muerte por hipoxia en todos los tejidos excepto el encéfalo. El tejido necrosado sufre una *heterólisis* (digestión por enzimas lisosómicas de los leucocitos invasores) o *autólisis* (digestión por sus propias enzimas lisosómicas).
- La *necrosis licuefactiva* (p. 43) se produce cuando predominan la autólisis o la heterólisis sobre la desnaturalización proteínica. La zona necrosada es blanda y está llena de líquido. Este tipo de necrosis suele verse con mayor frecuencia en infecciones bacterianas localizadas (*abscesos*) y en el encéfalo.
- La *necrosis gangrenosa* (p. 43) no es un patrón específico, sino que se trata solo de una necrosis coagulativa aplicada a una extremidad isquémica; la infección bacteriana superpuesta produce un patrón más licuefactivo llamado *gangrena húmeda*.
- La *necrosis caseosa* (p. 43) es característica de las lesiones tuberculosas; se muestra a simple vista como un material blando, friable y con «aspecto de queso» y en el microscopio como un material eosinófilo amorfo con restos celulares.
- La *necrosis grasa* (p. 43) se observa en el tejido adiposo; la activación de la lipasa (p. ej., procedente de células pancreáticas dañadas o macrófagos) libera ácidos grasos a partir de los triglicéridos, que entonces forman complejos con el calcio y crean jabones. Macroscópicamente, aparecen como áreas blancas y calcáreas (*saponificación de la grasa*); su aspecto histológico es el de perfiles celulares poco definidos y depósito de calcio.
- La *necrosis fibrinoide* (p. 44 y capítulo 6) es un patrón patológico debido a un depósito de antígenos y anticuerpos (*inmunocomplejos*) en los vasos sanguíneos. En el estudio microscópico se observa un depósito amorfo rosa brillante (depósito proteínico) en las paredes arteriales, a menudo asociado a inflamación y trombosis.

Mecanismos de lesión celular (p. 44)

Las vías bioquímicas de la lesión celular se organizan alrededor de unos pocos principios generales:

- Las respuestas a los estímulos lesivos dependen del tipo de lesión, de su duración y de su gravedad.
- Las consecuencias de la lesión dependen del tipo, del estado y de la adaptabilidad de la célula dañada.
- La lesión celular se debe a perturbaciones en cualquiera de los cinco elementos celulares esenciales:
 - Producción de ATP (sobre todo a través de efectos sobre la *respiración mitocondrial aeróbica*).
 - Integridad mitocondrial independiente de la producción de ATP.
 - Integridad de la membrana plasmática, responsable de la homeostasis osmótica e iónica.
 - Síntesis, plegamientos y degradación de las proteínas.
 - Integridad del aparato genético.

Los mecanismos intracelulares de lesión celular se dividen en seis vías generales principales (fig. 2-3). Los elementos estructurales y bioquímicos de la célula están tan interrelacionados que, independientemente del lugar inicial de la lesión, propagan con rapidez efectos secundarios a través de otros elementos.

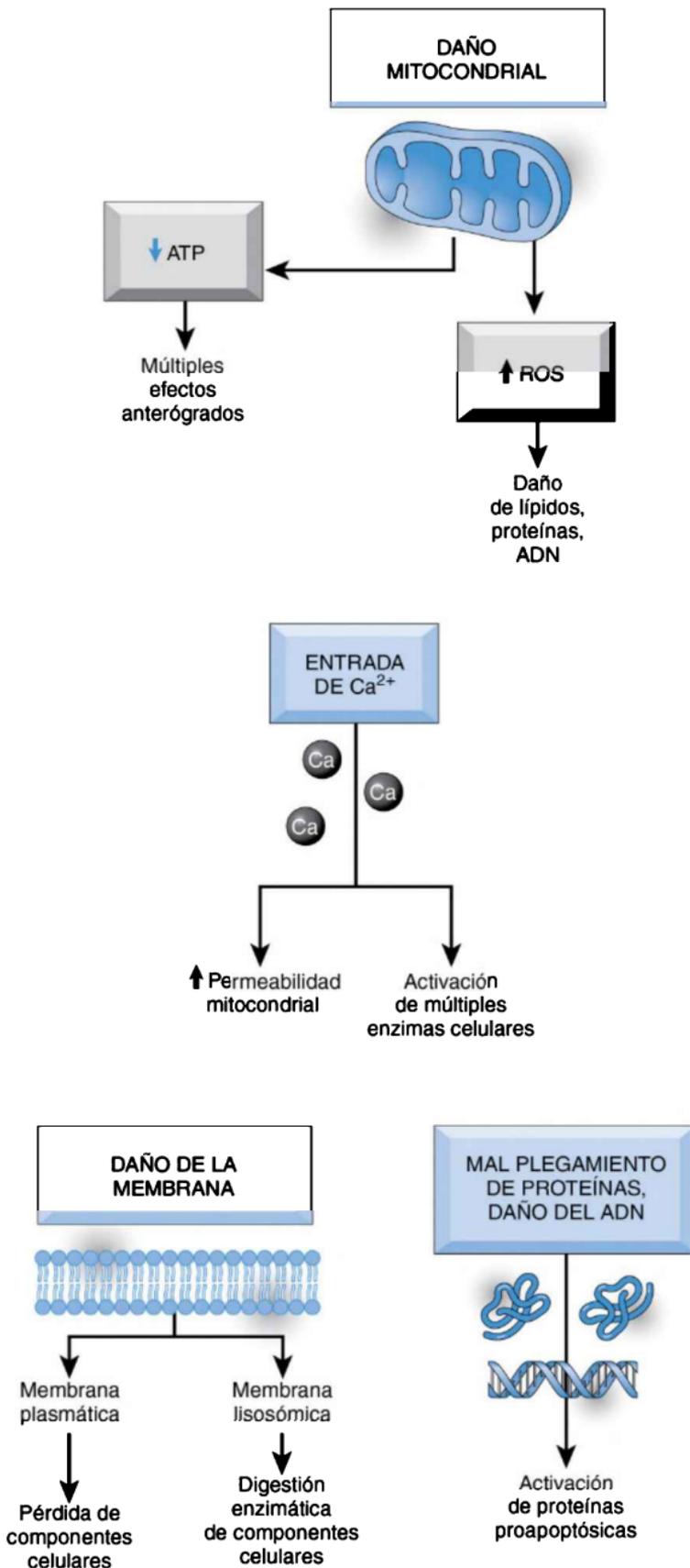


Figura 2-3 Localizaciones celulares y bioquímicas del daño en la lesión celular.

Disminución del trifosfato de adenosina (p. 45)

La reducción de la síntesis de ATP y su depleción son consecuencias frecuentes de la lesión isquémica y tóxica. El ATP se genera a través de la glucólisis (anaeróbica e ineficiente) y de la fosforilación oxidativa en la mitocondria (aeróbica y eficiente). La hipoxia llevará a un aumento de la glucólisis anaeróbica con pérdida del glucógeno, aumento de la producción de ácido láctico y acidosis intracelular. El ATP es muy importante para el transporte de membrana, el mantenimiento de los gradientes iónicos (en particular Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) y la síntesis de proteínas; la reducción de la de ATP afectará mucho a estas vías.

Daño mitocondrial (p. 46)

El daño mitocondrial puede ser directo debido a la hipoxia o toxinas o consecuencia de un aumento del Ca^{2+} citosólico, del estrés oxidativo o del catabolismo de los fosfolípidos. El daño da lugar a la formación de un canal de conductancia alta (*poro de transición de la permeabilidad mitocondrial*) que permite la salida de protones y disipa el potencial electromotor que impulsa la fosforilación oxidativa. La mitocondria lesionada también pierde citocromo *c*, que puede desencadenar la apoptosis (v. más adelante).

Flujo de entrada de calcio intracelular y pérdida de la homeostasis del calcio (p. 46)

El calcio citosólico se mantiene en concentraciones sumamente bajas mediante un transporte dependiente de la energía; la isquemia y las toxinas pueden provocar la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática y de la liberación de Ca^{2+} de la mitocondria y del retículo endoplásmico (RE). El aumento citosólico de calcio activa las fosfolipasas que degradan los fosfolípidos de la membrana; las proteasas que rompen las proteínas de la membrana y el citoesqueleto; las ATPasas que activan el agotamiento del ATP, y las endonucleasas que fragmentan la cromatina.

Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo) (p. 47)

Los radicales libres son moléculas inestables y parcialmente reducidas con electrones desemparejados en órbitas externas que hacen que sean particularmente reactivos con otras moléculas. Aunque otros elementos pueden tener formas de radical libre, los radicales libres derivados de oxígeno (también llamados *especies reactivas del oxígeno [ERO]*) son los más frecuentes en los sistemas biológicos. Las principales formas son el *anión superóxido* (O_2^- , un electrón extra), el *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2 , dos electrones extra), los *iones hidroxilo* (OH^* , tres electrones extra) y el *ion peroxinitrito* (ONOO^- ; formado por interacciones del óxido nítrico $[\text{NO}]$ y O_2^-).

Los radicales libres propagan fácilmente la formación adicional de radicales libres con otras moléculas en una reacción en cadena autocatalítica que, a menudo, rompe los enlaces químicos. De este modo, dañan los lípidos (al peroxidar enlaces dobles y romper cadenas), las proteínas (por la oxidación y fragmentación de enlaces peptídicos) y los ácidos nucleicos (lo que rompe las cadenas sencillas).

La generación de radicales libres tiene lugar mediante:

- Procesos metabólicos normales, como la reducción del oxígeno en agua durante la respiración; la adición secuencial de cuatro electrones conduce a un pequeño número de intermediarios de las ERO.
- Absorción de energía radiante; la radiación ionizante (p. ej., luz ultravioleta y rayos X) puede hidrolizar el agua en radicales libres hidroxilo (OH^*) e hidrógeno (H^*).
- Producción por los leucocitos durante la inflamación para esterilizar lugares de infección (v. capítulo 3).

- Metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas o fármacos (p. ej., paracetamol).
- Los *metales de transición* (p. ej., hierro y cobre) pueden catalizar la formación de radicales libres.
- El *óxido nítrico (NO)*, un importante mediador químico (v. capítulo 3), puede actuar directamente como radical libre o convertirse en otras formas muy reactivas.

Afortunadamente, los radicales libres son *intrínsecamente inestables y generalmente se descomponen espontáneamente*. Además, varios sistemas contribuyen a la inactivación de los radicales libres:

- Los antioxidantes bloquean la iniciación de la formación de radicales libres o los captan; entre ellos están las vitaminas E y A, el ácido ascórbico y el glutatión.
- Las concentraciones de metales de transición que pueden participar en la formación de radicales libres se minimizan gracias a su unión a proteínas de depósito y transporte (p. ej., *transferrina*, *ferritina*, *lactoferrina* y *ceruloplasmina*).
- Los sistemas *enzimáticos* de eliminación de radicales libres catabolizan el peróxido de hidrógeno (*catalasa*, *glutatión-peroxidasa*) y el anión superóxido (*superóxido-dismutasa*).

Defectos en la permeabilidad de las membranas (p. 49)

- Las membranas pueden dañarse directamente por la acción de toxinas, elementos físicos y químicos, componentes líticos del complemento y perforinas o indirectamente como se ha descrito con los episodios precedentes (p. ej., ERO, activación por el Ca^{2+} de las fosfolipasas). El aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática afecta a la osmolaridad intracelular, así como a la actividad enzimática; el de la permeabilidad mitocondrial de la membrana reduce la síntesis de ATP y puede llevar a la apoptosis; la alteración de la integridad lisosómica libera hidrolasas ácidas sumamente potentes que pueden digerir proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y glucógeno.

Daño del ADN y las proteínas (p. 50)

El daño del ADN que supera la capacidad de reparación normal (p. ej., debida a ERO, radiación o fármacos) lleva a la activación de la apoptosis. De forma análoga, la acumulación de grandes cantidades de proteínas mal plegadas (p. ej., debida a ERO o a mutaciones hereditarias) provoca una respuesta al estrés que también desencadena vías de apoptosis.

Dentro de unos límites, todos los cambios propios de la lesión celular descritos anteriormente pueden compensarse y las células pueden volver a la normalidad después de que aquella desaparezca (*lesión reversible*). Sin embargo, la lesión persistente o excesiva hace que las células pasen un umbral hacia la *lesión irreversible*, asociada a un daño extenso de la membrana celular, a edema lisosómico y a la vacuolización mitocondrial con un defecto en la síntesis de ATP. El calcio extracelular entra en la célula y se liberan los depósitos intracelulares de calcio, lo que activa enzimas que catabolizan membranas, proteínas, ATP y ácidos nucleicos. Las proteínas, sobre todo coenzimas y ácido ribonucleico, salen a través de la membrana plasmática hiperpermeable y las células pierden metabolitos vitales para la reconstitución del ATP.

La transición desde la lesión reversible a la irreversible es difícil de identificar, aunque dos fenómenos caracterizan siempre la irreversibilidad:

- *Incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial* (no se genera ATP), incluso después de la resolución de la lesión original.
- Desarrollo de trastornos profundos en la función de la membrana.

La salida hacia la sangre de enzimas o proteínas intracelulares a través de la membrana plasmática con una permeabilidad anómala proporciona marcadores clínicos importantes de la muerte celular. El músculo cardíaco contiene una isoforma específica de la enzima creatina cinasa y de la proteína

contráctil troponina; los hepatocitos contienen transaminasas y el epitelio de la vía biliar contiene una isoforma resistente a la temperatura de fosfatasa alcalina. La lesión irreversible en estos tejidos se refleja, en consecuencia, en un aumento de las concentraciones circulantes de tales proteínas en la sangre.

Ejemplos de lesión y necrosis celulares (p. 50)

Lesión isquémica e hipóxica (p. 50)

La isquemia y la lesión hipóxica son las formas más frecuentes de lesión celular en medicina clínica. La *hipoxia* es una reducción de la capacidad de transporte del oxígeno; la *isquemia*, que también causa claramente hipoxia, se debe a una reducción del flujo de sangre. La hipoxia sola permite el reparto continuo de sustratos para la glucólisis y la retirada de los desperdicios acumulados (p. ej., ácido láctico); la isquemia no y, por ello, tiende a dañar a los tejidos antes que la hipoxia sola.

La hipoxia lleva a que no se genere ATP en la mitocondria; el agotamiento del mismo tiene múltiples efectos inicialmente **reversibles** (fig. 2-4):

- El fracaso del transportador de membrana Na^+/K^+ -ATPasa hace que el sodio entre en la célula y que el potasio salga; hay, además, un aumento de la entrada de Ca^{2+} , así como una liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares. La ganancia neta de soluto se acompaña de una de agua, *edema celular* y dilatación del RE. El edema celular también aumenta debido a la *carga osmótica* producida por la acumulación de productos del metabolismo.
- Se altera el *metabolismo energético celular*. Con la hipoxia, las células usan la *glucólisis anaeróbica* para producir energía (metabolismo de la glucosa derivada del glucógeno). En consecuencia, *se agotan pronto los depósitos de glucógeno*, al mismo tiempo que se produce una acumulación de ácido láctico y una *reducción del pH intracelular*.
- Disminuye la síntesis proteínica debido al desprendimiento de los ribosomas del RE rugoso.

Todos los cambios mencionados son reversibles si se restaura la oxigenación. Si persiste la isquemia, aparece la lesión **irreversible**, una transición que depende en gran medida del grado de depleción del ATP y de la disfunción de la membrana, en particular de las membranas mitocondriales.

- La depleción del ATP induce un cambio en el poro de transición en la membrana mitocondrial; la formación del poro da lugar a una disminución del potencial de membrana y a la difusión de los solutos.
- La depleción del ATP también *libera citocromo c*, un componente soluble de la cadena de transporte de electrones que es un regulador clave de la apoptosis (v. exposición posterior).
- El aumento del calcio citosólico activa las fosfolipasas de la membrana, lo que conduce a una pérdida progresiva de fosfolípidos y a la lesión de la membrana; la reducción del ATP lleva también a una menor síntesis de fosfolípidos.
- El aumento del calcio citosólico *activa proteasas intracelulares*, lo que provoca la degradación de elementos intermedios del citoesqueleto y hace a la membrana celular proclive al estiramiento y a la rotura, en particular en el contexto de un edema celular.
- Los ácidos grasos libres y los lisofosfolípidos se acumulan en las células isquémicas debido a la degradación de los fosfolípidos; estos son tóxicos directamente para las membranas.

Lesión por isquemia-reperfusión (p. 51)

La restauración del flujo de sangre en los tejidos isquémicos puede dar lugar a la recuperación de las células dañadas de forma reversible o bien puede no influir en el resultado si se ha producido un daño irreversible. Sin embargo, dependiendo de la gravedad y de la duración de la lesión isquémica, otras células pueden morir *después* de que se reanude el flujo

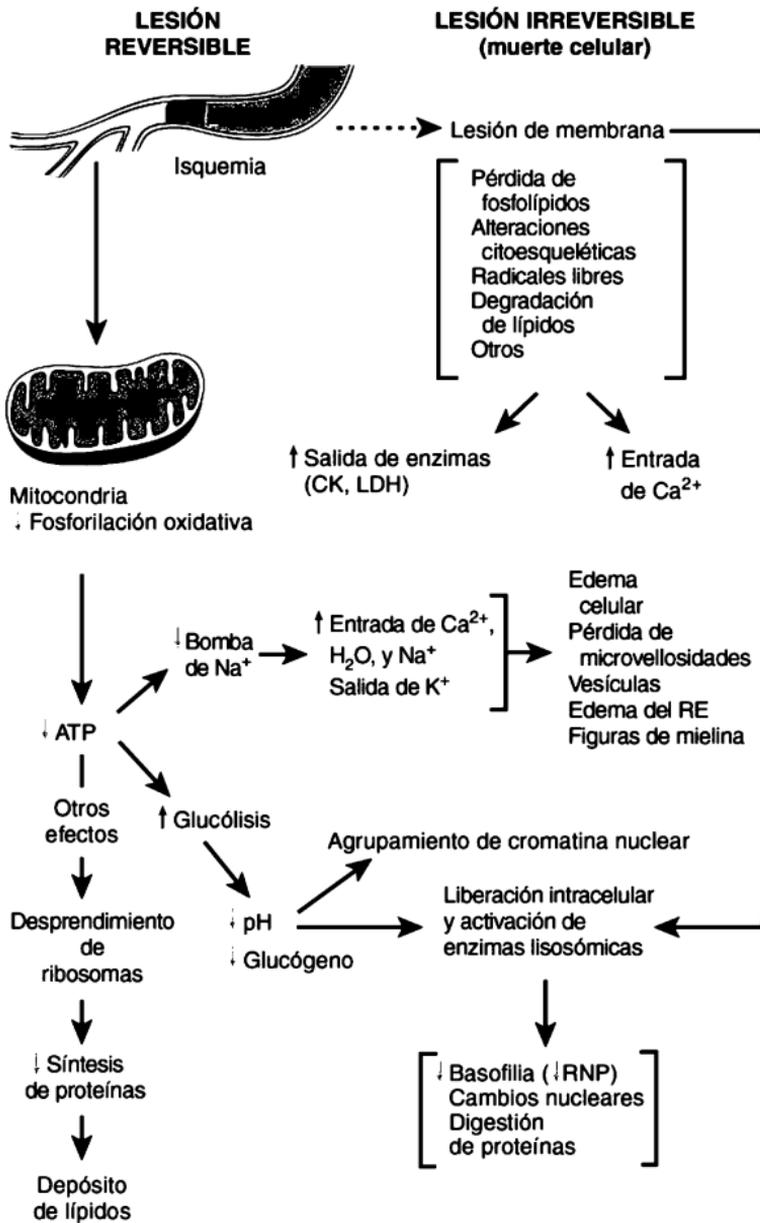


Figura 2-4 Secuencia de episodios en la lesión celular isquémica reversible y en la irreversible. Aunque la reducción de las concentraciones de ATP desempeña un papel central, la isquemia también puede dañar directamente la membrana. CK, creatina cinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; RE, retículo endoplásmico; RNP, ribonucleoproteína.

de sangre, bien por necrosis o apoptosis. El proceso se asocia de una forma característica a infiltrados neutrófilos. La lesión adicional se denomina *lesión por reperfusión* y tiene relevancia clínica en el infarto de miocardio, en la insuficiencia renal aguda y en el accidente cerebrovascular. En ella subyacen varios posibles mecanismos:

- **Estrés oxidativo.** El daño nuevo puede producirse durante la reoxigenación mediante una mayor generación de ERO en las células parenquimatosas y endoteliales, así como de los leucocitos infiltrantes. Los aniones superóxido producidos en el tejido reperfundido se deben a una reducción incompleta del oxígeno por las mitocondrias dañadas o a la acción normal de oxidasas procedentes de células tisulares o inflamatorias invasoras. También pueden verse afectados los mecanismos de defensa antioxidantes, lo que favorece la acumulación de radicales.
- **Sobrecarga de calcio intracelular.** Es debida a daño de la membrana celular y lesión del retículo sarcoplásmico mediada por ERO. Favorece

la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial y la ulterior disminución de ATP.

- **Inflamación.** La lesión isquémica recluta células inflamatorias circulantes (v. capítulo 3) mediante una mayor expresión de citocinas y moléculas de adhesión en las células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas. La inflamación que surge causa una lesión adicional. Al restaurarse el flujo de sangre, la reperusión puede, en realidad, *aumentar* la infiltración local de células inflamatorias.
- **Activación del complemento** (v. capítulo 6). En los tejidos isquémicos pueden depositarse anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM); cuando se reanuda el flujo de sangre, se activan las proteínas del complemento por la unión de los anticuerpos, lo que provoca una lesión celular e inflamación adicionales.

Lesión química (tóxica) (p. 51)

La lesión química se produce por dos mecanismos generales:

- **Directo**, al unirse a algunos componentes moleculares críticos (p. ej., el cloruro de mercurio se une a los grupos sulfhidrilos de las proteínas de la membrana celular, lo que inhibe el transporte dependiente de la ATPasa y aumenta la permeabilidad).
- **Indirecto**, mediante la conversión a metabolitos tóxicos y reactivos. Los metabolitos tóxicos producen, a su vez, una lesión celular mediante la unión covalente directa a las proteínas y los lípidos de la membrana o, con mayor frecuencia, mediante la formación de radicales libres reactivos. El tetracloruro de carbono y el paracetamol son dos ejemplos.

Apoptosis (p. 52)

La muerte celular programada (*apoptosis*) se produce cuando una célula muere por medio de la activación de un programa de suicidio interno muy bien regulado. La función de la apoptosis es eliminar las células no deseadas de una forma selectiva, con una mínima alteración de las adyacentes y del anfitrión. La membrana plasmática de la célula continúa intacta, pero su estructura se altera de forma que la célula apoptótica se fragmenta y se convierte en una diana adecuada para la fagocitosis. La célula muerta se elimina rápidamente antes de que su contenido salga y, por tanto, la muerte celular por esta vía no desencadena ninguna reacción inflamatoria en el anfitrión. De este modo, la apoptosis es, en esencia, diferente de la necrosis, que se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana, la digestión enzimática de las células y, con frecuencia, una reacción del anfitrión (v. tabla 2-2). Sin embargo, en ocasiones la apoptosis y la necrosis coexisten, y pueden compartir características y mecanismos comunes.

Causas de la apoptosis (p. 52)

La apoptosis puede ser fisiológica o patológica.

Causas fisiológicas (p. 52)

- Destrucción programada de células durante la embriogenia.
- Involución dependiente de hormonas de los tejidos (p. ej., endometrio, próstata) en el adulto.
- Eliminación celular en poblaciones de células que proliferan (p. ej., epitelio intestinal) para mantener un número constante de células.
- Muerte de células que han servido a un propósito útil (p. ej., neutrófilos tras una respuesta inflamatoria aguda).
- Eliminación de linfocitos autorreactivos que podrían ser lesivos.

Causas patológicas (p. 53)

- Afectación del ADN (p. ej., debida a hipoxia, radiación o fármacos citotóxicos). Si los mecanismos de reparación no pueden afrontar el daño causado, las células sufrirán una apoptosis en lugar de mutaciones, que

podrían ocasionar su transformación maligna. Una lesión relativamente leve puede inducir apoptosis, mientras que dosis mayores de los mismos estímulos dan lugar a necrosis.

- La acumulación de proteínas mal plegadas (p. ej., debida a defectos heredados o a una lesión por radicales libres). Esta puede ser la base de la pérdida de células en varios trastornos neurodegenerativos.
- Muerte celular en ciertas infecciones víricas (p. ej., hepatitis), causada directamente por la infección o por linfocitos T citotóxicos.
- Los linfocitos T citotóxicos pueden ser también una causa de muerte celular apoptótica en tumores y en el rechazo de tejidos trasplantados.
- Atrofia patológica de órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos (p. ej., páncreas).

Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis (p. 53)

Las *características morfológicas de la apoptosis* (v. tabla 2-2) son la retracción de la célula, la condensación y fragmentación de la cromatina, la formación de bullas celulares y la fragmentación en cuerpos apoptóticos, y la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por células sanas adyacentes o macrófagos. La falta de inflamación dificulta la detección de la apoptosis en el estudio histológico.

- La rotura de las proteínas se produce a través de una familia de proteasas llamadas *caspasas* (denominadas así porque tienen una zona *cisteína* activa y escinden en residuos *aspartato*).
- La escisión entre los nucleosomas del ADN en fragmentos de 180 a 200 pares de bases de tamaño da lugar a un patrón en escalera característico de bandas de ADN en la electroforesis en gel de agarosa.
- Las alteraciones de la membrana plasmática (p. ej., desplazamiento de la fosfatidilserina desde la hoja interna de la membrana plasmática a la externa) permiten el reconocimiento de las células apoptóticas para la fagocitosis.

Mecanismos de la apoptosis (p. 53) (fig. 2-5)

La apoptosis es una cascada de episodios moleculares que pueden iniciar varios desencadenantes. El proceso de la apoptosis se divide en una *fase de iniciación*, cuando las caspasas se activan, y en una *fase de ejecución*, cuando las enzimas provocan la muerte celular. El inicio de la apoptosis se produce a través de dos vías diferentes pero convergentes: la mitocondrial *intrínseca* y la *extrínseca*, mediada por el receptor de muerte.

Vía intrínseca (mitocondrial) (p. 53) (fig. 2-6)

Cuando aumenta la permeabilidad mitocondrial, el *citocromo c*, así como otras moléculas proapoptóticas, se liberan al citoplasma; no participan los receptores de muerte. La permeabilidad mitocondrial está regulada por más de 20 proteínas de la familia Bcl.

- *Antiapoptóticas*. Bcl-2 y Bcl-x son las dos principales *proteínas antiapoptóticas* responsables de la reducción de la permeabilidad mitocondrial.
- *Proapoptóticas*. Las dos principales proteínas proapoptóticas son Bax y Bak, formadoras de oligómeros, que se insertan en la membrana mitocondrial y crean canales de permeabilidad.
- *Sensoras*. Los generadores de estrés celular (p. ej., proteínas mal plegadas, daño del ADN) o la pérdida de señales de supervivencia se perciben a través de otros miembros de Bcl (p. ej., Bim, Bid y Bad), que regulan la actividad de las integrantes de la familia proapoptóticas y antiapoptóticas.

El resultado neto de la activación de Bax-Bak, junto con la reducción de las concentraciones de Bcl-2/Bcl-x, es el incremento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, con salida de varias proteínas activadoras de caspasas. De este modo, el citocromo *c* liberado se une al factor activador de la apoptosis 1 (Apaf-1) para formar un gran complejo de *apoptosoma* multimérico, que activa la caspasa 9 (caspasa iniciadora). *La esencia de la vía intrínseca es un equilibrio entre moléculas proapoptóticas y antiapoptóticas que regulan la permeabilidad mitocondrial.*

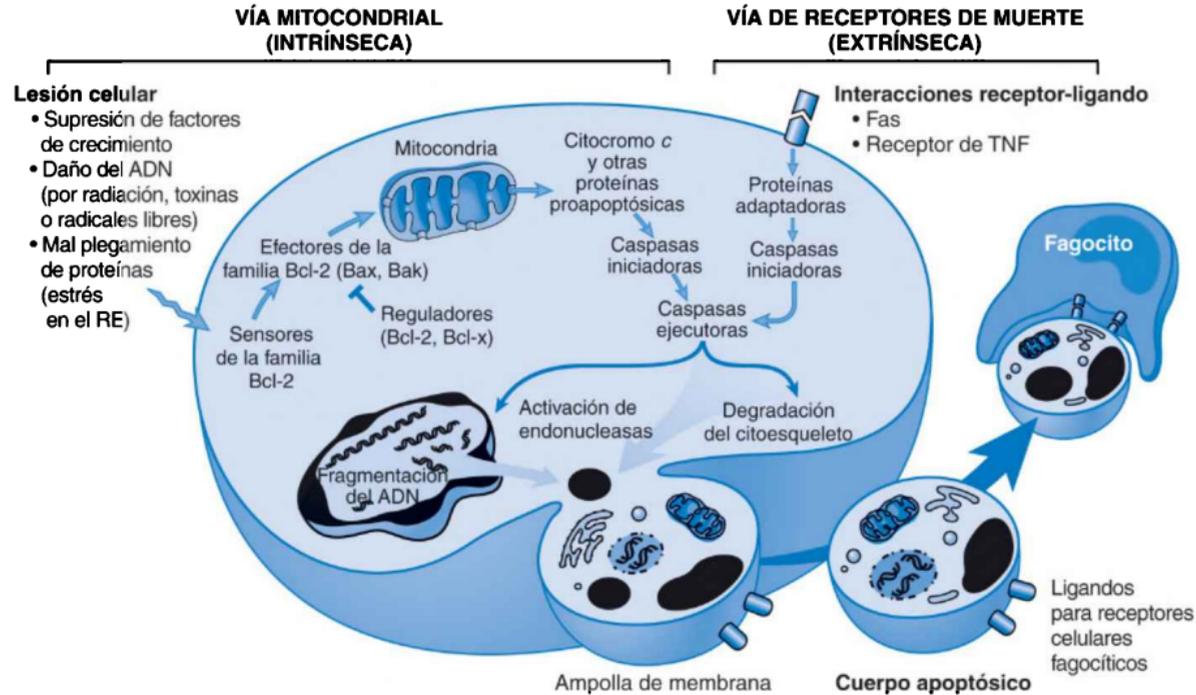


Figura 2-5 Mecanismos de la apoptosis. Algunos de los principales inductores de la apoptosis son los ligandos específicos de muerte (TNF y FasL), la retirada de factores de crecimiento u hormonas y los elementos lesivos (p. ej., radiación). Algunos estímulos (como las células citotóxicas) activan directamente a las caspasas iniciadoras (*derecha*). Otros actúan a través de episodios mitocondriales que afectan al citocromo c y a otras proteínas proapoptóticas. La familia Bcl-2 de proteínas regula la apoptosis al modular esta liberación mitocondrial. Las caspasas iniciadoras escinden y activan a las caspasas ejecutoras, que, a su vez, activan endonucleasas y proteasas citoplásmicas latentes que catabolizan proteínas nucleares y citoesqueléticas. Esto da lugar a una cascada de degradación intracelular, incluidas la fragmentación de la cromatina nuclear y la rotura del citoesqueleto. El resultado final es la formación de cuerpos apoptóticos que contienen orgánulos intracelulares y otros componentes citosólicos; estos cuerpos expresan también ligandos nuevos que se unen a las células fagocíticas y que son fagocitados por ellas.

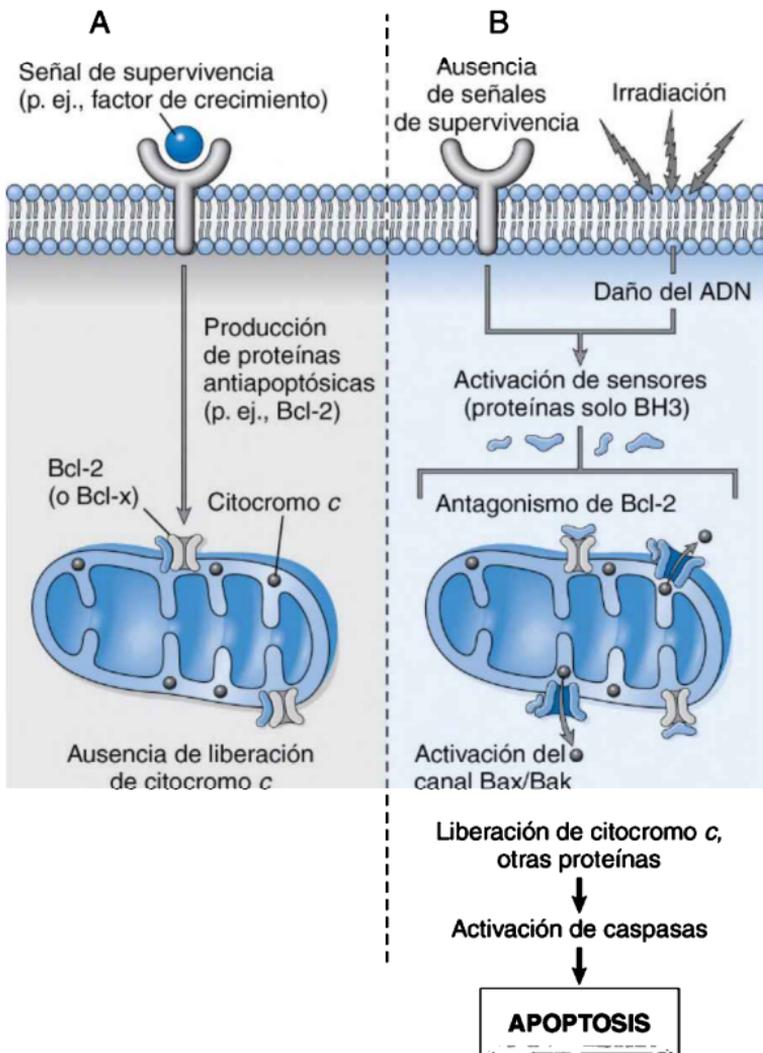


Figura 2-6 Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis. **A.** La viabilidad celular es mantenida por inducción de proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, mediante señales de supervivencia. Estas proteínas conservan la integridad de las membranas mitocondriales e impiden la salida de las proteínas de las mitocondrias. **B.** La pérdida de señales de supervivencia, el daño del ADN y otras agresiones activan los detectores que antagonizan las proteínas antiapoptóticas y activan las proapoptóticas Bax y Bak, que forman canales en la membrana mitocondrial. La subsiguiente fuga de citocromo c (y de otras proteínas no mostradas) induce la activación de caspasas y la apoptosis.

Vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte) (p. 56)

Los receptores de muerte son miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., receptor del TNF de tipo 1 y Fas). Tienen un *dominio de muerte* citoplásmico que implica interacciones entre proteínas. La formación de entrecruzamientos de estos receptores por ligandos externos, como el TNF o el ligando de Fas (FasL), provoca su trimerización para formar lugares de unión para proteínas adaptadoras que sirven para acercar múltiples moléculas inactivas de caspasa 8. La actividad enzimática baja de estas procaspasas escinde y, finalmente, activa una del grupo ensamblado, lo que lleva rápidamente a una cascada de activación de caspasas. Esta vía enzimática puede inhibirse con una proteína bloqueante llamada *FLIP*; los virus y las células normales pueden producir FLIP para protegerse contra la muerte mediada por Fas.

Fase de ejecución (p. 56)

Las caspasas están presentes en forma de proenzimas inactivas que se activan a través de una escisión proteolítica; las zonas de escisión pueden ser hidrolizadas por otras caspasas o bien hidrolizarse de forma autocatalítica. Las *caspasas iniciadoras* (p. ej., caspasa 8 y 9) se activan pronto en la secuencia e inducen la escisión de las *caspasas ejecutoras* (p. ej., caspasa 3 y 6), que realizan la mayor parte de la degradación proteolítica intracelular. Una vez que se activa una caspasa iniciadora, se inicia el programa de muerte por una activación rápida y secuencial de otras caspasas. Las ejecutoras actúan sobre muchos componentes celulares, al escindir proteínas del citoesqueleto y de la matriz nuclear, lo que provoca la rotura de aquel y del núcleo. En este, las caspasas escinden proteínas implicadas en la transcripción, así como en la replicación y reparación del ADN; en particular, la caspasa 3 activa una ADNasa citoplásmica que da lugar a la escisión entre nucleosomas característica.

Apoptosis en la salud y la enfermedad (p. 57)**Carencia de factores de crecimiento** (p. 57)

Ejemplos de ello son las células sensibles a hormonas privadas de la hormona relevante, los linfocitos no estimulados por antígenos o citocinas y las neuronas privadas del factor de crecimiento neural. La apoptosis la desencadena la vía intrínseca (mitocondrial) debido a un exceso relativo de miembros proapoptóticos frente a antiapoptóticos de la familia Bcl.

Daño del ADN (p. 57)

El daño del ADN por cualquier medio (p. ej., radiación o fármacos quimioterápicos) induce la apoptosis mediante la acumulación de la proteína supresora de tumores p53. Esto da lugar a una parada del ciclo celular en G₁, que supuestamente deja tiempo para que se repare el ADN (v. capítulo 7). Si la reparación no se produce, p53 induce después la apoptosis mediante un aumento de la transcripción de varios miembros proapoptóticos de la familia Bcl. La falta o mutación de p53 (es decir, en ciertos cánceres) reduce la apoptosis y favorece la supervivencia celular incluso en presencia de un daño significativo del ADN.

Mal plegamiento de proteínas (p. 57)

La acumulación de proteínas mal plegadas—debido a estrés oxidativo, hipoxia o mutaciones genéticas—conduce a una *respuesta frente a la proteína no plegada*, lo que cada vez se reconoce más como una característica de varios trastornos neurodegenerativos. Esta respuesta induce una producción de chaperonas y una degradación del proteosoma mayores, con menor síntesis de proteínas. Si las respuestas adaptativas no pueden enfrentarse a la acumulación de proteínas mal plegadas, se activan las caspasas y se produce la apoptosis (fig. 2-7).

Familia de receptores de TNF (p. 58)

La apoptosis inducida por interacciones Fas-FasL (v. exposición previa) son importantes para eliminar linfocitos que reconocen antígenos propios; las mutaciones en Fas o FasL dan lugar a enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6). El TNF es un mediador importante de la reacción inflamatoria (v. capítulo 3), pero también puede inducir apoptosis (así como *necroptosis*; v. exposición posterior). Las principales funciones fisiológicas del TNF están mediadas por la activación del factor de transcripción factor nuclear κ B (NF- κ B), que a su vez favorece la supervivencia celular al aumentar los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl. El hecho de que el TNF induzca la muerte celular, promueva la supervivencia celular o impulse respuestas inflamatorias depende de a cuál de los dos tipos de receptores del TNF se una, así como de la proteína adaptadora que se una al receptor.

Linfocitos T citotóxicos (p. 58)

Los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen antígenos extraños en la superficie de las células infectadas del anfitrión (v. capítulo 6) y secretan

RESPUESTA A PROTEÍNAS NO PLEGADAS

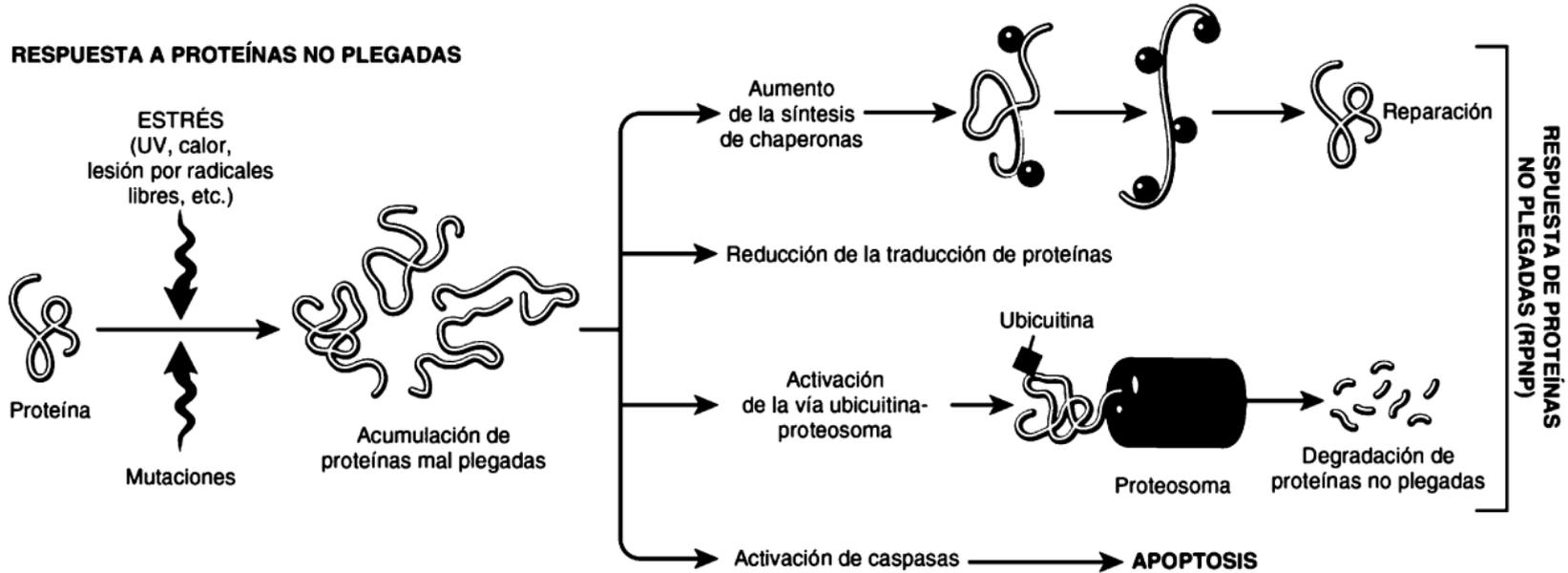


Figura 2-7 Las proteínas mal plegadas desencadenan una respuesta frente a la proteína no plegada que comprende la mayor síntesis de chaperonas, la menor traducción de proteínas y la activación de las vías de degradación del proteosoma. Si la carga de proteínas mal plegadas no se reduce, reproduce la activación de caspasas y la apoptosis. *UV*, ultravioleta.

perforina, una molécula transmembrana formadora de poro. Esta permite la entrada de la proteasa granzima B de serina derivada de los LTC, que a su vez activa múltiples caspasas, con lo que induce directamente la fase efectora de la apoptosis. Los LTC expresan también FasL en sus superficies y pueden matar células diana mediante la unión al Fas.

Trastornos asociados a la disregulación de la apoptosis (p. 58)

Una apoptosis mal regulada («insuficiente o excesiva») es la base de múltiples trastornos:

- *Trastornos con apoptosis defectuosa e incremento de la supervivencia celular.* La apoptosis insuficiente puede prolongar la supervivencia o reducir el recambio de células anómalas. Tales células acumuladas pueden llevar a: 1) *cánceres*, especialmente tumores con mutaciones de *p53* o dependientes de hormonas, como los cánceres de mama, próstata u ovario (v. capítulo 7), y 2) *trastornos autoinmunitarios*, cuando no se eliminan los linfocitos autorreactivos (v. capítulo 6).
- *Trastornos con aumento de la apoptosis y muerte celular excesiva.* La mayor pérdida de células puede causar: 1) *enfermedades neurodegenerativas*, con pérdida de grupos específicos de neuronas (v. capítulo 28); 2) *lesión isquémica* (p. ej., infarto de miocardio [v. capítulo 12] y accidente cerebrovascular [v. capítulo 28]), y 3) *muerte de células infectadas por virus* (v. capítulo 8).

Necroptosis (p. 58)

También llamada «necrosis programada», la necroptosis:

- *Se asemeja morfológicamente a la necrosis*, con depleción de ATP, edema celular y de orgánulos, generación de ERO y rotura de las membranas lisosómicas y plasmática.
- *Desde el punto de vista mecanicista, se asemeja a la apoptosis* porque en ella hay episodios de señalización genéticamente programados inductores de muerte; no obstante, no depende de las caspasas.
- Es provocada por la unión de receptores de muerte celular en superficie y mediada por detectores del ARN y el ADN víricos, así como por lesión del genoma. Estas interacciones activan las *proteína cinasas de interacción con receptores* (cinasas RIP) para formar un *necrosoma* que regula los cambios determinantes de la necrosis celular (fig. 2-8).
- Igual que la necrosis, la necroptosis también genera respuesta inflamatoria.

La necroptosis está implicada en procesos fisiológicos (formación de la placa epifisaria en mamíferos) y patológicos (muerte celular observada en esteatohepatitis, pancreatitis aguda y lesión por reperfusión). Es también una forma segura de muerte celular en ciertas infecciones víricas que codifican inhibidores de las caspasas (p. ej., citomegalovirus).

Autofagia (p. 60)

Significa literalmente «comerse a uno mismo»; la autofagia es un mecanismo evolutivamente preservado, mediante el cual las células que experimentan privación de nutrientes sobreviven canibalizándose a sí mismas y reciclando los contenidos procesados. En la mayoría de los casos, ello implica secuestro y liberación, *a través de autofagosomas* de doble membrana, de «tragos» del contenido citosólico (orgánulos incluidos), degradado por lisosomas (fig. 2-9). El proceso es regulado por «genes relacionados con la autofagia», denominados *Atgs*. La autofagia es característica de la atrofia, aunque también interviene en el intercambio homeostático normal de orgánulos y en la eliminación de agregados intracelulares propios del envejecimiento, el estrés celular y los estados patológicos. También participa en la defensa del anfitrión, degradando ciertos microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias y virus del herpes simple 1). Aunque es fundamentalmente un mecanismo de supervivencia, también se asocia a muerte celular, como en diversos trastornos neurodegenerativos (como la enfermedad de Alzheimer).

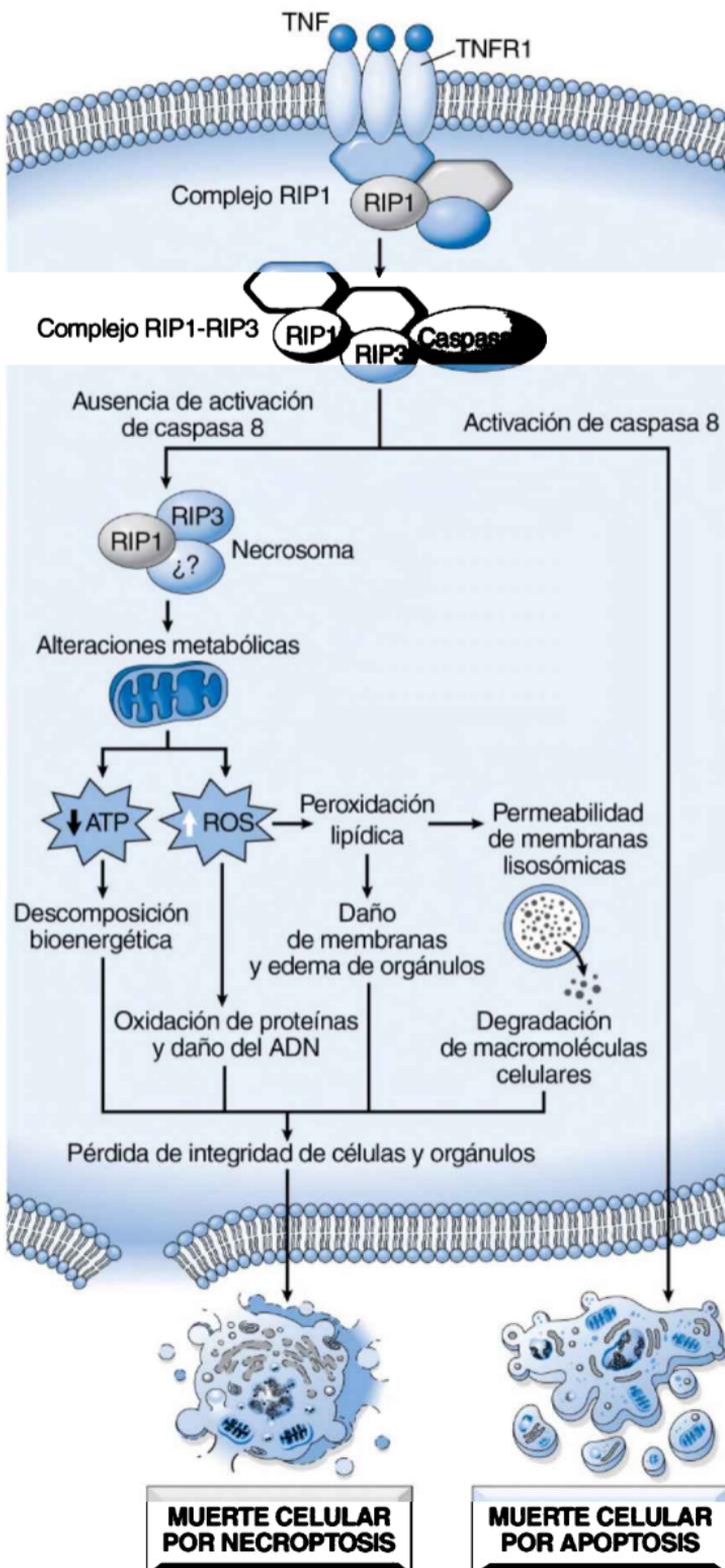


Figura 2-8 Mecanismo molecular de la necroptosis mediada por TNF. El entrecruzamiento de TNFR1 por TNF causa trimerización y reclutamiento de un complejo que comprende TRADD, TRAF 2 y 5, clap y RIP1. En fases posteriores (no representadas), se reclutan para este complejo caspasa 8 y RIP3. La caspasa inactiva RIP1 y RIP3 e inicia la apoptosis. La inactivación de la caspasa 8 da paso a formación de necrosomas que contienen RIP1 y RIP3, que a su vez interactúan con la mitocondria para reducir el ATP y generar ERO, culminando con episodios que tipifican la necrosis. (Adaptado de Galluzi L, Vanden Berghe T, Vanlangenakker N, et al: Programmed necrosis from molecules to health and disease. Int Rev Cell Molec Biol 289:1, 2011.)

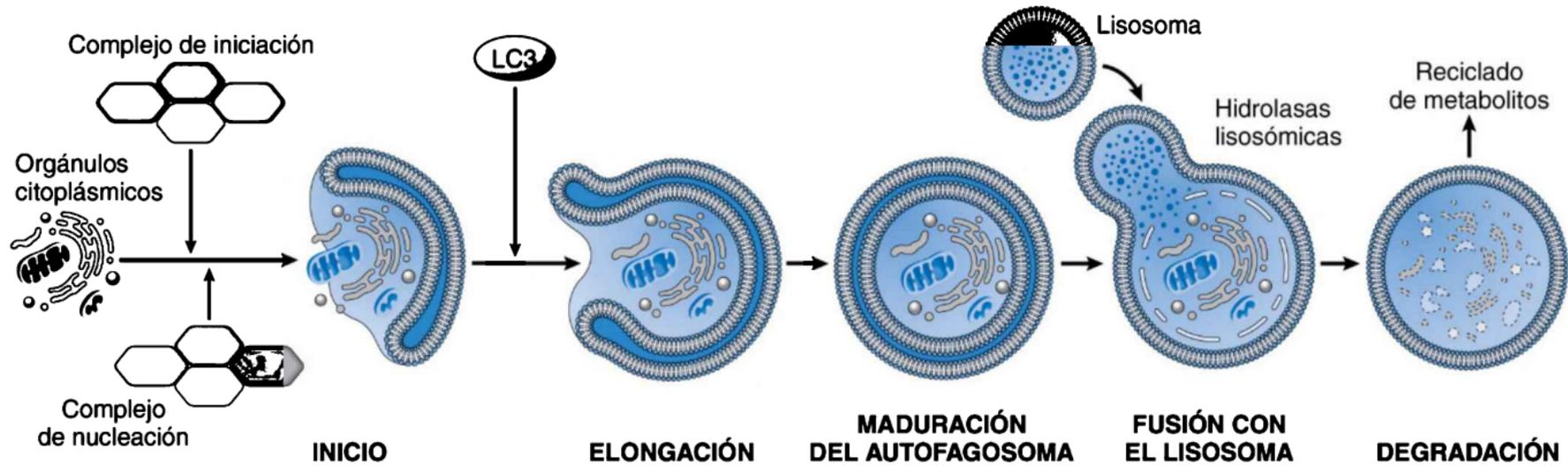


Figura 2-9 Autofagia. Agresiones celulares, como la privación de nutrientes, activan la autofagia. El proceso evoluciona en varias fases (inicio, nucleación y elongación de la membrana de aislamiento) y, en último término, crea vacuolas de doble membrana (autofagosomas) en las que los materiales citoplásmicos, incluidos los orgánulos, son secuestrados y degradados tras la fusión de las vesículas con los lisosomas. En la etapa final, los materiales procesados son liberados para reciclar los metabolitos. Se indican los genes implicados y sus sitios de acción. (Véase texto para más información.)
 (Modificado de Choi AMK, Ryter S Levine B: *Autophagy in human health and disease*. N Engl J Med 368:651, 2013.)

Acumulaciones intracelulares (p. 61)

Las células pueden acumular cantidades anómalas de varias sustancias.

- *Sustancias endógenas normales* (agua, proteína, hidrato de carbono, lípido) que se producen de forma normal (o incluso aumentada) pero que no se eliminan por una actividad metabólica inadecuada (p. ej., acumulación de grasa en células hepáticas).
- *Sustancias endógenas anómalas* (producto de un gen mutado) que se acumulan debido a defectos en el plegamiento o transporte y a una degradación inadecuada (p. ej., enfermedad por déficit de α_1 -antitripsina).
- *Sustancias normales* que se acumulan debido a defectos genéticos o adquiridos en su *metabolismo* (p. ej., tesaurismosis; v. capítulo 5).
- *Sustancias exógenas anómalas* que pueden acumularse en células normales debido a que carecen de la maquinaria necesaria para degradar tales sustancias (p. ej., macrófagos cargados de carbón ambiental).

Lípidos (p. 62)

En las células pueden acumularse triglicéridos (lo más frecuente), colesterol y ésteres de colesterol y fosfolípidos.

Esteatosis (cambio grasa) (p. 62)

Estos términos describen una acumulación anómala de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas debido a una entrada excesiva o a un metabolismo y una exportación defectuosos. Puede producirse en el corazón, en el músculo y en el riñón, pero es más frecuente en el hígado. Entre las causas hepáticas se encuentran el consumo excesivo de alcohol (la más frecuente en EE. UU.), la malnutrición proteínica, la diabetes mellitus, la obesidad, las toxinas y la anoxia.

Colesterol y ésteres de colesterol (p. 62)

El colesterol es necesario normalmente para la membrana celular o la síntesis de hormonas liposolubles; su producción está muy bien regulada, pero puede acumularse (lo que se visualiza en forma de vacuolas citoplásmicas intracelulares) en diversos estados patológicos:

- *Aterosclerosis*: el colesterol y los ésteres de colesterol se acumulan en las células musculares lisas de la pared arterial y en los macrófagos (v. capítulo 11). Las acumulaciones extracelulares aparecen al microscopio en forma de cavidades en forma de hendidura formadas cuando los cristales de colesterol se disuelven durante el procesado histológico normal.
- *Xantomas*: en las *hiperlipidemias* adquiridas y hereditarias, los lípidos se acumulan en grupos de macrófagos «espumosos» y células mesenquimatosas.
- *Colesterosis*: se producen acumulaciones focales de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar.
- *Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C*: este tipo de tesaurismosis se debe a una mutación de una enzima implicada en el catabolismo del colesterol (v. capítulo 5).

Proteínas (p. 63)

La acumulación intracelular de proteínas puede deberse a una síntesis o absorción excesivas o a defectos en el transporte celular. Las acumulaciones pueden verse como gotículas citoplásmicas eosinófilas redondeadas. En algunos trastornos (p. ej., *amiloidosis*; v. capítulo 6), las proteínas anómalas se depositan sobre todo en el espacio *extracelular*.

- Se acumulan *gotículas reabsorbidas* de proteínas en los túbulos renales proximales en el marco de la proteinuria crónica. El proceso es reversible; las gotículas se metabolizan y eliminan si la proteinuria se resuelve.

- Las *proteínas secretadas normalmente* pueden acumularse si se producen en cantidades excesivas, por ejemplo inmunoglobulinas dentro de células plasmáticas. En ese caso, el RE se distiende mucho con inclusiones eosinófilas llamadas *cuerpos de Russell*.
- *Defectos en el transporte y secreción intracelulares*, por ejemplo *déficit de α_1 -antitripsina*, en el que formas intermedias parcialmente plegadas de proteínas mutadas se acumulan en el RE del hepatocito. En muchos casos, el trastorno se debe no solo a la respuesta a la proteína sin plegar y a la apoptosis (v. exposición precedente) sino también a la pérdida de la función de la proteína. De este modo, la reducción de la α_1 -antitripsina secretada conduce al enfisema (v. capítulo 15).
- *Acumulación de proteínas citoesqueléticas*. El exceso de filamentos intermedios (p. ej., queratina o ciertos neurofilamentos) es característico de la lesión celular; de este modo, los filamentos intermedios de queratina se unen en inclusiones eosinófilas citoplásmicas llamadas *hialinas alcohólicas* (v. capítulo 18) y los *ovillos neurofibrilares* en la enfermedad de Alzheimer que contienen neurofilamentos (v. capítulo 28).
- *Agregación de proteínas anómalas*. La agregación de proteínas mal plegadas (p. ej., mutaciones genéticas, envejecimiento), intracelular y/o extracelular, puede causar cambios patológicos; el amiloide extracelular es un ejemplo.

Cambio hialino (p. 63)

El término *cambio hialino* se refiere a cualquier depósito que aporte un aspecto homogéneo, brillante y rosado a las secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina. Ejemplos de *cambio hialino intracelular* son las gotículas de proteínas en el epitelio del túbulo proximal, los cuerpos de Russell, las inclusiones víricas y la hialina alcohólica. Por ejemplo, el *cambio hialino extracelular* se produce en arteriolas dañadas (p. ej., debido a la hipertensión crónica), probablemente por proteínas extravasadas.

Glucógeno (p. 63)

Con frecuencia, el glucógeno se almacena dentro de las células como una fuente de energía de fácil disposición. En las alteraciones en el almacenamiento del glucógeno (también llamadas *glucogenosis*; v. capítulo 5) y en el metabolismo de la glucosa (*diabetes mellitus*) se observan depósitos intracelulares *excesivos* (visualizados como vacuolas transparentes).

Pigmentos (p. 64)

Los *pigmentos* son sustancias coloreadas que pueden ser exógenas (p. ej., polvo de carbono) o endógenas, como la melanina o la hemosiderina.

- Entre los pigmentos exógenos se encuentran el carbono o el polvo de carbón (el más frecuente); cuando se acumulan de forma visible dentro de los macrófagos pulmonares y de los ganglios linfáticos, estos depósitos se llaman *antracosis*. Los pigmentos procedentes de *tatuajes* son captados por los macrófagos y persisten durante la vida de la célula.
- Los pigmentos endógenos son:
 - La *lipofuscina*, también conocida como «pigmento de desgaste», suele asociarse a la atrofia celular y tisular (*atrofia parda*). Microscópicamente, aparece como gránulos intracitoplásmicos finos de color amarillo amarronado. El pigmento está compuesto de lípidos complejos, fosfolípidos y proteínas, probablemente derivados de la peroxidación de la membrana celular.
 - La *melanina* es un pigmento normal endógeno de color marrón y negro formado por la oxidación enzimática de la tirosina en dihidroxifenilalanina en los melanocitos.
 - El *ácido homogentísico* es un pigmento negro que se forma en pacientes con alcaptonuria (que carecen de la oxidasa homogentísica) que se deposita en la piel y en el tejido conjuntivo; la pigmentación se llama ocronosis.

- La *hemosiderina* es un pigmento intracelular granular de color amarillor-pardo dorado derivado de la hemoglobina y compuesto de ferritina agregada. La acumulación puede ser localizada (p. ej., catabolismo mediado por macrófagos de la sangre en un hematoma) o sistémica (es decir, debida a la absorción aumentada del hierro de la dieta [hemocromatosis primaria]), a una alteración de su utilización (p. ej., talasemia), a una hemólisis o a transfusiones crónicas (v. capítulo 18).

Calcificación patológica (p. 65)

La calcificación patológica —el depósito tisular anómalo de sales de calcio— se produce de dos formas: la *calcificación distrófica* aparece en tejidos no viables en presencia de concentraciones séricas normales de calcio, mientras que la *calcificación metastásica* se produce en tejidos viables en un contexto de hipercalcemia.

Calcificación distrófica (p. 65)

Aunque con frecuencia es solo un marcador de una lesión previa, puede ser causa de trastornos significativos. La calcificación distrófica tiene lugar en arterias en la aterosclerosis, en válvulas cardíacas dañadas y en zonas de necrosis (coagulativa, caseosa y licuefactiva). El calcio puede ser intracelular y extracelular. En última instancia, el depósito implica la precipitación de un fosfato de calcio cristalino similar a la hidroxiapatita ósea:

- El *inicio (enucleación)* puede ser extracelular o intracelular. El *extracelular* se produce en vesículas rodeadas de membrana procedentes de células muertas o que se están muriendo y que concentran el calcio, debido a que contienen fosfolípidos cargados; las fosfatasa rodeadas de membrana generan, entonces, fosfatos, que forman complejos de calcio y fosfato; el ciclo de unión de estos elementos se repite, lo que, finalmente, produce un depósito. El inicio de la calcificación *intracelular* tiene lugar en la mitocondria de las células muertas o que están muriendo.
- La *propagación* de la formación de cristales depende de la concentración de calcio y fosfatos, de la presencia de inhibidores y de componentes estructurales de la matriz extracelular.

Calcificación metastásica (p. 65)

Estos depósitos de calcio aparecen en forma de densidades basófilas amorfas que pueden estar presentes por todo el cuerpo. No suelen tener secuelas clínicas, aunque un depósito masivo puede causar déficits renales y pulmonares. La calcificación metastásica se debe a la hipercalcemia, que tiene cuatro causas principales:

- *Elevación de la hormona paratiroidea* (p. ej., hiperparatiroidismo debido a tumores paratiroideos o a hormona paratiroidea ectópica secretada por otras neoplasias).
- *Destrucción ósea*, como en las neoplasias medulares malignas primarias (p. ej., mieloma múltiple) o en las metástasis esqueléticas difusas (p. ej., cáncer de mama), por recambio óseo acelerado (*enfermedad de Paget*) o inmovilización.
- *Trastornos relacionados con la vitamina D*, como la intoxicación por la ingesta de la misma y la sarcoidosis sistémica.
- *Insuficiencia renal*, que produce hiperparatiroidismo secundario debido a la retención de fosfato y a la hipocalcemia resultante.

Envejecimiento celular (p. 66)

Con el aumento de la edad, los cambios degenerativos influyen en la estructura y en la función fisiológica de todos los sistemas orgánicos. El momento

y la gravedad de tales cambios en un sujeto dado están influenciados por factores genéticos, la dieta, las condiciones sociales y la repercusión de otras enfermedades asociadas, como la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis. El envejecimiento *celular* —reflejo de la acumulación progresiva de daño celular y molecular submortal debido a influencias genéticas y exógenas— lleva a la muerte celular y a una menor capacidad de respuesta a la lesión; es un componente crítico del envejecimiento de todo el organismo (fig. 2-10).

El envejecimiento —al menos en sistemas modelo— parece un proceso regulado en el que influye un número limitado de genes; esto implica, a su vez, que puede dividirse en alteraciones mecanicistas definibles:

- *Inestabilidad genética* (p. 66). La reparación defectuosa del ADN es un importante elemento del envejecimiento. Los ADN nuclear y mitocondrial sufren constantes ataques de elementos tanto exógenos (físicos, químicos y biológicos) como endógenos (p. ej., ERO). Aunque la mayor parte del daño se repara satisfactoriamente, cualquier defecto residual puede quedar fijado en la secuencia primaria y acumularse según envejece la célula.

El envejecimiento prematuro es característico de trastornos asociados a reparación anómala del ADN (p. ej., por mutaciones en la helicasa del ADN [*síndrome de Werner*]) o defectos en la reparación de las roturas del ADN de doble cadena (*síndrome de Bloom* y *ataxia-telangiectasia*).

- *Senescencia celular (replicativa)* (p. 67). Las células tienen una capacidad de replicación limitada; tras un determinado número de divisiones, alcanzan un estado terminal, sin capacidad de división. Este fenómeno se refleja en el hecho de que, en niños, las células experimentan más ciclos replicativos que en ancianos. La senescencia celular es impulsada por:

- *Desgaste de los telómeros* (p. 67). Los telómeros son secuencias cortas y repetidas de ADN situadas en los extremos terminales de los cromosomas; son importantes para asegurar una replicación completa de los cromosomas y proteger los extremos de los cromosomas de la fusión y la degradación. Cuando las células se replican, se pierde una pequeña sección del telómero. Como las células se dividen repetidas veces, los telómeros se acortan progresivamente, hasta que no protegen de forma adecuada las puntas del cromosoma; esto señala un punto de control del crecimiento en el que las células se hacen senescentes. El acortamiento telomérico acelerado se ha asociado a enfermedades como la fibrosis pulmonar y la anemia aplásica.

Las células germinales y, en menor grado, las células madre, mantienen una longitud de los telómeros suficiente para asegurar una replicación *ilimitada* mediante la actividad de la *telomerasa*, un complejo enzimático ARN-proteína que utiliza su propio ARN como plantilla para añadir nucleótidos a las terminaciones de los cromosomas. La telomerasa suele ser indetectable en células somáticas, aunque en las cancerosas puede reactivarse, generando estabilización telomérica y proliferación indefinida (v. capítulo 7).

- *Activación de genes supresores tumorales* (p. 67). La senescencia replicativa es regulada por determinados genes supresores tumorales, particularmente los del *locus* del *INK4a/ARF*, reguladores de la transición de la fase G₁ a la S del ciclo celular.
- *Homeostasis defectuosa de las proteínas* (p. 67). El correcto plegamiento de las proteínas es mantenido por las *chaperonas*; si este mecanismo no cumple esta función, las proteínas mal plegadas se degradan mediante los sistemas autofagia-lisosoma y/o ubiquitina-proteosoma. Los defectos de tales sistemas contribuyen al envejecimiento a través de efectos sobre la replicación, la función o la apoptosis celulares.
- *Desregulación de la sensibilidad a nutrientes* (p. 67). La *restricción calórica* aumenta la esperanza de vida, lo que indica que el envejecimiento está íntimamente ligado al estado nutricional y el metabolismo. Los efectos

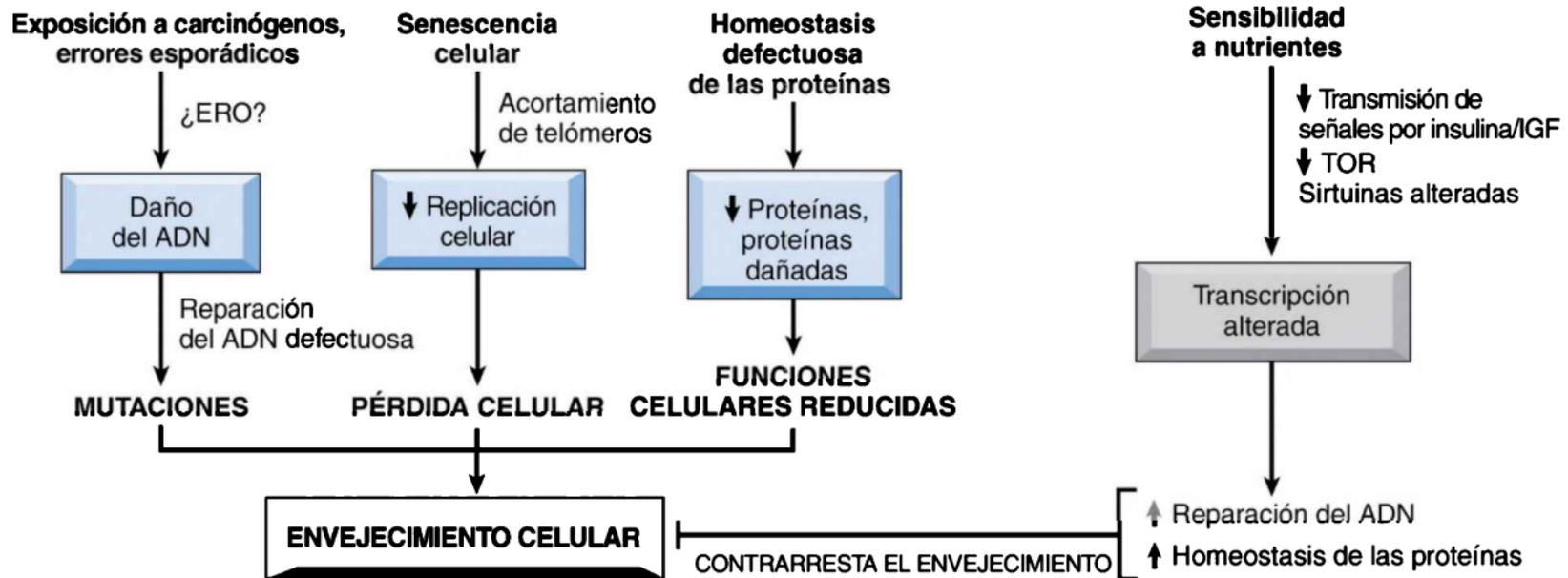


Figura 2-10 Mecanismos que causan y contrarrestan el envejecimiento celular. El daño del ADN, la senescencia replicativa, y la reducción y mal plegamiento de las proteínas se cuentan entre los mecanismos mejor descritos de envejecimiento celular. La sensibilidad a nutrientes, ejemplificada por la restricción de calorías, contrarresta el envejecimiento activando varios factores de transcripción y vías de transducción de señal. *ERO*, especies reactivas del oxígeno; *IGF*, factor de crecimiento insulínico; *TOR*, diana de rapamicina.

sobre la longevidad de la restricción calórica se atribuyen a la inhibición de la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y al aumento de las sirtuinas:

- *Vía de transmisión de señales de la insulina y el IGF-1* (p. 67). Ambos mediadores indican la disponibilidad de glucosa, favoreciendo un estado anabólico, así como el crecimiento y la replicación celulares. Entre numerosos objetivos retrógrados, el IGF-1 induce actividad de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) y de la Akt (también conocida como proteína cinasa B). Destaca el hecho de que algunos efectos beneficiosos de la restricción calórica son simulados por la inhibición de mTOR (p. ej., con rapamicina).
- *Sirtuinas* (p. 68). Estas sustancias son integrantes de una familia de proteína desacetilasas dependientes de NAD, favorecedoras de la adaptación celular a generadores exógenos de estrés, como privación de nutrientes y alteración del ADN. Las sirtuinas inducen expresión de varios genes que, en conjunto, fomentan la longevidad (p. ej., reduciendo la apoptosis, estimulando el plegamiento de proteínas e inhibiendo los efectos de las ERO); también aumentan la sensibilidad a la insulina e inhiben ciertos procesos metabólicos.

3

Inflamación y reparación

Perspectiva general de la inflamación (p. 69)

La inflamación es la respuesta del tejido vivo vascularizado a una lesión. Obedece a infecciones microbianas, agentes físicos, sustancias químicas, tejido necrótico o reacciones inmunitarias. La inflamación tiene por objeto contener y aislar la lesión, destruir microorganismos invasores e inactivar toxinas, así como preparar el tejido para la cicatrización y la reparación. Se caracteriza por los siguientes aspectos:

- Dos componentes principales: respuesta de la pared vascular y respuesta de células inflamatorias.
- Efectos mediados por proteínas plasmáticas circulantes y por factores producidos localmente, por la pared del vaso o por células inflamatorias.
- Respuestas locales y sistémicas; aunque las principales son las respuestas inflamatorias locales a la lesión, se producen también efectos sistémicos (p. ej., fiebre, liberación de leucocitos en la médula ósea y respuestas de fase aguda en el hígado).
- Finalización cuando se eliminan el agente agresor y los mediadores segregados; también intervienen mecanismos antiinflamatorios activos.
- Estrecha asociación con la cicatrización; aunque la inflamación destruye, diluye o, de algún modo, contiene la lesión, activa mecanismos que, en última instancia, conducen a la regeneración de tejidos y/o a fibrosis (cicatriz).
- Respuesta fundamentalmente protectora; sin embargo, a veces la inflamación es también perjudicial (p. ej., provocando reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales o daño continuo y progresivo de órganos por inflamación crónica y posterior fibrosis [p. ej., artritis reumatoide, aterosclerosis]).
- Patrones *agudos* y *crónicos* de inflamación, con momento característico de inicio, infiltrados celulares y efectos locales y sistémicos (tabla 3-1).

Hitos históricos (p. 71)

Existen cinco signos clínicos clásicos de inflamación (más patentes en la inflamación aguda):

- Calor, debido a dilatación vascular.
- Eritema (latín: *rubor*), debido a dilatación vascular y congestión.
- Edema (latín: *tumor*), debido al aumento de la permeabilidad vascular.
- Dolor, debido a la liberación de mediadores.
- *Pérdida de función* (latín: *functio laesa*), consecuencia de dolor, edema, lesión tisular y/o cicatriz.

Causas de la inflamación (p. 71)

La inflamación se desencadena como consecuencia de:

- Infección: los diferentes tipos de microorganismos (virus, bacterias, hongos, parásitos) provocan distintas respuestas inflamatorias.

TABLA 3-1 Características de la inflamación aguda y crónica

Característica	Aguda	Crónica
Inicio	Rápido: minutos u horas	Lento: días
Infiltrado celular	Sobre todo neutrófilos	Monocitos/macrófagos y linfocitos
Lesión tisular, fibrosis	En general leve y autolimitada	A menudo grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Notables	Menores

- Necrosis tisular: la isquemia, los traumatismos y las toxinas provocan inflamación.
- Cuerpos extraños: entre ellos, astillas, suciedad, puntos de sutura, prótesis, cristales de urato (gota) y ésteres de colesterol.
- Reacciones inmunitarias (respuestas de hipersensibilidad), dirigidas contra uno mismo (*autoinmunidad*) o contra agentes exógenos (*alergia*).

Reconocimiento de microbios y células dañadas (p. 72)

Diversos receptores celulares reconocen estímulos patógenos y emiten señales de activación (fig. 3-1).

- Los *receptores microbianos de las células* se expresan en una amplia variedad de células (células epiteliales, endoteliales e inmunitarias) y se localizan en membranas plasmáticas (para patógenos extracelulares), en endosomas (microbios ingeridos) o en el citosol (agentes intracelulares). Los *receptores de tipo señuelo* (TLR; v. capítulo 6) son los mejor descritos; la unión a receptores desencadena una respuesta inflamatoria, que incluye expresión de citocinas y moléculas de adhesión a células endoteliales.
- Los *sensores de lesión celular* están presentes en el citosol de todas las células; estos sensores reconocen las moléculas procedentes de una lesión celular (p. ej., ácido úrico [producto de la degradación de ADN], trifosfato de adenosina [ATP] [liberado a partir de mitocondrias dañadas], K⁺ intracelular bajo [signo de fuga por lesión de la membrana plasmática] e incluso ADN no nuclear). Los receptores activan un complejo multiproteínico llamado *inflammasoma* (v. capítulo 6), que genera interleucina 1 (IL-1) proinflamatoria. Los inflammasomas también orientan las reacciones inflamatorias hacia la formación de cristales de urato (causa de la *gota*), cristales de colesterol (ateroesclerosis), aumento de lípidos (síndrome metabólico) e, incluso, depósitos de amiloide en el cerebro (enfermedad de Alzheimer).
- *Otros receptores celulares implicados en la inflamación* son receptores leucocíticos para las proteínas del complemento, así como la porción Fc de anticuerpos. Estos reconocen microbios recubiertos (*opsonizados*) con anticuerpos o complemento.

Diversas *proteínas circulantes* también se unen/responden a los patógenos y pueden desencadenar respuestas inflamatorias. Entre ellas se incluyen el *sistema del complemento*, la *lectina de unión a manosa* que reconoce azúcares microbianos y las *colectinas*.

Inflamación aguda (p. 73)

La inflamación aguda presenta tres componentes principales:

- Dilatación vascular, que induce aumento del flujo sanguíneo.
- Cambios estructurales en la microvasculatura, que permiten la salida de la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos.
- Migración de leucocitos a partir de los vasos sanguíneos, y acumulación y activación en el lugar de la lesión.

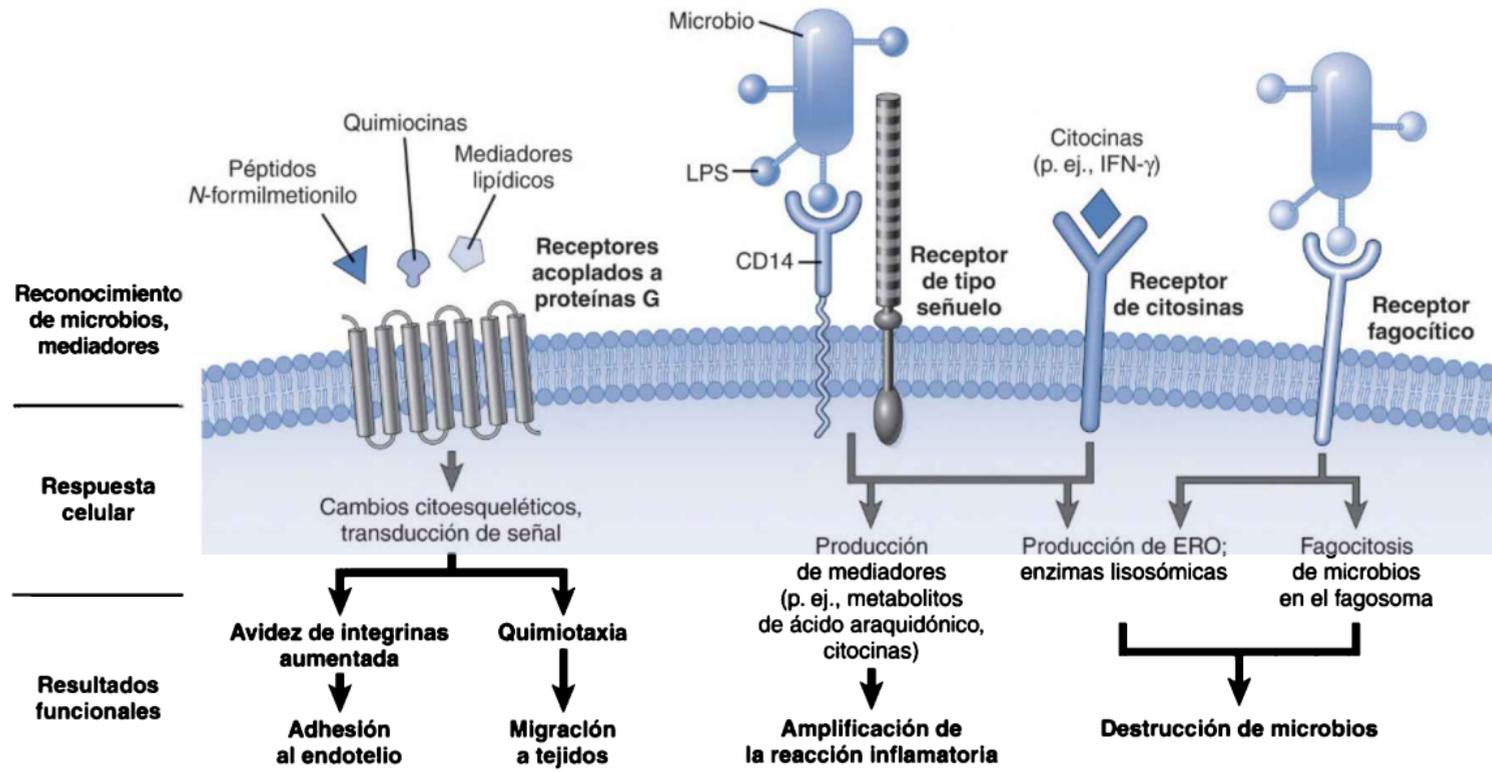


Figura 3-1 Activación de leucocitos. Las diferentes clases de receptores de superficie celular de los leucocitos reconocen diferentes estímulos. Los receptores inician las respuestas que median en las funciones de los leucocitos. Solo aparecen representados un subconjunto de receptores (v. texto). El lipopolisacárido (LPS) se une en primer lugar a una proteína circulante de unión a LPS (no se muestra). *ERO*, especies reactivas del oxígeno; *IFN- γ* , interferón γ .

Reacciones de los vasos sanguíneos en la inflamación aguda (p. 73)

El intercambio *normal* de líquidos en los lechos vasculares depende de un endotelio intacto y se halla modulado por dos fuerzas opuestas:

- La presión hidrostática da lugar a que salga líquido del torrente circulatorio.
- La presión coloidosmótica del plasma es responsable de la entrada de líquido en los capilares.

El *edema* es el exceso de líquido en el tejido intersticial o en cavidades corporales, y puede ser un exudado o un trasudado.

- Un *exudado* es un líquido inflamatorio extravascular con restos celulares y una elevada concentración de proteínas (alta densidad); su presencia refleja un aumento de la permeabilidad vascular.
- Un *trasudado* es un exceso de líquido extravascular con bajo contenido en proteínas (baja densidad); se trata esencialmente de un ultrafiltrado de plasma sanguíneo, resultante de presiones elevadas de líquido o de disminución de las fuerzas osmóticas en el plasma.
- El *pus* es un exudado inflamatorio purulento, rico en neutrófilos y restos celulares.

Cambios en el flujo y el calibre de los vasos (p. 73)

Inmediatamente después de la lesión, la pared vascular empieza a desarrollar cambios de calibre y permeabilidad, que afectan al flujo; los cambios se producen a diferente ritmo, dependiendo de la naturaleza de la lesión y de su gravedad.

- La vasodilatación incrementa el flujo sanguíneo en áreas de lesión, lo cual aumenta la *presión hidrostática*.
- El aumento de la permeabilidad vascular provoca *exudación* de líquido rico en proteínas.
- La combinación de dilatación vascular y pérdida de líquido conduce a un aumento de la viscosidad sanguínea y a un aumento de la concentración de eritrocitos. La ralentización del movimiento de los eritrocitos (*estasis*) se manifiesta como congestión vascular.
- Con la estasis, los leucocitos (en su mayoría neutrófilos) se acumulan a lo largo del endotelio (*marginación*) y resultan activados por mediadores, aumentando su adhesión y migración a través de la pared vascular.

Aumento de la permeabilidad vascular (extravasación vascular; p. 74)

El aumento de la permeabilidad vascular puede inducirse por las siguientes circunstancias (fig. 3-2):

- *Contracción del endotelio de la vénula, con formación de espacios intercelulares:*
 - Es el mecanismo más frecuente de aumento de la permeabilidad.
 - Desencadenada por mediadores químicos (p. ej., histamina, bradichina y leucotrienos [LT]).
 - Se produce rápidamente después de la lesión, y es reversible y transitoria (15-30 min), de ahí la denominación de *respuesta transitoria inmediata*.
 - Puede presentarse una respuesta similar con una lesión leve (p. ej., quemaduras solares) o *citocinas* inflamatorias, aunque retardada (de 2 a 12 h) y prolongada (24 h o más).
- *Lesión endotelial directa:*
 - Lesión necrosante grave (p. ej., quemaduras) que causa necrosis y desprendimiento de células endoteliales, que afecta a vénulas, capilares y arteriolas.
 - Los neutrófilos reclutados pueden contribuir a la lesión (p. ej., a través de especies reactivas del oxígeno [ERO]).
 - Fuga endotelial inmediata y mantenida.

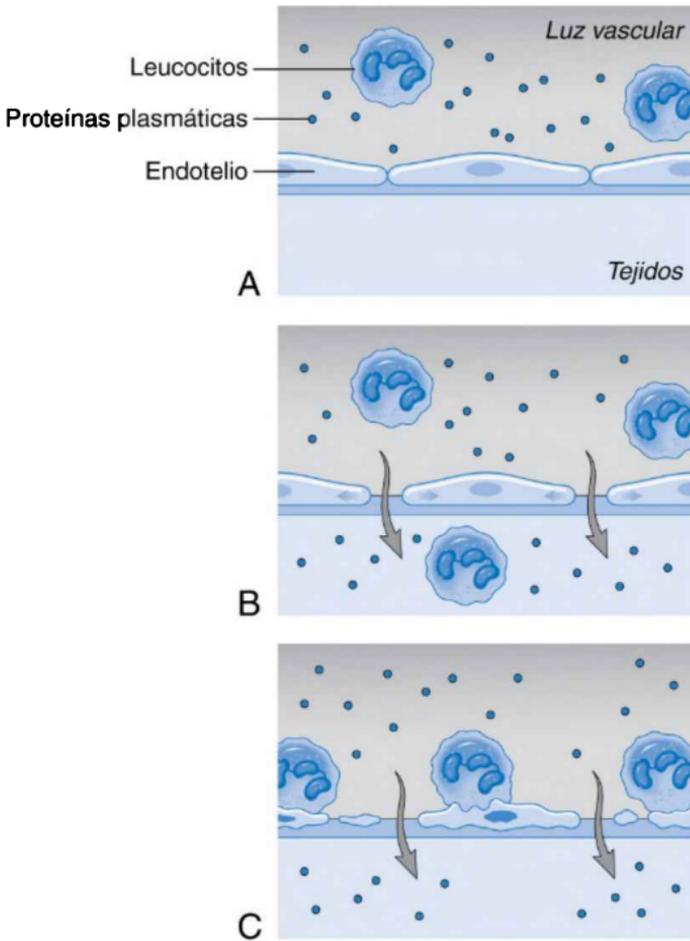


Figura 3-2 Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación. A. Normal. **B.** Retracción de células endoteliales: 1) inducida por la histamina y otros mediadores, y 2) rápida y de corta duración (minutos). **C.** Lesión endotelial: 1) causada por quemaduras, ciertas toxinas microbianas, y 2) rápida; puede ser de larga duración (horas o días).

• *Aumento de la transcitosi:*

- Se forman canales transendoteliales por interconexión de vesículas derivadas de *orgánulos vesiculovacuolares*.
- El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros factores pueden inducir fuga vascular, al incrementar el número de dichos canales.

Respuestas de los vasos y ganglios linfáticos (p. 74)

Los vasos y ganglios linfáticos filtran y «vigilan» los líquidos extravasculares. Junto con el sistema de fagocitos mononucleares, constituyen una línea secundaria de defensa cuando las respuestas inflamatorias locales no son capaces de contener la infección.

- En la inflamación, el flujo linfático aumenta para drenar el líquido del edema, los leucocitos y restos de células desde el espacio extravascular.
- En las lesiones graves, es posible que la circulación linfática también transporte al agente agresor; los vasos linfáticos pueden inflamarse (*linfangitis*, que se manifiesta como líneas rojas), al igual que los ganglios linfáticos regionales (*linfadenitis*, que se manifiesta como ganglios dolorosos y de tamaño aumentado). El aumento de tamaño de los ganglios suele deberse, en general, a hiperplasia de los fagocitos de los sinusoides y de los folículos linfoides (se denomina *linfadenitis reactiva*; v. capítulo 13).

Reclutamiento de leucocitos para los sitios de inflamación (p. 75)

Los leucocitos (especialmente macrófagos y neutrófilos fagocíticos) son atraídos hacia los sitios de lesión, en los que reconocen los patógenos invasores y restos necróticos, los eliminan y producen factores de crecimiento que favorecen la reparación.

El tipo de leucocitos que migra a la localización de la lesión depende del estímulo original y de la duración de la respuesta inflamatoria. Las infecciones bacterianas tienden a atraer inicialmente neutrófilos, mientras que las infecciones víricas reclutan linfocitos, las reacciones alérgicas cursan con incremento de eosinófilos y las reacciones de hipersensibilidad inducen un infiltrado mixto.

La necrosis atrae al principio neutrófilos; *los neutrófilos predominan durante las primeras 6-24 h y después son sustituidos por monocitos, al cabo de 24-48 h.* La secuencia de incorporación de tipos celulares es una función del patrón sucesivo de expresión de moléculas específicas de adhesión y quimiocinas específicas. Tras la migración, los neutrófilos tienen una vida corta; sufren apoptosis tras 24-48 h, mientras que los monocitos sobreviven más tiempo.

Los leucocitos se mueven desde la luz del vaso hacia el intersticio tisular en un proceso que consta de varios pasos (fig. 3-3):

- Marginación, rodamiento y adhesión de los leucocitos al endotelio.
- Transmigración a través del endotelio.
- Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

Adhesión de leucocitos al endotelio (p. 75)

En presencia de estasis progresiva, los leucocitos van distribuyéndose a lo largo de la periferia del vaso (*marginación*), sobre la cual pueden *rodar*, para luego *adherirse firmemente* a ella, antes de cruzar finalmente la pared vascular. El rodamiento, la adhesión y la transmigración se producen por interacciones entre las moléculas complementarias de adhesión sobre los leucocitos y el endotelio. La expresión de estas moléculas de adhesión se ve reforzada por proteínas segregadas, llamadas *citocinas*. Los principales pares de moléculas de adhesión se enumeran en la tabla 3-2:

- El rodamiento se produce mediado por *selectinas*; estas se unen mediante dominios de lectina (de unión a azúcares) a oligosacáridos (p. ej., Lewis X sialilado [sialil-Lewis X]) en glucoproteínas de la superficie celular.
- La adhesión firme tiene lugar mediada por *moléculas de la familia de las inmunoglobulinas* sobre las células endoteliales, que se unen a *integrinas* de la superficie de los leucocitos.
 - Las moléculas de inmunoglobulina son la molécula de adhesión intercelular 1 (*ICAM-1*) y la molécula de adhesión a células vasculares 1 (*VCAM-1*).
 - Las *integrinas* son heterodímeros α - β ; el antígeno 1 asociado a la función linfocítica (LFA-1) de las integrinas β_2 y el antígeno 1 de los macrófagos (Mac-1) (también llamados CD11a /CD18 y CD11b/CD18) se unen a ICAM-1; el antígeno muy tardío (VLA) 4 de la integrina β_1 se une a VCAM-1.
- Las moléculas quimiotácticas (*quimiocinas*) y citocinas afectan a la adhesión y a la transmigración mediante la modulación de la expresión de superficie o la avidéz de las moléculas de adhesión:
 - *Redistribución de las moléculas de adhesión preformadas hacia la superficie celular.* Después de la exposición a la histamina, la selectina P se transloca rápidamente desde los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales hasta la superficie celular, donde puede unirse a leucocitos.
 - *Inducción de moléculas de adhesión sobre el endotelio.* La IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) aumentan la expresión endotelial de selectina E, ICAM-1 y VCAM-1.

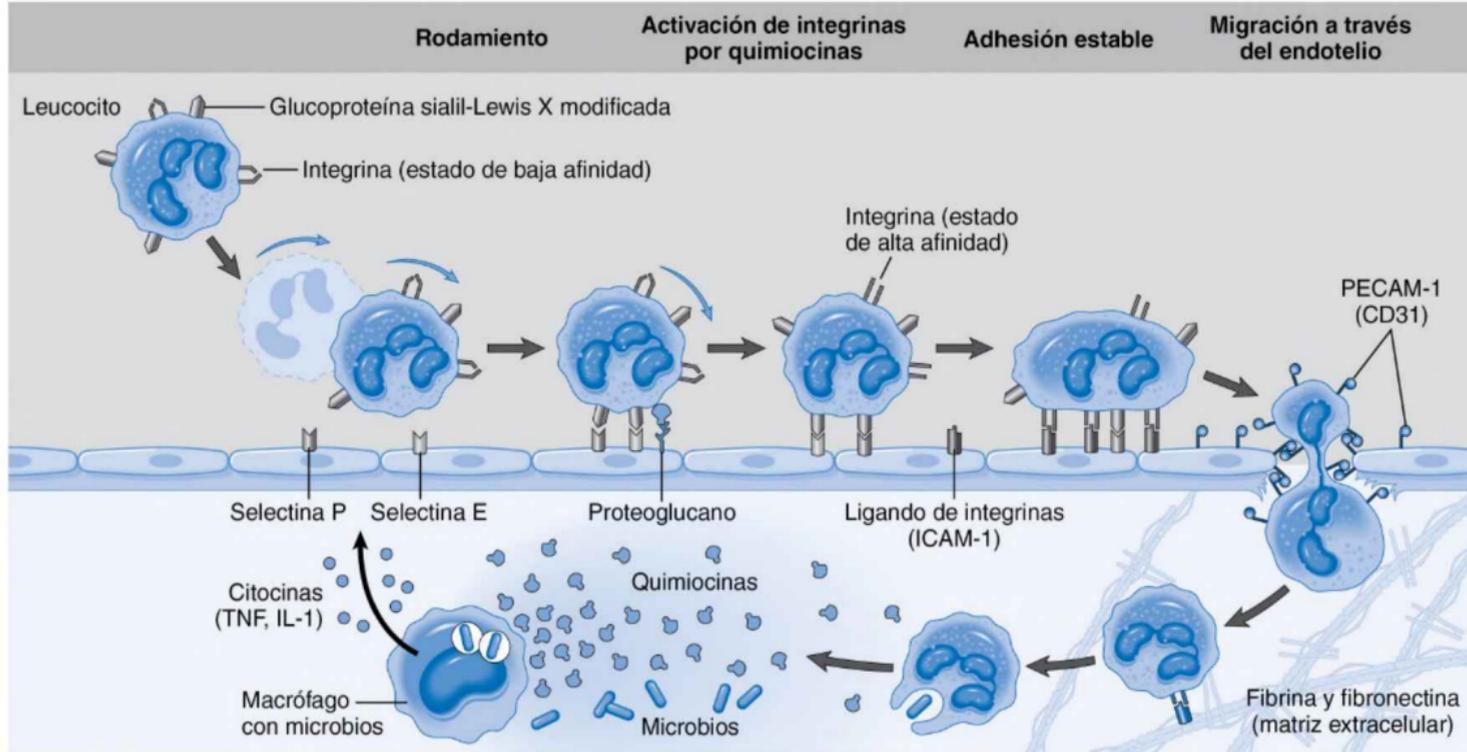


Figura 3-3 Proceso en varios pasos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos, mostrado aquí para neutrófilos. Los leucocitos, en primer lugar, ruedan (son débilmente adherentes, con unión y desprendimiento intermitentes de los receptores), y después (en secuencia) se activan y se adhieren firmemente al endotelio, migran a través de este, perforan la membrana basal y avanzan hacia los quimiotácticos procedentes de la fuente de la lesión. Diferentes moléculas desempeñan papeles predominantes en las distintas etapas de este proceso: selectinas en la rotación, quimiocinas en la activación de los neutrófilos para aumentar la avidéz de las integrinas, integrinas en la adhesión firme y CD31 (PECAM-1) en la transmigración.

TABLA 3-2 Moléculas endoteliales y de adhesión de leucocitos

Familia	Molécula	Distribución	Ligando
Selectina	Selectina L (CD62L)	Neutrófilos, monocitos Linfocitos T (vírgenes y de memoria central) Linfocitos B (vírgenes)	Sialil-Lewis X/PNAd en GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, otros; expresado en el endotelio (VEA)
	Selectina E (CD62E)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (p. ej., CLA) en glucoproteínas; expresado en neutrófilos, monocitos y linfocitos T (efectores, de memoria)
	Selectina P (CD62P)	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1), histamina o trombina	Sialil-Lewis X sobre PSGL-1 y otras glucoproteínas; expresado en la superficie de neutrófilos, monocitos, linfocitos T (efectores, de memoria)
Integrina	LFA-1 (CD11a/CD18)	Neutrófilos, monocitos, linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulados al alza en la superficie del endotelio activado)
	MAC-1 (CD11b/CD18)	Monocitos, CD	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expresado en el endotelio (regulados al alza en el endotelio activado)
	VLA-4 (CD49a/CD29)	Monocitos Linfocitos T (vírgenes, efectores, de memoria)	VCAM-1 (CD106); expresado en el endotelio (regulados al alza en el endotelio activado)
	$\alpha 4\beta 7$ (CD49D/CD29)	Monocitos Linfocitos T (efectores vírgenes alojados en el intestino, células de memoria)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expresado en el endotelio intestinal y tejidos linfoides asociados al intestino
Ig	CD31	Células endoteliales, leucocitos	CD31 (interacción homotípica)

CLA, antígeno linfocítico cutáneo 1; GlyCAM-1, molécula de adhesión celular portadora de glucano 1; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; MAdCAM-1, molécula de citoadhesión adresina mucosa 1; PNAd, adresina de ganglio periférico; PSGL-1, ligando de glucoproteína 1 para la selectina P; VCAM, molécula de adhesión vascular; VEA, vénula endotelial alta.

- **Avidez de unión incrementada.** Las integrinas están normalmente presentes en los leucocitos en formas de baja afinidad que, por acción de distintas quimiocinas, se convierten en formas de afinidad elevada.

Migración de leucocitos a través del endotelio (p. 76)

La **transmigración** (también llamada **diapédesis**) se produce mediada por interacciones homotípicas entre las plaquetas y la molécula de adhesión a células endoteliales 1 (PECAM-1, CD31) en la superficie de leucocitos y células endoteliales; tiene lugar principalmente en las vénulas poscapilares.

Quimiotaxia de los leucocitos (p. 77)

Después de migrar a través de uniones interendoteliales y de atravesar la membrana basal, los leucocitos se dirigen hacia los sitios de lesión siguiendo gradientes de agentes quimiotácticos (**quimiotaxia**). Para los

neutrófilos, estos agentes son productos bacterianos exógenos y mediadores endógenos (v. más adelante), tales como fragmentos de complemento (particularmente C5a), metabolitos del ácido araquidónico (AA) (sobre todo LTB₄) y quimiocinas (p. ej., interleucina 8).

Los quimiotácticos se unen a receptores específicos acoplados a la proteína de superficie G de leucocitos; estos desencadenan la producción de segundos mensajeros fosfoinositol, que inducen a su vez un aumento de la actividad de la GTPasa y del calcio citosólicos, que polimeriza la actina y favorece el movimiento celular. Los leucocitos se mueven extendiendo pseudópodos, que se unen a la matriz extracelular (MEC) y después tiran de la célula hacia delante (tracción delantera).

Fagocitosis y eliminación del agente causal (p. 78)

El reconocimiento por cualquiera de los anteriores receptores induce *activación de leucocitos* (v. fig. 3-1). Las consecuencias más importantes de la activación son aumento de la fagocitosis y de la destrucción intracelular del material fagocitado, y liberación de citocinas, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios (p. ej., prostaglandinas [PG]).

Fagocitosis (p. 78)

La fagocitosis implica: 1) reconocimiento y fijación de una partícula al leucocito; 2) atrapamiento, y 3) destrucción y degradación del material ingerido (fig. 3-4).

Receptores fagocíticos (p. 78)

- Los *receptores de manosa* se unen a los residuos terminales de manosa y fucosa de glucoproteínas y glucolípidos presentes en las paredes de la célula microbiana (las glucoproteínas y los glucolípidos de los mamíferos tienen *N*-acetilgalactosamina o ácido siálico terminales).
- Los *receptores barredores* se unen a partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas, así como a diversos microbios, y median en su endocitosis. Las integrinas de macrófagos, en particular Mac-1 (CD11b/CD18), también intervienen en la fagocitosis microbiana.
- *Opsoninas*. La eficacia fagocítica se ve notablemente potenciada cuando los microbios están recubiertos por proteínas específicas (*opsoninas*), para las cuales los fagocitos expresan receptores de alta afinidad. Las principales opsoninas son anticuerpos IgG, el producto C3b de descomposición del complemento y lectina de unión a la manosa.

Atrapamiento (p. 78)

Después de la unión a los receptores, pseudópodos citoplásmicos rodean la partícula y finalmente forman una vesícula o *fagosoma*. La subsiguiente fusión de fagosoma y lisosoma (formando un *fagolisosoma*) descarga el contenido lisosómico en el espacio en torno al microbio aunque, en ocasiones, también vierte gránulos lisosómicos al espacio extracelular.

Destrucción intracelular de microbios y residuos (p. 79)

La inactivación de los microbios fagocitados corre en gran medida a cargo de las ERO y de especies reactivas del nitrógeno, sobre todo óxido nítrico (NO). Este mecanismo es más eficaz en leucocitos activados.

Especies reactivas del oxígeno (p. 79). La fagocitosis estimula un estallido oxidativo, es decir un pico en el consumo de oxígeno que produce metabolitos reactivos de oxígeno por activación de la NADPH oxidasa (oxidasa de la forma reducida del dinucleótido fosfato de adenina y nicotinamida). La enzima convierte el oxígeno en anión superóxido (O₂⁻), formando después peróxido de hidrógeno (H₂O₂). La mieloperoxidasa (MPO) lisosómica convierte el H₂O₂ y el Cl⁻ en HOCl, de potente acción bactericida (hipoclorito, el ingrediente activo de la lejía).

Los radicales libres derivados del oxígeno (como O₂⁻, H₂O₂ y el radical hidroxilo) son liberados al medio extracelular, causando daño tisular

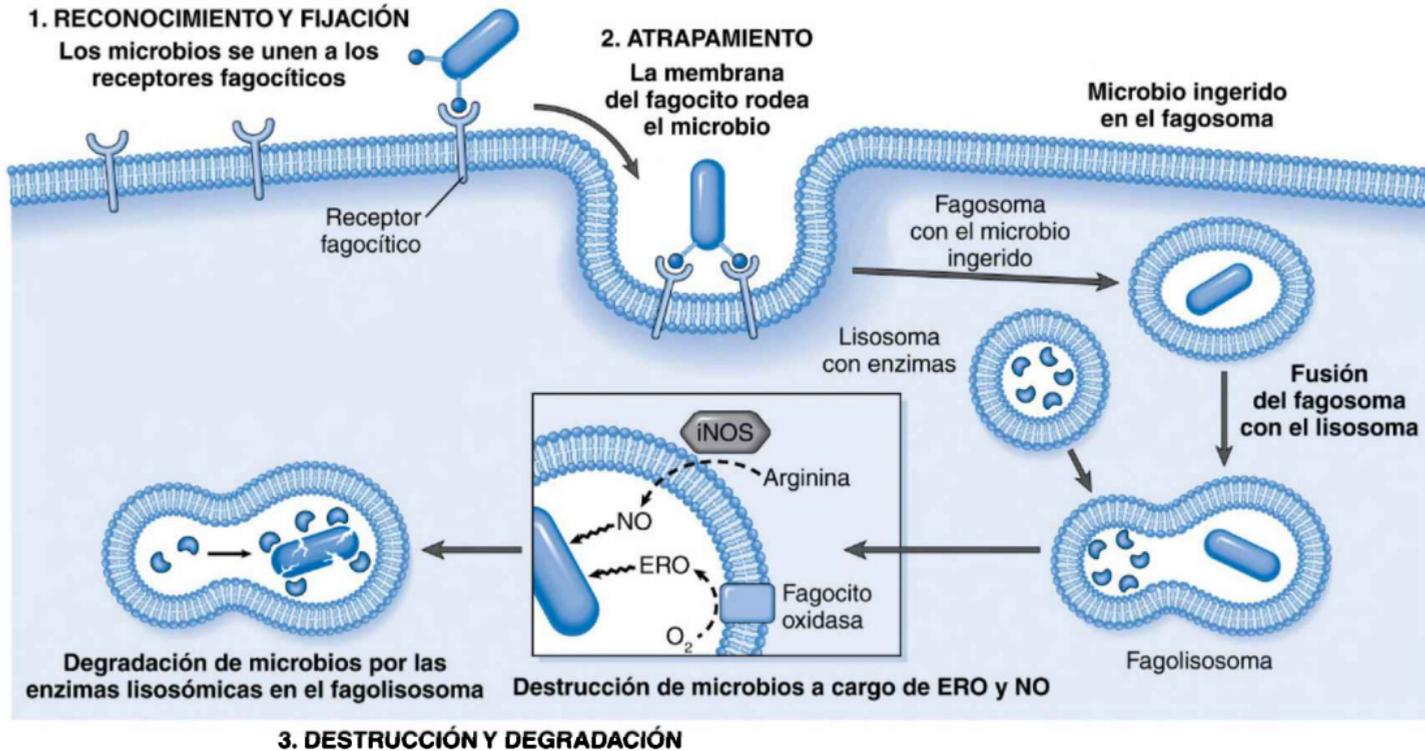


Figura 3-4 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) supone unión a los receptores de membrana del leucocito, atrapamiento y fusión de las vacuolas fagocíticas con los lisosomas. Va seguida de la destrucción de las partículas ingeridas, en los fagolisosomas, por acción de las enzimas lisosómicas y de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Los productos microbicidas generados a partir de superóxidos (O₂⁻) son el hipoclorito (HOCl⁻) y los radicales hidroxilo (•OH), y el derivado de NO es el peroxinitrito (OONO⁻). Durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos puede ser liberado a los tejidos extracelulares (no se muestra).

local. Los tejidos se encuentran normalmente protegidos frente a los efectos lesivos de las ERO por múltiples mecanismos (v. capítulo 2), como, por ejemplo, por las enzimas que las degradan (p. ej., la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa) y por proteínas séricas que las depuran. El efecto neto depende del equilibrio entre producción e inactivación.

Óxido nítrico (p. 80). El NO se sintetiza a partir de la arginina, del oxígeno molecular, del NADPH y de otros cofactores, por acción de la *óxido nítrico sintasa* (NOS). Existen tres tipos de NOS (endotelial [eNOS], neuronal [nNOS] e inducible por citocina [iNOS]), cada uno con un patrón de expresión diferente: eNOS y nNOS son de expresión constitutiva, pero se activan con el aumento de calcio citoplásmico, mientras que iNOS es sintetizada por los macrófagos después de la exposición a ciertas citocinas (p. ej., IFN- γ).

Las especies de nitrógeno, tales como el radical peroxinitrito (ONOO⁻), derivadas de NO y superóxido, modifican los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos y son altamente microbicidas. El NO relaja además el músculo liso vascular, favoreciendo la vasodilatación.

Enzimas lisosómicas y otras proteínas de los lisosomas (p. 80). Los microbios también pueden ser destruidos por moléculas de gránulos leucocíticos, que aumentan la permeabilidad de la membrana (p. ej., proteína que aumenta la permeabilidad, catelicidinas, lisozima, lactoferrina, proteína básica principal de eosinófilos y defensinas). La liberación de gránulos lisosómicos también contribuye a la respuesta inflamatoria y a la lesión tisular.

- Los *neutrófilos* tienen dos tipos de gránulos:
 - *Gránulos azurófilos (o primarios)* que contienen MPO, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y distintas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas).
 - *Gránulos específicos (o secundarios)* que contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno e histaminasa.
- El contenido de los gránulos puede ser liberado de forma prematura a partir de vacuolas fagocíticas que no han rodeado aún por completo el material englobado y puede ser directamente secretado o liberado a partir de células muertas. Aunque las proteasas ácidas son normalmente activas solo dentro de los fagolisosomas, las proteasas neutras pueden funcionar a pH neutro.
- Las múltiples *antiproteasas* séricas y tisulares modulan la actividad enzimática (p. ej., la α_1 -antitripsina inhibe la elastasa de los neutrófilos); las deficiencias de inhibidores pueden dar lugar a enfermedad.

Trampas extracelulares de neutrófilos (TEN; p. 81)

Las TEN son mallas viscosas de cromatina nuclear que fijan y concentran proteínas granulares, como enzimas y péptidos antimicrobianos; también pueden atrapar físicamente microbios. La formación de TEN provoca degradación de neutrófilos, y es probable que la cromatina nuclear de TEN sea una fuente de antígenos nucleares en las enfermedades sistémicas autoinmunitarias (v. capítulo 6).

Lesión tisular mediada por leucocitos (p. 81)

Durante la activación y la fagocitosis, los leucocitos pueden causar lesión tisular por liberación de mediadores al espacio extracelular:

- Respuestas normales frente a agentes patógenos, que causan «daño colateral»; este mecanismo resulta especialmente importante en caso de microbios de difícil erradicación, con inflamación persistente (p. ej., tuberculosis).
- Respuestas dirigidas de manera inapropiada contra los tejidos (*enfermedad autoinmunitaria*; v. capítulo 6).
- Respuesta excesiva frente a sustancias «inofensivas» (p. ej., *reacciones alérgicas*).

Los mecanismos subyacentes a los daños causados son los mismos que los implicados en la defensa antimicrobiana. Los mediadores más relevantes son los siguientes:

- *Enzimas lisosómicas*, regurgitadas durante una *fagocitosis frustrada* (material de gran tamaño, no digerible), fusión prematura de lisosomas con fagosomas en formación o lisosomas dañados por el material englobado (p. ej., cristales de urato).
- Metabolitos reactivos derivados de oxígeno y de nitrógeno.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados (p. 82)

Los leucocitos activados (en especial, los macrófagos) producen:

- Citocinas, que amplifican o limitan las reacciones inflamatorias.
- Factores de crecimiento, que estimulan la proliferación de fibroblastos y células endoteliales y pueden inducir síntesis de colágeno.
- Enzimas que remodelan los tejidos conjuntivos.

Los linfocitos T también pueden contribuir a la inflamación aguda, a través de la producción de IL-17 (por los llamados linfocitos T_H17; v. capítulo 6); entre otras actividades, la IL-17 induce quimiocinas, que atraen más leucocitos.

Terminación de la respuesta inflamatoria aguda (p. 82)

La inflamación disminuye en parte porque los mediadores se producen solo de forma transitoria y tienen típicamente una semivida breve. La inflamación también es regulada por la activación de señales que frenan la inflamación. Estas son:

- Cambio de metabolitos proinflamatorios del araquidonato (*LT*) a formas antiinflamatorias (*lipoxinas*).
- Producción de citocinas antiinflamatorias, como factor del crecimiento transformante β (TGF- β) e IL-10.
- Síntesis de mediadores antiinflamatorios derivados de ácidos grasos (*resolvinas* y *protectinas*).
- Impulsos neurales que inhiben la producción de TNF por parte de los macrófagos.

Mediadores de la inflamación (p. 82)

Los episodios vasculares y celulares de la inflamación son mediados por moléculas que proceden del plasma o de células (tabla 3-3). Los mediadores derivados del plasma son sintetizados de manera característica en el hígado y circulan como precursores inactivos, activados por proteólisis. Los mediadores derivados de las células son preformados y liberados por exocitosis de gránulos (dando lugar a actividad inmediata) o son sintetizados *de novo* después de un estímulo (con cierta acción retardada intrínseca).

- Los mediadores se producen en respuesta a productos microbianos o a factores liberados por los tejidos necróticos, asegurando así que la inflamación solo se desencadena normalmente cuando y donde se requiere.
- La mayoría de los mediadores actúan por unión a receptores específicos, aunque algunos tienen actividad enzimática directa (p. ej., proteasas) o median en el daño oxidativo (p. ej., ERO).
- Los mediadores actúan en las cascadas de reacciones estimulando la liberación de otros factores distales.
- Una vez generados, la mayoría de los mediadores son de vida corta, siendo degradados por enzimas, desactivados por inhibidores específicos o depurados por antioxidantes, o bien simplemente se degradan de manera espontánea.

TABLA 3-3 Acciones de los principales mediadores de inflamación

Mediador	Principales fuentes	Acciones
Derivados de células		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
PG LT	Mastocitos, leucocitos Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia, adhesión y activación leucocíticas
PAF	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión leucocítica, quimiotaxia, desgranulación, estallido oxidativo
ERO	Leucocitos	Destrucción de microbios, daño tisular
NO	Endotelio, macrófagos	Relajación de músculo liso vascular, destrucción de microbios
Citocinas (TNF, IL-1)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Activación endotelial local (expresión de moléculas de adhesión), fiebre/dolor/anorexia/hipotensión, disminución de la resistencia vascular (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxia, activación de leucocitos
Derivados de proteínas plasmáticas		
Productos del complemento (C5a, C3a, C4a)	Plasma (producidos en hígado)	Quimiotaxia y activación de leucocitos, vasodilatación (estimulación de mastocitos)
Cininas	Plasma (producidas en el hígado)	Aumento de permeabilidad vascular, contracción de músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasa activada durante la coagulación	Plasma (producida en el hígado)	Activación endotelial, atracción de leucocitos

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina (p. 83)

Liberadas a partir de depósitos celulares preformados, se cuentan entre los primeros mediadores de la inflamación; *causan dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad de las vénulas.*

Los mastocitos son la principal fuente de histamina, también aportada por basófilos y plaquetas. La liberación de mastocitos es provocada por agentes físicos (p. ej., traumatismo, calor), reacciones inmunitarias alérgicas en las que interviene la IgE (v. capítulo 6), fragmentos del complemento C3a y C5a (*anafilotoxinas*), citocinas (p. ej., IL-1 e IL-8), neuropéptidos (p. ej., *sustancia P*) y factores liberadores de histamina derivados de los leucocitos.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) tiene efectos similares a los de la histamina. Sus fuentes principales son las plaquetas y las células neuroendocrinas (no los mastocitos). La liberación plaquetaria tanto de histamina como de serotonina es estimulada por el contacto con colágeno, trombina, difosfato de adenosina (ADP) y complejos

antígeno-anticuerpo, una de las distintas conexiones existentes entre coagulación e inflamación.

Metabolitos del ácido araquidónico (p. 83)

Las células activadas liberan AA unido a la membrana por la actividad enzimática de la fosfolipasa A_2 . El AA poliinsaturado de 20 átomos de carbono es a continuación catabolizado y genera mediadores lipídicos de corto alcance (*eicosanoides*) a través de la actividad de las dos principales clases de enzimas (fig. 3-5). Los eicosanoides se unen a receptores de membrana acoplados a proteína G e intervienen en casi todos los aspectos de la inflamación (tabla 3-4).

Prostaglandinas (p. 84)

- Distintas células producen PG, entre ellas mastocitos, macrófagos, células endoteliales y plaquetas. Se generan por acción de dos formas de la enzima *ciclooxigenasa* (COX):
 - La COX-1 puede inducirse por la inflamación, pero también se expresa constitutivamente en distintos tejidos, donde juega un papel homeostático (p. ej., el equilibrio de líquidos y electrolitos en los riñones, la citoprotección en el tubo digestivo).
 - La COX-2 se induce por estímulos inflamatorios, pero su concentración es baja o nula en la mayoría de los tejidos normales.
- Las distintas PG se nombran mediante una letra (p. ej., PGD, PGE), con un subíndice que indica el número de dobles enlaces; cada prostaglandina deriva de la acción de una enzima específica (algunas con distribución tisular limitada) en una vía intermedia.
 - Las plaquetas contienen la enzima *tromboxano sintasa* que genera de forma única *tromboxano* A_2 (TxA_2), potente inductor de agregación plaquetaria y acción vasoconstrictora.
 - El endotelio no tiene tromboxano sintasa, pero sí *prostaciclina sintasa* y, por tanto, genera de forma única *prostaciclina* (PGI_2), un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria.
 - Los mastocitos sintetizan PGD_2 , causando vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y atracción de neutrófilos. La PGE_2 tiene efectos vasodilatadores y de permeabilidad similares, pero es sintetizada por una variedad más amplia de células.
 - La $PGF_{2\alpha}$ estimula la contracción del músculo liso uterino y bronquial, y de las pequeñas arteriolas.
 - Las PG también intervienen en el *dolor* y la *fiebre* de la inflamación; por lo tanto, la PGE_2 está implicada en la fiebre inducida por citocinas y es *hiperalgésica*, dando lugar a hipersensibilidad de la piel a los estímulos dolorosos.
- Los *LT* (p. 85) influyen en la reactividad del músculo liso y ayudan a reclutar leucocitos; leucocitos y mastocitos los producen por acción de *lipooxigenasas*:
 - La *5-lipooxigenasa* es la forma principal en los neutrófilos, generando ácido 5-hidroxicosatotetraenoico (5-HETE), que es quimiotáctico para neutrófilos y es el precursor de LT.
 - El LTB_4 es un potente quimiotáctico y activador de neutrófilos, que induce liberación de ERO y liberación de enzimas lisosómicas.
 - LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 son LT que contienen cisteinilo; causan vasoconstricción, broncoespasmo (importante en el asma) y aumento de la permeabilidad vascular.
- Las *lipoxinas* (p. 85) también se generan por la vía de la lipooxigenasa. Sin embargo, estos metabolitos del AA inhiben la quimiotaxia y la adhesión de neutrófilos, lo cual reduce el reclutamiento de leucocitos. Son infrecuentes, debido a que son necesarias dos poblaciones de células para su síntesis; los neutrófilos producen moléculas precursoras, que luego se convierten en lipoxinas por acción de las plaquetas.

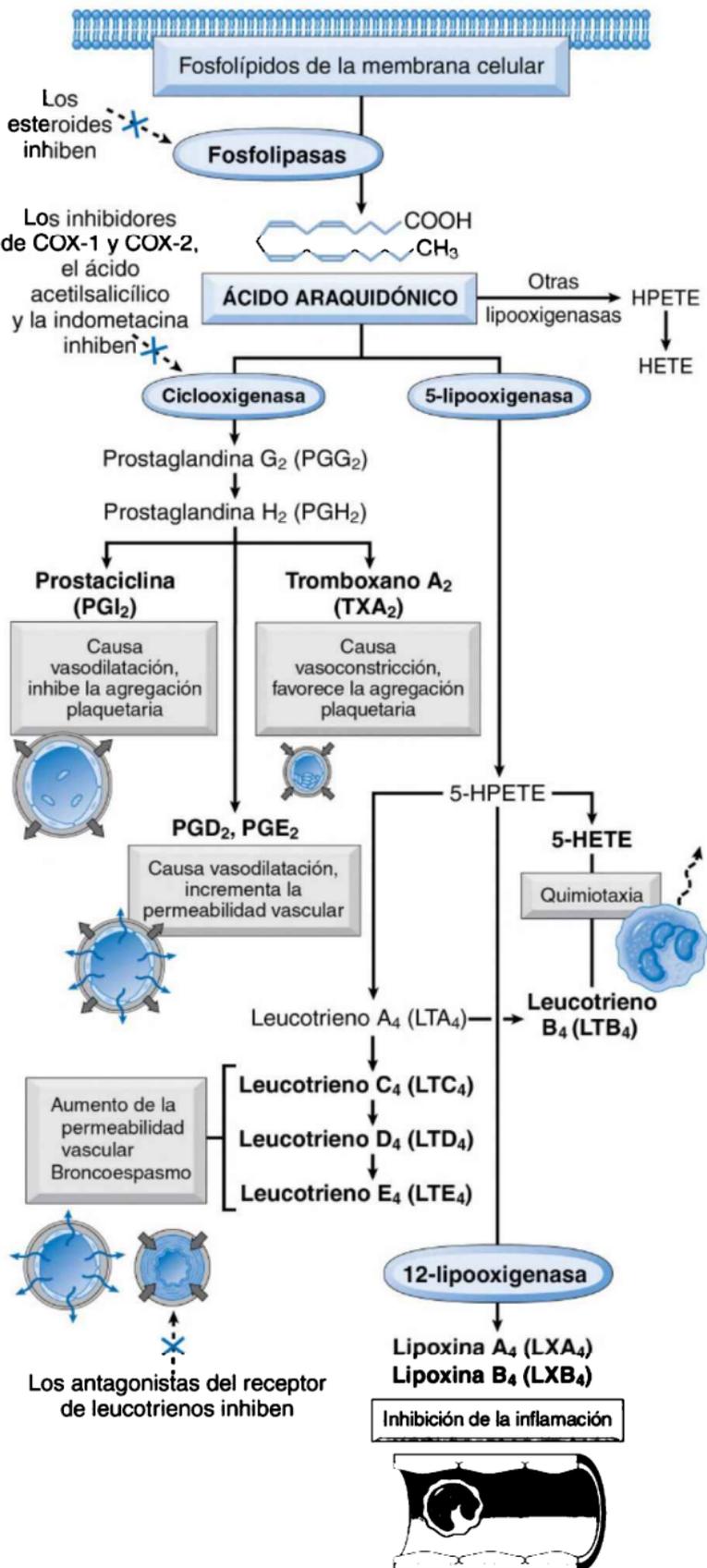


Figura 3-5 Producción de metabolitos de AA y funciones de estos en la inflamación. Obsérvense los puntos en los que los inhibidores farmacológicos pueden bloquear las vías principales (marcadas con una X). COX-1, COX-2, ciclooxigenasa 1 y 2; HETE, ácido hidroxicosetetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxicosetetraenoico.

TABLA 3-4 Principales acciones inflamatorias de los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides)

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricción	TxA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Aumento de la permeabilidad vascular	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄
Quimiotaxia, adhesión leucocítica	LTB ₄ , HETE

Inhibidores farmacológicos de prostaglandinas y leucotrienos (p. 85)

- Entre los *inhibidores de la COX* se cuentan el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que, bloqueando la síntesis de PG, reducen el dolor y la fiebre. La mayoría de los AINE inhiben ambas isoformas de COX. El ácido acetilsalicílico acetila de manera irreversible las proteínas, mientras que los otros AINE son reversibles. La COX-1 se expresa en una amplia variedad de tejidos, generando PG que actúan no solo en la inflamación, sino también en funciones homeostáticas, tales como el equilibrio de líquidos y electrolitos en los riñones y la citoprotección gástrica. La COX-2 tiene un patrón ligeramente diferente de expresión y genera PG implicadas principalmente solo en la inflamación, impulsando de este modo la producción de inhibidores selectivos de la COX-2. Sin embargo, las diferencias no son absolutas; es probable que la COX-2 desempeñe asimismo alguna función en la homeostasis normal. Por otra parte, los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen aumentar el riesgo cardiovascular y cerebrovascular; alteran la producción de PGI₂ endotelial, dejando intacta la producción plaquetaria de TxA₂ mediada por la COX-1.
- *Antagonistas del receptor de lipooxigenasa y LT*. La 5-lipooxigenasa no se ve afectada por los AINE; los nuevos agentes que inhiben la producción de LT son útiles para tratar el asma, como los más recientes fármacos que bloquean los receptores de LT.
- Los *corticosteroides* son antiinflamatorios de amplio espectro que reducen la transcripción de genes que codifican la COX-2, la fosfolipasa A₂, las citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 y TNF) y la iNOS.
- Los *cambios en la dieta* (p. ej., *ciertos ácidos grasos poliinsaturados de aceites de pescado*) reducen la inflamación mediante la conversión a productos lipídicos antiinflamatorios en lugar de PG y LT proinflamatorios.

Citocinas y quimiocinas (p. 86; v. capítulo 6)

Las citocinas son proteínas producidas principalmente por macrófagos y linfocitos activados (pero también por el endotelio, el epitelio y las células del tejido conjuntivo), que modulan la función de otros tipos celulares. Las *quimiocinas* son citocinas que, además, estimulan el movimiento de los leucocitos (quimiotaxia) (tabla 3-5).

Factor de necrosis tumoral e interleucina I (p. 86)

Producidas principalmente por macrófagos activados, estas son dos de las citocinas más importantes implicadas en la inflamación. Afectan a la activación del endotelio, de los leucocitos y de los fibroblastos, e inducen respuestas sistémicas (fig. 3-6).

- La secreción se produce estimulada por endotoxinas, complejos inmunitarios, toxinas, lesiones físicas y diversos productos inflamatorios.
- La activación endotelial aumenta la expresión de moléculas de adhesión y mediadores químicos (p. ej., citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y NO), enzimas asociadas a remodelación de la matriz y trombogenicidad endotelial.

TABLA 3-5 Citocinas en la inflamación

Citocina	Principales fuentes	Principales acciones en la inflamación
En la inflamación aguda		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de las moléculas de adhesión endotelial y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similar a TNF; función destacada en la fiebre
IL-6	Macrófagos, otras células	Efectos sistémicos (respuesta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, mastocitos, otros tipos de células	Atracción de leucocitos hacia los sitios de inflamación; migración de células en tejidos normales
IL-17	Linfocitos T	Atracción de neutrófilos y monocitos
En la inflamación crónica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento de producción de IFN- γ
IFN- γ	Linfocitos T, linfocitos NK	Activación de macrófagos (aumento de la capacidad de inactivación de microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Atracción de neutrófilos y monocitos

Estas son las citocinas más importantes que intervienen en las reacciones inflamatorias. Existen muchas otras que desempeñan papeles menores en la inflamación. Se produce además un solapamiento considerable entre las citocinas que intervienen en las formas aguda y crónica de inflamación. Concretamente, todas las nombradas en la sección de inflamación aguda pueden contribuir también a las reacciones de inflamación crónica.

IFN- γ : interferón γ ; NK, citolíticos naturales.

- La IL-1 y el TNF inducen *respuestas de fase aguda* sistémicas, asociadas a infección o lesión: fiebre, anorexia, letargamiento, neutrofilia y liberación de corticotropina y corticoesteroides.
- El TNF también *regula la masa corporal*, al favorecer la movilización de lípidos y proteínas e inhibir el apetito. El aumento mantenido del TNF (p. ej., por neoplasias o infecciones crónicas) contribuye así a la *caquexia*, estado patológico caracterizado por pérdida de peso y anorexia.

Quimiocinas (p. 87)

Las quimiocinas son una familia de pequeñas proteínas (> 40 conocidas) que se expresan en múltiples tipos de células y actúan principalmente como activadores y quimiotácticos de leucocitos. Las quimiocinas se clasifican en cuatro clases principales, de acuerdo con la disposición de los residuos de cisteína (C) conservados:

- Las *quimiocinas CXC* tienen un residuo de aminoácido que separa los dos primeros residuos conservados de cisteína; su principal actividad consiste en la atracción de neutrófilos. La IL-8 es típica de este grupo; la producen macrófagos y células endoteliales después de la activación por el TNF y la IL-1 o por productos microbianos.
- Las *quimiocinas CC* tienen los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Las quimiocinas CC (p. ej., la *proteína 1 de quimioatracción de monocitos*) generalmente atraen monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, pero no neutrófilos. Aunque muchas quimiocinas de esta clase tienen propiedades superpuestas, la *eotaxina* atrae selectivamente eosinófilos.

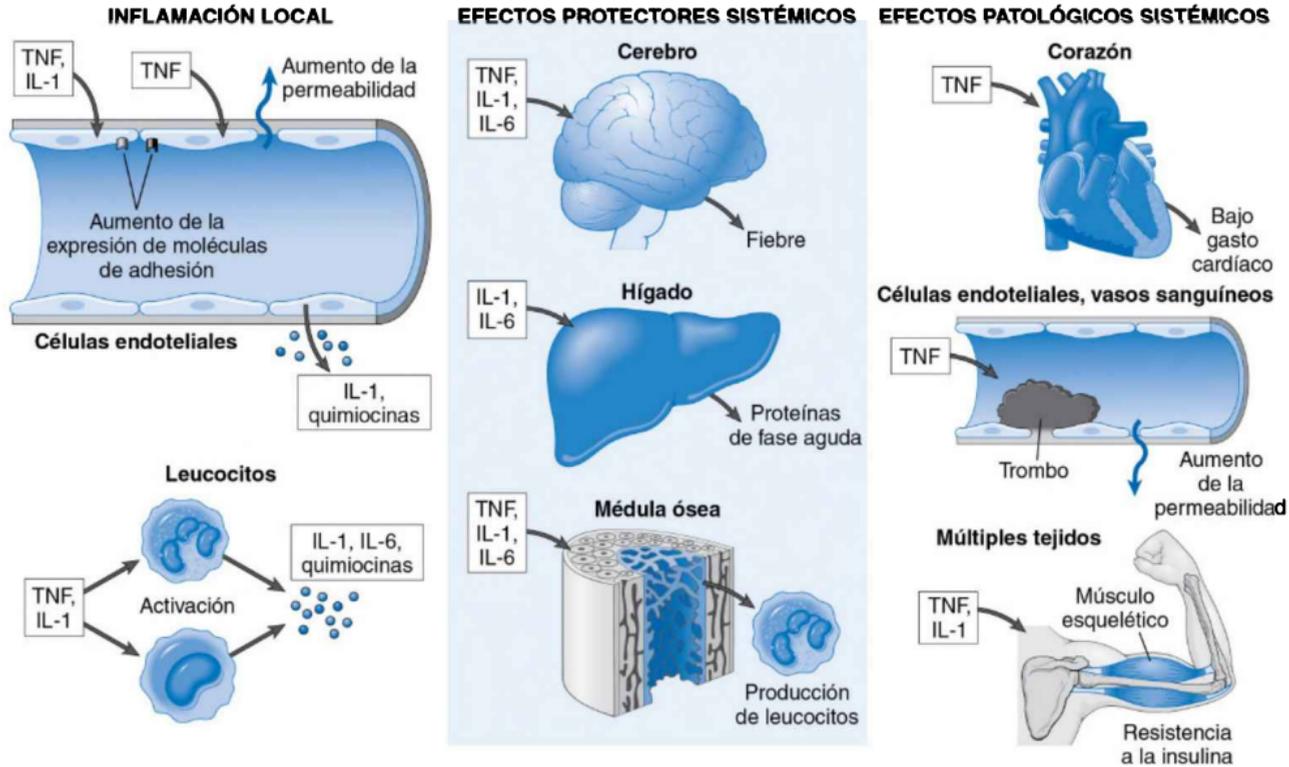


Figura 3-6 Principales funciones de las citocinas en la inflamación aguda.

- Las *quimiocinas C* carecen de dos de las cuatro cisteínas conservadas; son relativamente específicas para linfocitos (p. ej., *linfotactina*).
- La única *quimiocina CX₃C* conocida es la *fractalquina*. Existe en dos formas: una proteína unida a la superficie endotelial (favorece la firme adhesión a la célula mononuclear) o una forma soluble, derivada por proteólisis de la forma unida a la membrana (quimioatracción de células mononucleares).

Las quimiocinas despliegan su actividad mediante la unión a receptores ligados a la proteína G (> 20 conocidos), designándose como CXCR los receptores para las quimiocinas CXC, y como CCR los receptores de las quimiocinas CC. Las células suelen expresar más de un tipo de receptor. También existe «promiscuidad» receptor-ligando: por lo tanto, diferentes ligandos de quimiocina pueden unirse al mismo receptor y múltiples receptores se unen con frecuencia al mismo ligando.

Otras citocinas en la inflamación aguda (p. 88)

La lista es larga y sigue creciendo. Sin embargo, cabe destacar las dos siguientes:

- IL-6: producida por los macrófagos (en su mayor parte); participa en múltiples respuestas inflamatorias locales y sistémicas (p. ej., las respuestas de fase aguda).
- IL-17: producida por linfocitos T; participa en la atracción de neutrófilos.

Sistema del complemento (p. 88; fig. 3-7)

- El sistema del complemento comprende > 20 proteínas; las más importantes se numeran de C1 a C9. Son sintetizadas por el hígado y circulan en el plasma como precursores inactivos, activados por proteólisis. Los fragmentos del complemento activados son en sí mismos proteasas, que escinden otras proteínas del complemento en una cascada de amplificación.
- El paso más importante para las actividades biológicas del complemento es la activación del componente C3. La escisión de C3 puede producirse por tres mecanismos posibles: la *vía clásica* desencadenada por la unión de C1 a complejos antígeno-anticuerpo; la *vía alternativa*, desencadenada (en ausencia de anticuerpos) por moléculas de la superficie microbiana (p. ej., endotoxina), polisacáridos complejos o veneno de cobra, y la *vía de la lectina*, en la que C1 se activa por efecto de los carbohidratos microbianos, que interactúan con las lectinas de unión a la manosa circulante.
- La escisión de C3 genera fragmentos funcionalmente distintos, C3a y C3b. C3a es liberado, mientras que C3b queda unido de forma covalente al sitio donde está siendo activado el complemento. C3b y otros fragmentos del complemento se combinan para escindir C5 en C5a y fragmentos C5b.
- Las funciones biológicas del complemento se dividen en tres categorías generales: *lisis celular*, *inflamación* y *opsonización*.
 - *Lisis celular*: C5b se une a los componentes finales (C6 a C9), culminando en la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC, compuesto por múltiples moléculas C9) que perfora agujeros en las membranas celulares.
 - *Inflamación*:
 - C3a y C5a (llamados *anafilotoxinas*) estimulan la liberación de histamina a partir de los mastocitos y, en consecuencia, aumentan la permeabilidad vascular y la vasodilatación.
 - C5a activa el metabolismo del araquidonato, dando lugar a liberación de mediadores inflamatorios adicionales.
 - C5a es un potente quimiotáctico de leucocitos.
 - *Opsonización*: la unión de C3b (o su producto «inactivo» de degradación C3bi) promueve la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos a través de receptores específicos de C3b.

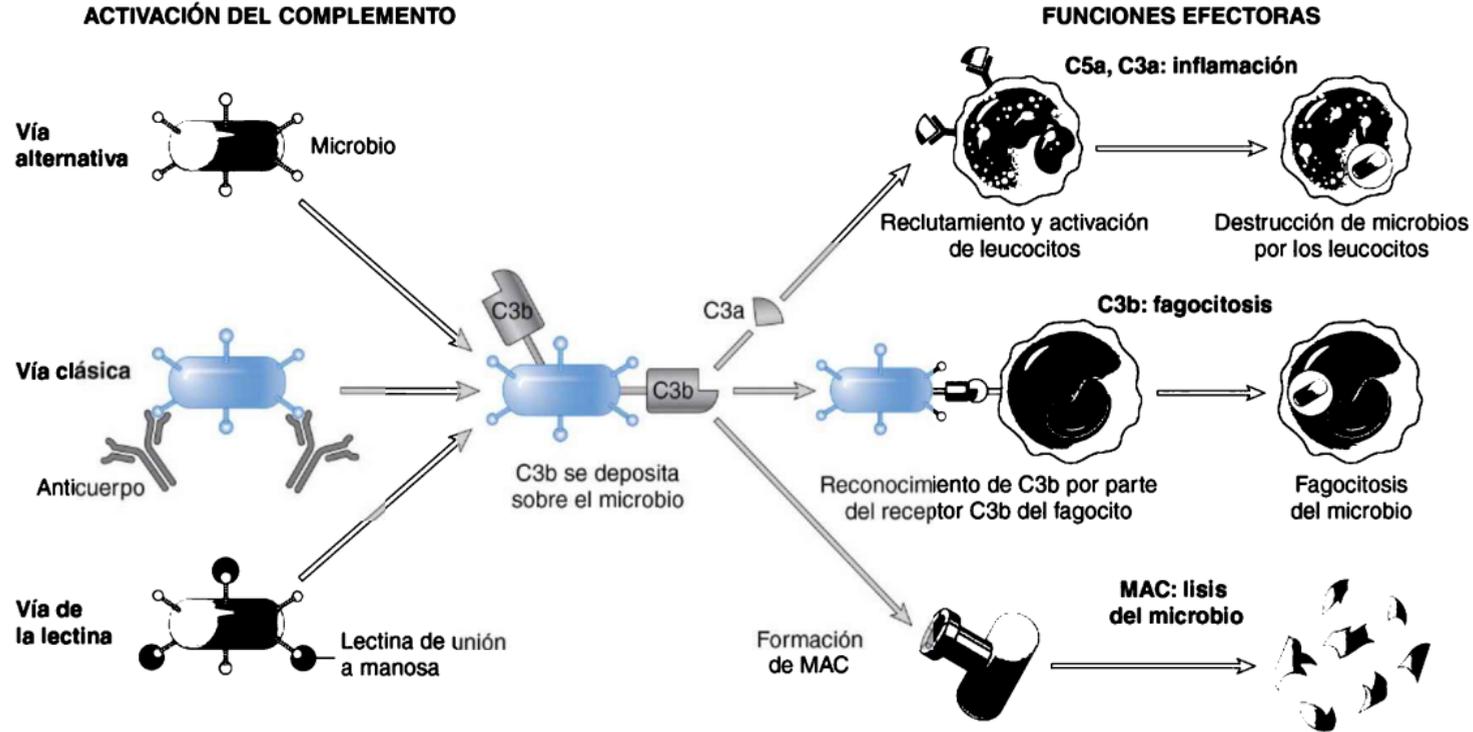


Figura 3-7 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por diferentes vías da lugar a la escisión de C3. Las funciones del sistema del complemento se encuentran mediadas por productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento y por el complejo de ataque a la membrana (MAC).

- La activación del complemento está estrechamente regulada por proteínas circulantes y asociadas a células.
- El *inhibidor de C1* bloquea la activación de C1; la deficiencia provoca *angioedema hereditario*.
- Proteínas ancladas a la membrana y ligadas al glucosilfosfatidilinositol (GPI):
 - *Factor acelerador de la degradación* (DAF), que previene la formación de la convertasa C3.
 - CD59, inhibidor de la formación de MAC.
 - Deficiencias adquiridas en la enzima que hace que el ligador GPI lleve a deficiente expresión de DAF y CD59, y a la activación excesiva del complemento con lisis de eritrocitos (*hemoglobinuria paroxística nocturna*).

Otros mediadores de la inflamación (p. 89)

Factor activador de plaquetas (p. 89)

El factor activador de plaquetas (PAF) es un mediador derivado de fosfolípidos y producido por mastocitos, plaquetas y leucocitos, y por el endotelio. Además de la agregación plaquetaria y de la liberación de gránulos (de ahí su nombre), el PAF es capaz de desencadenar la mayoría de las reacciones vasculares y celulares de la inflamación: vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (de 100 a 10.000 veces más potente que la histamina), broncoconstricción, aumento de la adhesión leucocítica, quimiotaxia y estallido oxidativo.

Productos de la coagulación (p. 89)

Los receptores activados por proteasas (PAR), expresados en la superficie de plaquetas y leucocitos, son activados por la trombina (la proteasa que escinde el fibrinógeno para producir fibrina en la cascada de coagulación).

Cininas (p. 89)

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados del *cininógeno*, que es una proteína plasmática. La *calicreína* escinde el *cininógeno de alto peso molecular* para generar *bradisinina*, que incrementa la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos sanguíneos y el dolor.

Neuropéptidos (p. 89)

Los neuropéptidos son pequeños péptidos (p. ej., sustancia P y neurocinina A) segregados por los nervios sensitivos y diversos leucocitos; inician y regulan las respuestas inflamatorias, incluida la transmisión de dolor.

Patrones morfológicos de la inflamación aguda (p. 90)

Aunque todas las reacciones inflamatorias agudas se caracterizan por cambios vasculares e infiltración leucocítica, pueden superponerse cambios morfológicos distintivos que indiquen una causa subyacente concreta.

Inflamación serosa (p. 90)

La inflamación serosa se caracteriza por la presencia de trasudado líquido, que refleja un aumento moderado de la permeabilidad vascular. Estas acumulaciones en las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica reciben el nombre de *derrames*; el líquido seroso también puede acumularse en otros lugares (p. ej., ampollas cutáneas por quemaduras).

Inflamación fibrinosa (p. 90)

La inflamación fibrinosa es un aumento más pronunciado de la permeabilidad vascular, con exudados que contienen grandes cantidades

de fibrinógeno. El fibrinógeno se convierte en fibrina por activación del sistema de coagulación. La afectación de las superficies serosas (p. ej., pericardio o pleura) recibe el nombre de *pericarditis* o *pleuritis fibrinosa*. Los exudados fibrinosos remiten por fibrinólisis y eliminación de residuos por acción de los macrófagos. Los exudados más grandes, que no pueden ser eliminados, forman una cicatriz fibrosa (*organización*) por el crecimiento hacia el interior de vasos y fibroblastos.

Inflamación purulenta (supurativa), absceso (p. 91)

Este patrón se caracteriza por exudados purulentos (*pus*) constituidos por neutrófilos, células necróticas y edema. Un *absceso* es una acumulación localizada de inflamación purulenta, acompañada de necrosis por licuefacción, a menudo en un contexto de marco de siembra bacteriana. Con el tiempo, el absceso puede rodearse de una pared y después organizarse en una cicatriz fibrosa.

Úlceras (p. 91)

Las úlceras son erosiones locales de las superficies epiteliales producidas por desprendimiento del tejido inflamado necrótico (p. ej., úlceras gástricas).

Evolución de la inflamación aguda (p. 92)

La inflamación aguda se ve afectada por la naturaleza y la intensidad de la lesión, el tejido implicado y la sensibilidad de la persona afectada; el proceso evoluciona de una de las tres formas siguientes:

- *Resolución completa*, con regeneración de las células nativas y restauración hasta la normalidad.
- *Curación por reposición de tejido conjuntivo (fibrosis)*, después de destrucción importante de tejido, cuando la inflamación tiene lugar en tejidos sin capacidad de regeneración, o en un contexto de abundante exudación de fibrina (también llamada *organización*).
- *Progresión a inflamación crónica*.

Resumen de la inflamación aguda (p. 93)

Al encontrar un elemento nocivo (p. ej., microbios o células muertas), los fagocitos intentan eliminarlo y segregan citocinas, PG, LT y otros mediadores. Estos actúan sobre las células de la pared vascular para inducir la vasodilatación, concretamente sobre las células endoteliales para favorecer el flujo de salida de plasma y la posterior atracción de leucocitos. Los leucocitos atraídos son activados, fagocitan a los agentes agresores y producen mediadores adicionales. Al ser eliminado el agente lesivo, mecanismos reguladores antiinflamatorios se oponen al proceso, recuperándose el estado de salud normal. Si el elemento nocivo no puede ser eliminado eficazmente, es posible la inflamación crónica.

Inflamación crónica (p. 93)

La inflamación crónica es un proceso prolongado (semanas o meses) en el que la inflamación activa, la destrucción de tejido y la curación sobrevienen simultáneamente. Se produce por las siguientes razones:

- Después de la inflamación aguda, como parte del proceso de curación normal.
- Por persistencia de un estímulo provocador o de episodios repetidos de inflamación aguda.
- Como respuesta solapada, de bajo grado, *sin* inflamación aguda previa.

Causas de inflamación crónica (p. 93)

- Infección persistente por microorganismos intracelulares (p. ej., bacilos de la tuberculosis, virus) de baja toxicidad directa, pero capaces de desencadenar respuestas inmunológicas.
- Enfermedades de hipersensibilidad, especialmente reacciones dirigidas contra uno mismo (p. ej., enfermedades autoinmunitarias) o respuestas de regulación anómala frente a la flora normal (enfermedad inflamatoria intestinal) o a sustancias ambientales benignas (alergia) (v. capítulo 6).
- Exposición prolongada a factores exógenos potencialmente tóxicos (p. ej., sílice, causante de silicosis pulmonar) o endógenos (p. ej., lípidos como causa de aterosclerosis).
- Enfermedades no consideradas inflamatorias (p. ej., trastornos neurodegenerativos [enfermedad de Alzheimer], síndrome metabólico y cánceres potencialmente impulsados por la inflamación).

Características morfológicas (p. 93)

A diferencia de la inflamación aguda, caracterizada por cambios vasculares, edema e infiltración neutrófila, la inflamación crónica se caracteriza por los siguientes aspectos:

- *Infiltración por células mononucleares*, es decir macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- *Destrucción de tejidos*, por lesión persistente y/o inflamación.
- Intentos de *curación mediante reposición del tejido conjuntivo*, mediante proliferación vascular (*angiogenia*) y fibrosis.

Células y mediadores de la inflamación crónica (p. 94)

Papel de los macrófagos (p. 94)

Los macrófagos son los jugadores celulares dominantes en la inflamación crónica:

- Los macrófagos derivan de los monocitos circulantes, que migran a través del endotelio inducidos por las quimiocinas. Después de alcanzar el tejido extravascular, los monocitos se transforman en macrófagos fagocíticos.
- Los macrófagos se activan por efecto de las citocinas producidas por los linfocitos T inmunoactivados (especialmente IFN- γ) o por factores no inmunológicos (p. ej., endotoxinas). Dependiendo de la naturaleza del estímulo (p. ej., IFN- γ frente a IL-4), los macrófagos se activan por una de las dos vías siguientes:
 - Los macrófagos *clásicos* (M1) son inducidos por productos microbianos, IFN- γ o sustancias extrañas, entre ellos cristales; segregan citocinas proinflamatorias, producen NO y ERO y regulan al alza las enzimas lisosómicas para aumentar su capacidad microbicida.
 - Los macrófagos *alternativos* (M2) son activados por IL-4 e IL-13, e impulsan el proceso de reparación de la herida a través de la producción de mediadores, que dan lugar a proliferación de fibroblastos, producción de tejido conjuntivo y angiogenia (fig. 3-8).
- Aunque los productos de los macrófagos son importantes para la defensa de la persona afectada, algunos mediadores inducen daño tisular. Entre ellos se cuentan ERO y NO, que son tóxicos para las células, y las proteasas que degradan la MEC.
- En la inflamación de corta duración con eliminación del estímulo inicial, los macrófagos mueren o salen relativamente deprisa por la vía linfática. En la inflamación crónica, la acumulación de macrófagos persiste, por atracción continuada de monocitos y proliferación local.

Papel de los linfocitos (p. 96)

Los linfocitos, activados por agentes microbianos y otros antígenos ambientales, amplifican y propagan la inflamación crónica. Linfocitos y

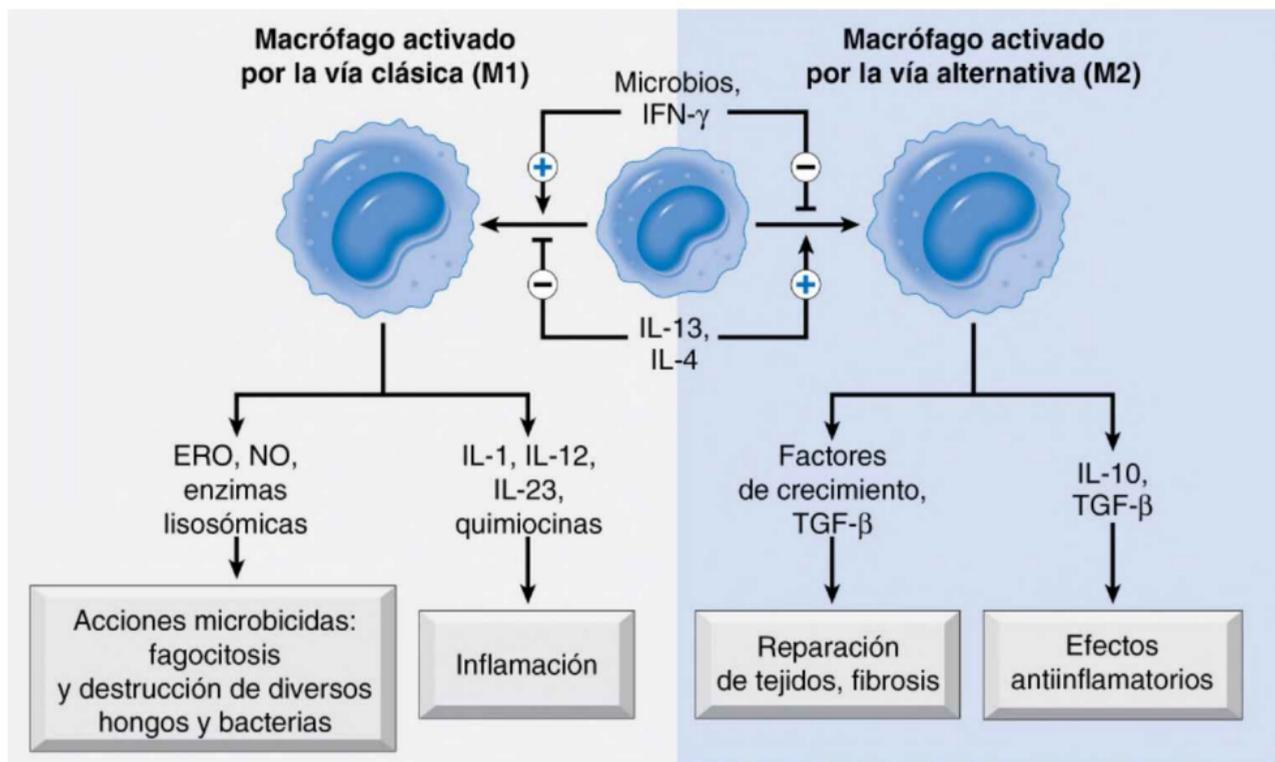


Figura 3-8 Activación de macrófagos clásica y alternativa. Diferentes estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se desarrollen en poblaciones funcionalmente distintas. Los macrófagos activados por la vía clásica son inducidos por productos microbianos y citocinas, en particular IFN- γ . Estos fagocitan y destruyen microbios y tejidos muertos, y potencian las reacciones inflamatorias. Los macrófagos activados por la vía alternativa son inducidos por otras citocinas y son importantes en la reparación de tejidos y en la resolución de la inflamación.

macrófagos interactúan de manera bidireccional (fig. 3-9): los macrófagos activados presentan el antígeno a los linfocitos T y también influyen en la activación de los linfocitos T a través de moléculas de superficie y citocinas (p. ej., IL-12). Existen tres poblaciones principales de linfocitos T CD4⁺, que poseen distintos perfiles de citocinas y que provocan diferentes tipos de inflamación (v. capítulo 6):

- Los linfocitos T_{H1} producen IFN- γ , lo que determina la activación de los macrófagos M1.
- Los linfocitos T_{H2} segregan IL-4, IL-5 e IL-10, que condiciona la atracción y activación de eosinófilos y la activación de los macrófagos M2.
- Los linfocitos T_{H17} segregan IL-17 (y otras citocinas), impulsando la producción de quimiocinas responsables de la atracción de neutrófilos (y monocitos).

Tanto los linfocitos T_{H1} como los T_{H17} ayudan en la defensa contra numerosos virus y bacterias, y contribuyen al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos T_{H2} constituyen una defensa frente a los parásitos helmintos y contribuyen a la inflamación alérgica.

Los linfocitos B activados y las células plasmáticas están a menudo presentes en los sitios de inflamación crónica; los anticuerpos son potencialmente específicos para antígenos persistentes (externos o propios) o pueden dirigirse contra componentes tisulares alterados. Sin embargo, su especificidad y su importancia no han quedado esclarecidas.

Otras células en la inflamación crónica (p. 96)

- Los *eosinófilos* son característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y de las infecciones parasitarias. Su reclutamiento depende de la *eotaxina*, una quimiocina CC. Los eosinófilos presentan gránulos que contienen la *proteína básica principal (PBP)*, una molécula catiónica que es tóxica para los parásitos, pero que también produce lisis en el epitelio de mamíferos (v. capítulo 6).
- Los *mastocitos* se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos conjuntivos y participan en la inflamación aguda y crónica. Expresan receptores de superficie que se unen a la porción Fc de la IgE. En las reacciones agudas, la unión de antígenos específicos a estos anticuerpos IgE conduce a la desgranulación de los mastocitos y a la liberación de mediadores (p. ej., histamina). Este tipo de respuesta se produce en reacciones anafilácticas a alimentos, venenos de insectos o fármacos (v. capítulo 6). Los mastocitos activados segregan una gran cantidad de citocinas, con actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria.

Inflamación granulomatosa (p. 97)

Esta forma diferenciada de inflamación crónica se caracteriza por acumulaciones focales de macrófagos activados (*granulomas*); la activación de los macrófagos condiciona un aumento de tamaño y aplanamiento de las células (los llamados macrófagos *epitelioides*).

- En la inflamación granulomatosa, los nódulos de macrófagos epitelioides aparecen rodeados por un collarín de linfocitos que elaboran los factores necesarios para inducir la activación de los macrófagos. Los macrófagos activados pueden fusionarse para formar *células gigantes multinucleadas* y, en algunos granulomas, hay necrosis central (en particular por causas infecciosas). Los granulomas más antiguos se hallan rodeados en ocasiones por un borde de fibrosis.
- Los *granulomas de cuerpo extraño* son provocados por partículas que no pueden ser fácilmente fagocitadas por un solo macrófago, pero no desencadenan una respuesta inmunitaria específica (p. ej., sutura o talco).
- Los *granulomas inmunitarios* se forman por respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T frente a antígenos persistentes, poco degradables. El IFN- γ procedente de linfocitos T activados causa la transformación de macrófagos en células epitelioides y la formación de células gigantes multinucleadas. El granuloma inmunitario prototípico

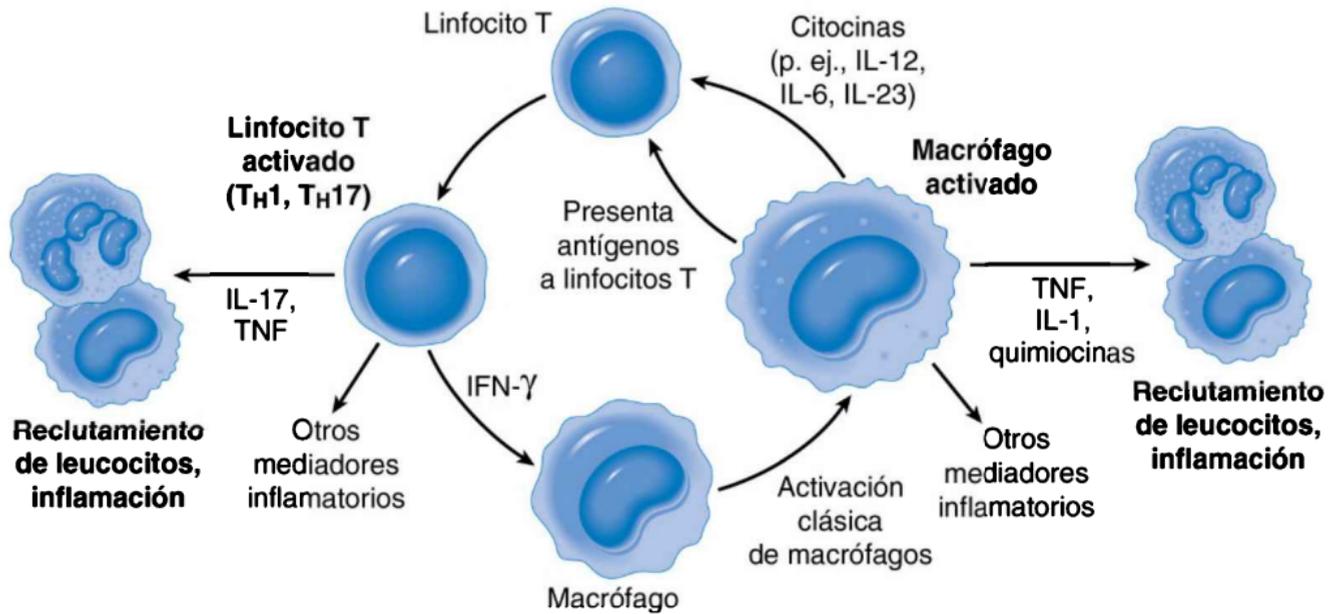


Figura 3-9 Interacciones macrófago-linfocito en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) y otras que activan esos macrófagos (IFN- γ). Los macrófagos activados, a su vez, estimulan los linfocitos T por presentación de antígenos y a través de citocinas, como IL-12.

se debe al bacilo de la tuberculosis; en ese marco, el granuloma recibe el nombre de *tubérculo* y muestra una característica *necrosis caseosa central*.

- La *inflamación granulomatosa* es una reacción inflamatoria característica, con relativamente pocas (aunque importantes) causas posibles.
 - Etiología infecciosa: tuberculosis, lepra, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, esquistosomiasis, ciertas infecciones fúngicas.
 - Causas inflamatorias: arteritis temporal, enfermedad de Crohn, sarcoidosis.
 - Partículas inorgánicas: silicosis, beriliosis.

Efectos sistémicos de la inflamación (p. 99)

Los cambios sistémicos asociados a la inflamación reciben en conjunto el nombre de respuesta de fase aguda o, en los casos graves, de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Se trata de respuestas a las citocinas generadas ya sea por productos bacterianos (p. ej., endotoxinas), ya sea por otros estímulos inflamatorios. La respuesta de fase aguda consta de varios cambios clínicos y patológicos:

- *Fiebre*: elevación de la temperatura corporal (de 1 a 4 °C) en respuesta a *pirógenos*, sustancias que estimulan la síntesis de PG en el hipotálamo. Por ejemplo, la endotoxina estimula la liberación leucocítica de IL-1 y TNF, que incrementan la producción de COX de las PG. En el hipotálamo, la PGE₂ estimula las segundas señales intracelulares (p. ej., el monofosfato de adenosina cíclico [AMPC]) que restablecen el punto de referencia de temperatura. El ácido acetilsalicílico reduce la fiebre al inhibir la actividad de COX para bloquear la síntesis de PG.
- Las *proteínas de fase aguda* son, en su mayoría, proteínas plasmáticas de origen hepático; su síntesis aumenta varios cientos de veces en respuesta a estímulos inflamatorios (p. ej., citocinas como IL-6 y TNF). Entre ellas se incluyen la proteína C reactiva (CRP), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica (SAA). CRP y SAA se unen a las paredes celulares microbianas, actúan como opsoninas y fijan el complemento; además, ayudan a eliminar núcleos celulares necróticos y a movilizar depósitos metabólicos. El fibrinógeno elevado conduce a un aumento de la agregación de eritrocitos (lo cual aumenta la *velocidad de sedimentación globular* en la prueba *ex vivo*). La hepcidina es otro reactivo de fase aguda responsable de la regulación de la liberación de depósitos intracelulares de hierro; la elevación crónica de la hepcidina es responsable de la anemia ferropénica asociada a inflamación crónica (v. capítulo 14).
- La *leucocitosis* (aumento del número de leucocitos en sangre periférica) es frecuente en las reacciones inflamatorias. Se produce una liberación acelerada de células de la médula ósea, en general con presencia de neutrófilos inmaduros en sangre (la denominada *desviación a la izquierda*). Una infección prolongada también induce proliferación de precursores de la médula ósea, debido al aumento de la producción de factor estimulador de colonias (CSF). En general, el recuento de leucocitos aumenta hasta valores comprendidos entre 15.000 y 20.000 células/ μ l, aunque puede llegar a niveles extraordinariamente altos, de 40.000 a 100.000 células/ml (a lo que se hace referencia como *reacción leucemoide*). Las infecciones bacterianas suelen aumentar el número de neutrófilos (*neutrofilia*); las infecciones víricas elevan el de linfocitos (*linfocitosis*), y las infestaciones parasitarias y los trastornos alérgicos se asocian a incremento de los eosinófilos (*eosinofilia*). Ciertas infecciones (fiebre tifoidea, rickettsiosis, y algunas víricas y protozoarias) se relacionan con una disminución del número de leucocitos en circulación (*leucopenia*).
- *Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda son*: aumento del pulso y la presión arterial; disminución de la sudoración (debido al desvío de flujo de sangre de la piel a lechos vasculares profundos para limitar la pérdida de calor); temblores, escalofríos, anorexia, somnolencia y malestar general, síntomas atribuidos todos ellos a los efectos de las citocinas sobre el sistema nervioso central (SNC).

- En la *sepsis*, los microorganismos y/o las endotoxinas estimulan la producción de grandes cantidades de varias citocinas, en particular TNF e IL-1. Las concentraciones altas de estas citocinas dan lugar a la tríada clínica de coagulación intravascular diseminada (CID), alteraciones metabólicas e insuficiencia cardiovascular, descrita como shock séptico (v. capítulo 4).

Reparación de tejidos (p. 100)

Perspectiva general de la reparación de tejidos (p. 100)

Después de una lesión, algunos tejidos quedan completamente reconstituidos (p. ej., el tejido óseo después de una fractura o el epitelial después de una herida superficial de la piel). Esta *regeneración* se consigue por la proliferación de células supervivientes adyacentes o a través de la actividad de células madre tisulares.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la capacidad reparadora es limitada y la grave lesión que da lugar a daño extenso de elementos del parénquima y/o del estroma no puede curarse por regeneración. En ese contexto, una respuesta fibroproliferativa (también llamada *fibrosis*) induce depósito de colágeno y otros constituyentes de la MEC (*cicatriz*) que, más que restaurar, «parchean» el tejido. La resolución de los exudados inflamatorios también induce fibrosis, en un proceso denominado *organización*.

En la mayoría de los casos la curación es una combinación de regeneración y cicatrización; el resultado se ve afectado por: 1) la capacidad de proliferación del tejido dañado; 2) la integridad de la MEC, y 3) la cronicidad de la inflamación asociada.

Regeneración de células y tejidos (p. 101)

Proliferación celular: señales y mecanismos de control (p. 101)

Durante la reparación de los tejidos, proliferan múltiples tipos de células, entre ellas células remanentes del tejido dañado, células endoteliales (*angiogenia* para proporcionar los nutrientes necesarios para la reparación) y fibroblastos (fuente de la MEC de la cicatriz). El potencial de las células que no son fibroblastos ni células endoteliales para restaurar el tejido normal depende de su capacidad proliferativa intrínseca:

- *Tejidos lábiles (en continua división)*: estas células son reemplazadas constantemente por la proliferación de células maduras y/o la maduración a partir de células madre tisulares. Algunos ejemplos son las células hematopoyéticas medulares y la mayoría de los epitelios de superficie (p. ej., piel, cavidad oral, conductos de excreción de las glándulas exocrinas, el tubo digestivo y las vías urinarias).
- *Tejidos estables*: estas células son latentes (en G₀ del ciclo celular), con mínima actividad proliferativa inicial. Sin embargo, después de una lesión o de pérdida de masa tisular, pueden dividirse. Algunos ejemplos son la mayoría de los parénquimas de tejidos sólidos (p. ej., hígado, riñón y páncreas, así como células endoteliales, fibroblastos y células de músculo liso).
- *Tejidos permanentes*: estas células se caracterizan por ser diferenciadas y no proliferativas en la vida posnatal (p. ej., los miocardiocitos y la mayoría de las neuronas). Aunque se produce una replicación y diferenciación limitadas de células madre en el corazón y en el cerebro, esta resulta insuficiente para producir una regeneración tisular significativa. Por tal motivo, una lesión cerebral o cardíaca suele ser irreversible, dando lugar a una cicatriz. El músculo esquelético se suele clasificar asimismo como tejido «permanente», aunque las células satélite adheridas a la vaina endomisial proporcionan al músculo cierta capacidad de regeneración.

La proliferación celular se halla impulsada por factores de crecimiento (sintetizados por macrófagos, células epiteliales y estromales) y señales derivadas de las interacciones de la integrina con la MEC (v. capítulo 1); algunos factores de crecimiento se unen incluso a las proteínas de la MEC, en la que pueden encontrarse en altas concentraciones.

Mecanismos de regeneración tisular (p. 101)

- En los tejidos lábiles, las células dañadas son reemplazadas rápidamente por proliferación de células residuales y diferenciación de células madre tisulares, siempre que la membrana basal subyacente esté intacta. La pérdida de células sanguíneas se corrige por proliferación de células madre hematopoyéticas, impulsada por factores de crecimiento llamados CSF.
- La regeneración tisular en el parénquima, compuesto fundamentalmente por poblaciones celulares estables, suele ser limitada; páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides y pulmón tienen cierta capacidad de regeneración, y la nefrectomía provoca hipertrofia compensadora e hiperplasia de células del conducto proximal en el riñón remanente. La excepción es el hígado, con extraordinaria capacidad regenerativa (v. más adelante).
- Independientemente de la capacidad proliferativa, un extenso daño tisular conduce a regeneración incompleta, acompañada de cicatrización. Así, un absceso hepático dará lugar a la formación de cicatriz aun cuando las células hepáticas remanentes tengan capacidad de regeneración.

Regeneración hepática (p. 102)

La regeneración hepática se produce por dos mecanismos principales: proliferación de hepatocitos remanentes y repoblación a partir de células progenitoras.

- **Proliferación de hepatocitos tras hepatectomía parcial:** la resección de hasta un 90% del hígado se corrige por proliferación de hepatocitos residuales, desencadenada por citocinas y factores de crecimiento polipeptídicos (fig. 3-10).
- En la fase de sensibilización previa, citocinas como la IL-6 (a partir de células de Kupffer) hacen que los hepatocitos remanentes respondan a las señales de los factores de crecimiento.
- En la segunda fase, los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el TGF- α , actúan sobre los hepatocitos sensibilizados favoreciendo su entrada en el ciclo celular.
- La oleada de replicación de hepatocitos se produce tras la replicación de células no parenquimatosas (células de Kupffer, endoteliales y estrelladas).

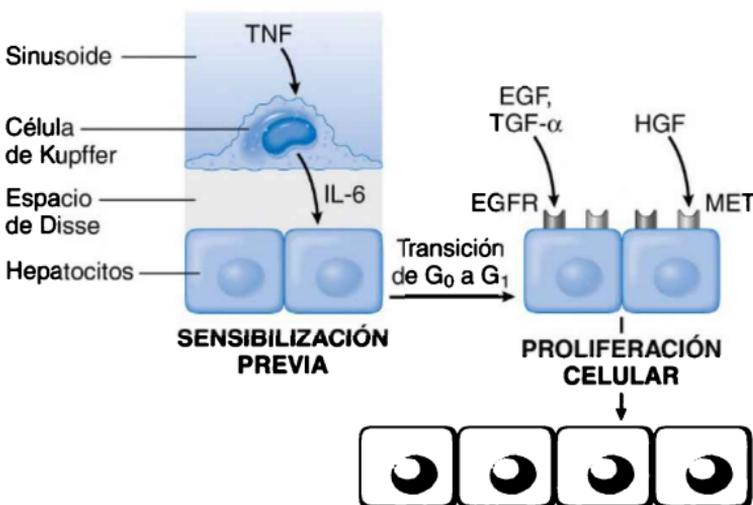


Figura 3-10 Regeneración hepática por proliferación de hepatocitos. Tras una hepatectomía parcial, el hígado se regenera por proliferación de células supervivientes. El proceso se produce por etapas, con una fase de sensibilización previa, seguida de la proliferación de factores de crecimiento. En la imagen se muestran las principales señales que intervienen en estos pasos. Una vez restaurada la masa hepática, termina la proliferación (no se muestra). EGF, factor de crecimiento epidérmico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; MET, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.

- En la fase de terminación, los hepatocitos vuelven a la inactividad; es probable que participen citoquinas antiproliferativas de la familia del TGF- β .
- *Regeneración hepática a partir de células progenitoras*: cuando la capacidad proliferativa del hepatocito se deteriora (lesión hepática crónica o inflamación), las células progenitoras del hígado (en nichos especializados llamados *conductos de Hering*) contribuyen a la repoblación.

Reparación por depósito de tejido conjuntivo (p. 102)

Pasos en la formación de cicatriz (p. 103; fig. 3-11)

Los macrófagos (la mayoría de tipo M2) desempeñan un papel destacado en la reparación, al eliminar elementos agresores y tejido muerto, proporcionar factores de crecimiento para la proliferación celular, y segregar citoquinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y la síntesis y el

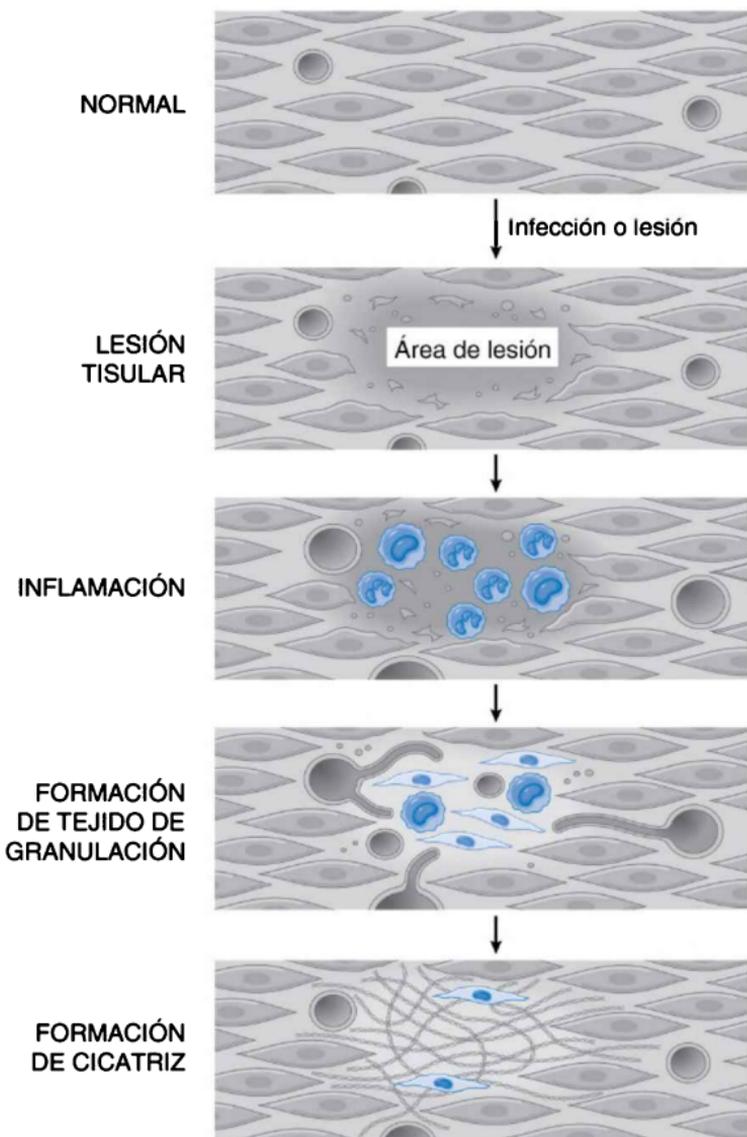


Figura 3-11 Etapas en la reparación mediante formación de cicatriz. La lesión de un tejido, como el muscular (que tiene capacidad de regeneración limitada), induce en primer lugar inflamación, que elimina células muertas y microbios. A continuación se forman el *tejido de granulación* vascularizado y, después, el depósito de MEC para formar la cicatriz.

depósito de tejido conjuntivo. La reparación comienza en las 24 h siguientes a la lesión; a los 3-5 días, el tejido de granulación es evidente.

- La *angiogenia* es la formación de nuevos vasos sanguíneos; estos presentan fugas (responsables del edema en la curación de las heridas), por uniones interendoteliales incompletas y porque el VEGF incrementa la permeabilidad vascular.
- El *tejido de granulación* se forma por migración y proliferación de fibroblastos y por el depósito de tejido conjuntivo laxo, combinado con los nuevos vasos y leucocitos intercalados. La cantidad de tejido de granulación depende del tamaño del defecto tisular creado por la herida y de la intensidad de la inflamación.
- *Remodelación de tejido conjuntivo*. La cantidad de tejido conjuntivo aumenta progresivamente en el tejido de granulación, formando una cicatriz que se puede remodelar con el tiempo.

Angiogenia (p. 104)

La angiogenia, proceso de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes (fig. 3-12), sigue las siguientes pautas:

- Vasodilatación en respuesta a NO y aumento de la permeabilidad en respuesta a VEGF.
- Separación de los pericitos de la pared del vaso y rotura de la membrana basal que permite la aparición de brotes en el vaso.
- Migración de las células endoteliales hacia el área de lesión tisular.
- Proliferación de células endoteliales.
- Remodelación a tubos capilares.
- Atracción de células periendoteliales (pericitos para pequeños capilares y células del músculo liso para vasos más grandes).
- Inhibición de la proliferación y la migración endoteliales, y nuevo depósito de membrana basal.

Señalización en la angiogenia

- El *VEGF* (principalmente VEGF-A) estimula tanto la migración como la proliferación de células endoteliales; los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), sobre todo FGF-2, estimulan la proliferación de células endoteliales y favorecen la migración de macrófagos, células epiteliales y fibroblastos.
- Las *angiopoyetinas 1 y 2* (Ang 1 y Ang 2) inducen maduración estructural de nuevos vasos mediante atracción de pericitos y células de músculo liso, y control del depósito de tejido conjuntivo; la Ang 1 interactúa con un receptor de la tirosina cinasa en las células endoteliales denominado Tie2. El PDGF y el TGF- β también intervienen en el proceso de estabilización.
- La *señalización Notch* regula la aparición de brotes y la ramificación de nuevos vasos, lo cual garantiza el espaciado adecuado para un eficaz aporte de sangre a los tejidos en proceso de curación.
- Las *proteínas de la MEC* participan mediante interacciones con los receptores de integrinas en las células endoteliales y proporcionando soporte mecánico.
- Las *metaloproteinasas de matriz* (MPM) degradan la MEC para permitir la remodelación y la extensión del tubo vascular.

Depósito de tejido conjuntivo (p. 105)

El depósito de tejido conjuntivo se produce por migración y proliferación de fibroblastos, seguido de depósito de MEC. Intervienen, además, los factores PDGF, FGF-2 y TGF- β (sobre todo, a partir de macrófagos M2).

El TGF- β es el más importante: estimula la migración y la proliferación de fibroblastos, aumenta la síntesis de colágeno y fibronectina, y reduce la degradación de MEC a través de la inhibición de la MPM. Los niveles tisulares son regulados por la activación postranscripcional del TGF- β latente, la tasa de secreción de la molécula activa y los factores de la MEC (en particular, integrinas) que favorecen o reducen la actividad de las

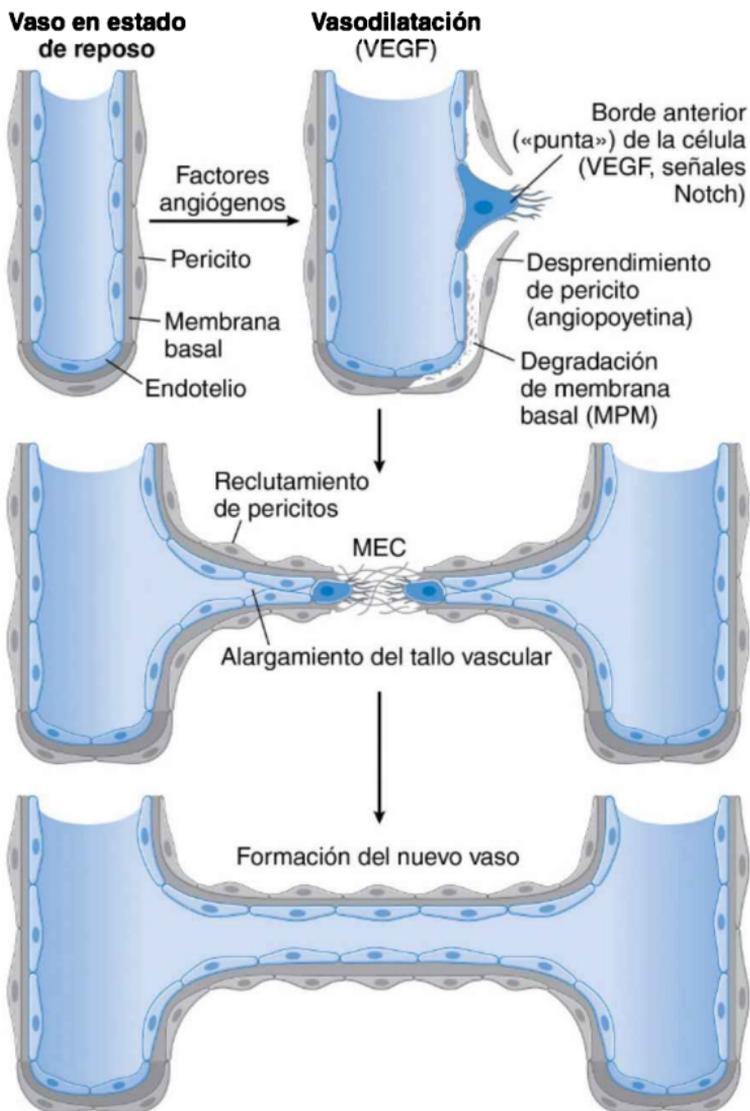


Figura 3-12 Angiogenia. En la reparación de tejidos, la angiogenia se produce, sobre todo, mediante brote de nuevos vasos. Se ilustran los pasos que integran el proceso y las principales señales que intervienen. El vaso recién formado se une a otros vasos (no se muestra) para formar el nuevo lecho vascular.

citocinas. El TGF- β es también una citocina antiinflamatoria que ayuda a poner freno a las respuestas inflamatorias mediante la restricción de la proliferación de linfocitos y la reducción de la activación de leucocitos.

A medida que avanza el proceso de curación, los fibroblastos se tornan progresivamente menos proliferativos y más sintetizadores, aumentando el depósito de MEC (el colágeno es particularmente importante para reforzar la herida). El tejido de granulación se convierte por último en una cicatriz compuesta de fibroblastos en gran medida inactivos, con forma ahusada, colágeno denso y otros componentes de la MEC. Se produce asimismo una progresiva regresión vascular, que induce una cicatriz en gran parte avascular, mientras que algunos fibroblastos (miofibroblastos) desarrollan características adicionales similares a las del músculo liso y contribuyen a la contracción de la cicatriz.

Remodelación del tejido conjuntivo (p. 105)

La remodelación del tejido conjuntivo depende de las MPM, distintas de la catepsina G, la plasmina, la elastasa de neutrófilos y otras serina proteinasas que también pueden degradar la MEC. Las MPM tienen cinc en su sitio activo y entre ellas se incluyen *colagenasas intersticiales* (escinden el colágeno

fibrilar), *gelatinasas* (degradan el colágeno amorfo y la fibronectina) y *estromelisin* (catabolizan numerosos componentes de la MEC, entre ellos proteoglicanos, laminina, fibronectina y colágeno amorfo). Las MPM son producidas por diversos tipos de células, reguladas por factores de crecimiento y citocinas; se generan como precursores inactivos (*cimógenos*) que son activados por proteasas (p. ej., plasmina), probablemente presentes solo en los sitios de lesión. Las MPM son inhibidas por inhibidores tisulares específicos de las metaloproteinasas (ITMP), producidos por la mayoría de las células mesenquimatosas.

Las proteínas *ADAM* (*una desintegrina y metaloproteinasas*) son una familia de enzimas relacionadas con las MPM; se encuentran ancladas a la membrana plasmática, y escinden y liberan dominios extracelulares de citocinas asociadas a células y factores de crecimiento.

Factores que influyen en la reparación tisular (p. 105)

- Estado nutricional.
- Estado metabólico (la diabetes mellitus retrasa la curación).
- Estado circulatorio o idoneidad vascular.
- Hormonas (p. ej., los glucocorticoides pueden impedir el proceso inflamatorio y de reparación).
- Tamaño y localización: los tejidos bien vascularizados se curan más rápidamente; la inflamación en espacios tisulares (p. ej., cavidad peritoneal) genera exudados que pueden *resolverse* u *organizarse*.
- Tipo de tejido: los tejidos lábiles y estables presentan mejor regeneración tisular, mientras que los permanentes solo forman cicatriz.
- Los factores locales que retrasan la curación son infecciones, isquemia, fuerzas mecánicas (p. ej., movimiento o tensión de la herida) y cuerpos extraños.

Ejemplos clínicos seleccionados de reparación de tejidos y fibrosis (p. 106)

Cicatrización de heridas cutáneas (p. 106)

Cicatrización por primera intención (o unión primaria; p. 106)

La cicatrización por primera intención (o unión primaria) se produce cuando la lesión afecta solo a la capa epitelial; la reparación se produce principalmente por regeneración epitelial. En una incisión quirúrgica limpia, no infectada, con aproximación de bordes mediante sutura quirúrgica, hay solo interrupción focal de la membrana basal, con muerte celular relativamente menor:

- Las heridas activan las vías de coagulación; el coágulo (que contiene fibrina, fibronectina y proteínas del complemento) detiene la hemorragia y actúa como estructura de sostén para las células que migran. Al producirse deshidratación, se forma una costra.
- *En las 24 h siguientes*, los neutrófilos llegan al borde de la incisión, liberando enzimas proteolíticas que comienzan a eliminar residuos. En un plazo de 24 a 48 h, las células epiteliales han migrado de ambos bordes y proliferado a lo largo de la dermis, depositando componentes de la membrana basal a medida que avanzan.
- *El día 3*, los neutrófilos han sido sustituidos en gran medida por macrófagos y el tejido de granulación invade progresivamente el espacio de la incisión, siendo las fibras de colágeno evidentes en los bordes de la misma.
- *El día 5*, la neovascularización alcanza su máxima expresión con la migración en curso de los fibroblastos, que producen proteínas de la MEC. La epidermis recupera su grosor normal cuando la diferenciación de las células superficiales da lugar a una arquitectura de epidermis madura con queratinización superficial.
- *Durante la segunda semana*, se producen de forma continuada acumulación de colágeno y proliferación de fibroblastos, aunque disminuyen el infiltrado leucocítico, el edema y la vascularización.

- *La cuarta semana*, la cicatriz está bien formada, con pocas células inflamatorias. Aunque la epidermis es en esencia normal, los anejos dérmicos destruidos en la línea de incisión se pierden definitivamente.

Cicatrización por segunda intención (unión secundaria; p. 107)

La cicatrización por segunda intención (o unión secundaria) tiene lugar cuando la pérdida de tejido es más extensa (p. ej., grandes heridas, abscesos, úlcera y necrosis isquémica [infarto]). La reparación supone una combinación de regeneración y cicatrización. La reacción inflamatoria es más intensa y existe abundante tejido de granulación, con el consiguiente aumento de la acumulación de MEC y formación de una extensa cicatriz, seguida de contracción de la herida por miofibroblastos.

- En heridas que causan déficits extensos de tejido, la inflamación es más intensa, ya que las grandes alteraciones tisulares presentan mayor volumen de residuos necróticos, exudado y fibrina, que han de ser eliminados.
- Se forman cantidades mucho mayores de tejido de granulación.
- La estructura original del tejido de granulación se convierte con el tiempo en una cicatriz pálida, avascular; aunque la epidermis recupera su grosor y arquitectura normales, los anejos dérmicos se pierden definitivamente.
- La contracción suele producirse en heridas de gran superficie. En 6 semanas, extensos defectos cutáneos pueden contraerse hasta llegar a un 5-10% de su tamaño original.

Resistencia de la herida (p. 108)

Las heridas cuidadosamente suturadas presentan en torno al 70% de la resistencia de la piel normal. Tras la retirada de los puntos de sutura al cabo de una semana, la resistencia es de aproximadamente el 10% de la de la piel no herida. La resistencia a la tracción aumenta progresivamente por síntesis de colágeno durante los 2 primeros meses de cicatrización y, a continuación, por modificaciones estructurales de las fibras de colágeno (entrecruzamiento, aumento del tamaño de las fibras). La resistencia de la herida alcanza el 70-80% de la resistencia normal a los 3 meses, aunque en general no mejora sustancialmente más allá de ese punto.

Fibrosis de órganos parenquimatosos (p. 109)

En órganos parenquimatosos, el término fibrosis alude a un depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Aunque los términos *cicatriz* y *fibrosis* se usan indistintamente, este último se utiliza sobre todo para hacer referencia al depósito anómalo de colágeno en el marco de enfermedades crónicas (a menudo inflamatorias). Los mecanismos básicos de la fibrosis son los mismos que los de la formación de cicatriz (dirigido en gran parte por el TGF- β). La fibrosis puede causar importante disfunción del órgano e incluso insuficiencia del mismo (p. ej., cirrosis hepática, esclerosis sistémica [esclerodermia], enfermedades fibrosantes del pulmón [fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis y fibrosis pulmonar inducida por fármacos o radiación], enfermedad renal en fase terminal y pericarditis constrictiva).

Anomalías en la reparación de tejidos (p. 109)

- *Deficiente formación de cicatriz*. Un tejido de granulación o un depósito de colágeno y una remodelación inadecuados pueden conducir a *dehiscencia o ulceración de la herida*.
- *Exceso de reparación*. El exceso de tejido de granulación (*excrecencias carnosas*) da lugar a una prominencia en la piel circundante, impidiendo la reepitelización. La acumulación excesiva de colágeno forma una *cicatriz hipertrófica* elevada; la progresión más allá del área original de la lesión, sin la subsiguiente regresión, se denomina *queloides*.
- *Formación de contracturas*. Aunque la contracción de la herida es una parte normal del proceso de cicatrización, si es exagerada se denomina *contractura* y causa deformidad de la herida (p. ej., producción de deformidades en *garra* de la mano o limitación de la movilidad articular).

4

Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock

Los trastornos del flujo normal de la sangre son las principales causas de morbimortalidad humana (35-40% de las muertes en la sociedad occidental). Entre ellos se encuentran la hemorragia, la coagulación y la *embolia* (migración de coágulos a otros lugares), así como la extravasación de líquido al intersticio (*edema*) y la presión arterial demasiado baja o demasiado alta.

Edema y derrames (p. 113)

El movimiento del agua y de los solutos entre los espacios intravascular e intersticial se equilibra por las fuerzas en oposición de la presión hidrostática vascular y la presión coloidosmótica del plasma. El aumento de la presión capilar o la disminución de la presión coloidosmótica dan lugar a un incremento del líquido intersticial. Si el movimiento neto del agua hacia los tejidos supera al drenaje linfático, se acumulará líquido.

El aumento del líquido intersticial se llama *edema*, mientras que el líquido presente en las diversas cavidades corporales se llama *hidrotórax*, *hidropericardio* o *hidropertoneo*; el último suele denominarse *ascitis*. El edema y los derrames pueden tener causas *inflamatorias* o no inflamatorias y ser localizados (p. ej., secundario a una obstrucción venosa o linfática aislada) o sistémicos (como en la insuficiencia cardíaca); el edema sistémico intenso se llama *anasarca*.

La tabla 4-1 agrupa ampliamente en exudados *no inflamatorios* (*trasudados* pobres en proteínas) e *inflamatorios* (*exudados* ricos en proteínas; v. capítulo 3).

Causas de edema no inflamatorio:

- El *aumento de la presión hidrostática* fuerza la salida de líquido de los vasos. Esto se debe principalmente al retorno venoso alterado; este puede ser regional (p. ej., debido a una trombosis venosa profunda [TVP] en una extremidad) o sistémico (lo más habitual en el ámbito de una *insuficiencia cardíaca congestiva* [ICC; v. capítulo 12], en la que la función reducida del lado derecho del corazón lleva a la acumulación de sangre venosa).
- La *reducción de la presión osmótica del plasma* (p. 114) se produce con la pérdida de albúmina (p. ej., debido a una proteinuria en el *síndrome nefrótico*; v. capítulo 20) o la reducción de la síntesis de albúmina (p. ej., debido a cirrosis [v. capítulo 18] o malnutrición proteínica). La reducción de la presión osmótica lleva a un movimiento neto de líquido hacia el intersticio con una contracción del volumen plasmático. El menor volumen plasmático conduce a una disminución de la perfusión renal y a la producción resultante de renina (y los efectos producidos a continuación sobre la angiotensina y la aldosterona), pero la posterior retención de sal y agua no puede corregir el volumen de plasma debido al déficit de proteínas subyacente.
- *Retención de sodio y agua* (p. 114). La retención primaria de sal, con la retención obligada asociada de agua, causa un aumento de la presión hidrostática y una reducción de la osmótica. La retención de sodio puede

TABLA 4-1 Grupos fisiopatológicos del edema

Aumento de la presión hidrostática

Alteraciones del retorno venoso

Insuficiencia cardíaca congestiva

Pericarditis constrictiva

Ascitis (cirrosis hepática)

Obstrucción o compresión venosa

Trombosis

Presión externa (p. ej., masa)

Inactividad en la extremidad inferior con posición declive prolongada

Dilatación arteriolar

Calor

Desregulación neurohumoral

Reducción de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)

Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)

Cirrosis hepática (ascitis)

Malnutrición

Gastroenteropatía con pérdida de proteínas

Obstrucción linfática

Inflamatoria

Neoplásica

Posquirúrgica

Posradiación

Retención de sodio

Excesiva ingesta de sal con insuficiencia renal

Aumento de la reabsorción tubular de sodio

Hipoperfusión renal

Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona

Inflamación

Inflamación aguda

Inflamación crónica

Angiogenia

Modificado de Leaf A, Cotran RS: *Renal pathophysiology*, 3rd ed. New York, 1985, Oxford University Press, p. 146. Reproducido con autorización de Oxford Press, Inc.

aparecer en cualquier disfunción renal (v. capítulo 20). La retención primaria de agua puede darse con la liberación de hormona antidiurética (ADH), debida a un aumento de la osmolaridad plasmática o a una disminución del volumen de plasma o de manera inadecuada en el contexto de neoplasias malignas o trastornos pulmonares o hipofisarios.

- La *obstrucción linfática* (p. 114) bloquea la eliminación del líquido intersticial. La obstrucción suele estar localizada y se relaciona con la inflamación o procesos neoplásicos.

Morfología (p. 115)

El edema se aprecia mejor a simple vista; microscópicamente solo se observa una hinchazón celular sutil y una separación de la matriz extracelular (MEC).

- El *edema subcutáneo* puede ser difuso o aparecer allí donde las presiones hidrostáticas son mayores (p. ej., influenciada por la gravedad, lo que se llama *edema en zonas en declive* [las piernas cuando se está de pie, el sacro cuando se está tumbado]). La presión del dedo sobre un edema subcutáneo importante suele dejar una huella que se llama *edema con fovea*.
- El edema debido a la hipoproteinemia es generalmente más intenso y difuso; es más evidente en el tejido conjuntivo laxo (p. ej., párpados, lo que produce *edema periorbitario*).

- El *edema pulmonar* puede dar lugar a pulmones que tienen de dos a tres veces su peso normal; las secciones revelan una mezcla espumosa y teñida de sangre de aire, líquido del edema y eritrocitos.
- El *edema encefálico* puede localizarse en los lugares de lesión (p. ej., absceso o neoplasia) o puede ser generalizado (p. ej., encefalitis, crisis hipertensivas u obstrucción del flujo venoso). Cuando es generalizado, el encéfalo se hincha con un estrechamiento de los surcos y una distensión de las circunvoluciones que se aplastan contra el cráneo.

Características clínicas (p. 115)

- El edema subcutáneo puede retrasar la curación de las heridas o la eliminación de infecciones.
- El edema pulmonar impide el intercambio gaseoso y aumenta el riesgo de infección.
- El edema encefálico dentro del espacio confinado del cráneo puede impedir el flujo cerebral de sangre o causar *hernias*, lo que pone en peligro centros bulbares críticos.

Hiperemia y congestión (p. 115)

Ambos términos significan aumento del volumen de sangre en un lugar en particular.

- La *hiperemia* es un *proceso activo* debido a un aumento de la llegada de sangre por una dilatación arteriolar (p. ej., en el músculo esquelético durante el ejercicio o en los lugares de inflamación). Los tejidos están rojos (*eritema*) debido a la ingurgitación con sangre oxigenada.
- La *congestión* es un *proceso pasivo* causado por una alteración del flujo que sale de un tejido; puede ser sistémica (p. ej., ICC) o local (p. ej., obstrucción venosa aislada). Los tejidos son rojo azulados (*cianosis*) a medida que el empeoramiento de la congestión lleva a una acumulación de desoxihemoglobina.
- La estasis de larga evolución de sangre desoxigenada puede dar lugar a una hipoxia lo suficientemente intensa como para causar una lesión tisular isquémica y fibrosis.

Morfología (p. 116)

En la *congestión aguda*, los vasos están distendidos y los órganos muestran hiperemia; la congestión del lecho capilar se asocia también con frecuencia a edema intersticial. En la *congestión crónica*, la rotura capilar puede causar una hemorragia focal; la rotura posterior del eritrocito da lugar a macrófagos cargados de hemosiderina. También puede haber atrofia o muerte de la célula parenquimatosa (con fibrosis). A simple vista, los tejidos aparecen marrones, contracturados y fibróticos. Suelen afectarse los pulmones y el hígado.

- En los *pulmones*, la ingurgitación capilar se asocia a un edema intersticial y a trasudados en los espacios de aire. Las manifestaciones crónicas son los macrófagos cargados de hemosiderina (*células de insuficiencia cardíaca*) y los tabiques fibrosos.
- En el *hígado*, la congestión aguda se manifiesta como una distensión venosa central y sinusoidal, en ocasiones, con una degeneración central del hepatocito. En la congestión crónica, las regiones centrales de los lobulillos hepáticos tienen un color rojizo y amarronado, y están levemente deprimidas (pérdida de células) respecto al hígado marrón adyacente sin congestionar (llamado *hígado en nuez moscada*). Microscópicamente, se observa una *necrosis centrolobulillar* con pérdida de hepatocitos y hemorragia, incluidos macrófagos cargados de hemosiderina. Dado que la zona centrolobulillar está en el extremo distal del aporte hepático de sangre, está más sujeto a necrosis cuando se ve reducida la perfusión hepática.

Hemostasia, trastornos hemorrágicos y trombosis (p. 116)

La hemostasia es el proceso a través del cual se forman coágulos en los focos de lesión vascular traumática, para evitar o limitar el alcance de la hemorragia. En estados hemorrágicos, los mecanismos hemostáticos son inadecuados para impedir el sangrado anómalo. A la inversa, en estados trombóticos, la formación de coágulos sanguíneos se produce en vasos intactos o en el corazón. En ciertos casos, la separación de la hemorragia y la trombosis no está clara; así, la activación generalizada de la coagulación puede, paradójicamente, inducir hemorragia por consumo de factores de coagulación (coagulación intravascular diseminada [CID]).

Hemostasia (p. 116)

Tras la lesión hay una respuesta hemostática característica (fig. 4-1):

- Vasoconstricción arteriolar neurogénea refleja transitoria potenciada por la endotelina (un potente vasoconstrictor de origen endotelial).
- Adherencia y activación plaquetarias (es decir, cambio de forma y liberación de gránulos secretorios) por la unión a la MEC subendotelial expuesta. Los productos secretados reclutan otras plaquetas para formar un tapón hemostático temporal (hemostasia primaria).
- Activación de la cascada de la coagulación por liberación de factor tisular (también conocido como tromboplastina o factor III), un factor procoagulante lipoproteínico unido a la membrana sintetizado por el endotelio. La coagulación culmina en la generación de trombina y en la conversión del fibrinógeno circulante en fibrina insoluble (v. más adelante). La trombina también induce un reclutamiento adicional de plaquetas y la liberación de gránulos. La fibrina polimerizada y los agregados de plaqueta forman un tapón sólido y permanente (hemostasia secundaria).
- La activación de mecanismos contrarreguladores (p. ej., activador del plasminógeno tisular [t-PA]) restringe el tapón hemostático a la zona de la lesión.
- Los componentes individuales de la respuesta hemostática se describen a continuación.

Plaquetas (p. 117)

Tras la lesión vascular, las plaquetas se encuentran con constituyentes de la MEC (colágeno, proteoglicanos, fibronectina y otras glucoproteínas [Gp] de adhesión), que están normalmente secuestradas por debajo de un endotelio intacto. Después, las plaquetas se *activan*, lo que implica la adhesión y el cambio de forma, la secreción (reacción de liberación) y la agregación.

- La *adhesión plaquetaria a la MEC* está mediada por el factor de von Willebrand (vWF), que actúa como un puente entre los receptores plaquetarios (sobre todo GpIb) y el colágeno expuesto. Los déficits genéticos de vWF (*enfermedad de von Willebrand*) o GpIb (*síndrome de Bernard-Soulier*) producen trastornos hemorrágicos.
- *Las plaquetas cambian de forma*; pasan de ser discos a ser ovoides espiculares, con significativo aumento de su superficie. Ello va acompañado de cambios en el receptor GpIIb/IIIa que incrementan la afinidad por el fibrinógeno, así como por translocación de *complejos fosfolipídicos con carga negativa* a la superficie plaquetaria, conformando un *locus* para interacción del calcio y factores de coagulación en la *cascada de coagulación*.
- La *secreción de gránulos plaquetarios (reacción de liberación)* ocurre poco después de la adhesión. Los *gránulos α* expresan moléculas de selectina P de adhesión y contienen factores de coagulación y de crecimiento; los *cuerpos densos* o *gránulos δ* contienen nucleótidos de adenosina (p. ej., difosfato de adenosina [ADP]), calcio y aminos vasoactivas (p. ej., histamina). El ADP es un potente mediador de la *agregación plaquetaria (reclutamiento)* y el calcio es importante para la cascada de la coagulación.

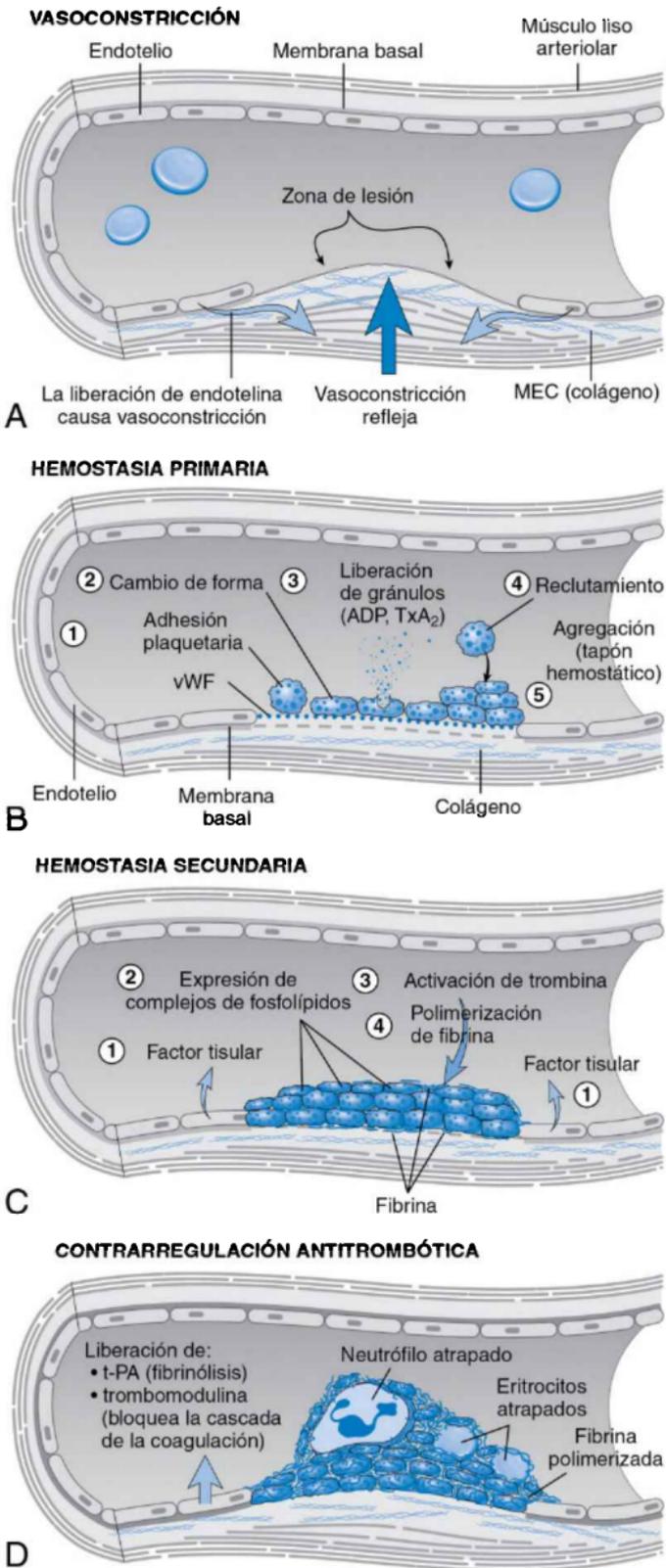


Figura 4-1 Representación esquemática de la hemostasia normal. A. La lesión vascular desencadena una vasoconstricción transitoria debido a factores neurohumorales locales. B. Las plaquetas se adhieren a la MEC expuesta a través del vWF y se activan, con lo que sufren un cambio de forma y liberan sus gránulos; el ADP y el TxA₂ liberados llevan a una mayor agregación plaquetaria hasta formar el tapón hemostático primario. C. La activación local de la cascada de la coagulación (en la que participan el factor tisular y los fosfolípidos plaquetarios) da lugar a la polimerización de la fibrina, lo que «cemento» las plaquetas en un tapón hemostático secundario definitivo. D. Los mecanismos contrarreguladores (p. ej., liberación del t-PA y trombosmodulina) limitan el proceso hemostático a la zona de lesión.

- La *agregación plaquetaria* (plaquetas que se adhieren a otras plaquetas) está favorecida por el ADP y el tromboxano A₂ (TxA₂).
- La activación del ADP cambia la conformación del receptor plaquetario GpIIb/IIIa para permitir la unión del fibrinógeno; este se une a múltiples plaquetas, con lo que forma agregados grandes (los déficits de GpIIb/IIIa dan lugar al trastorno hemorrágico de la *trombastenia de Glanzmann*).
- El TxA₂ plaquetario activa la agregación plaquetaria y es un potente vasoconstrictor (recuerde que la prostaciclina [PGI₂] derivada de la célula endotelial [CE] inhibe la agregación plaquetaria y es un potente vasodilatador).
- Los eritrocitos y los leucocitos también se agregan en los tapones hemostáticos; los leucocitos se adhieren a las plaquetas a través de la selectina P y contribuyen a la respuesta inflamatoria que acompaña a la trombosis.

Cascada de la coagulación (p. 118)

La cascada consiste esencialmente en una conversión secuencial de proenzimas en enzimas activadas, que culmina en generación de *fibrina* insoluble a partir de *fibrinógeno* plasmático soluble. La coagulación se ha dividido tradicionalmente en las vías *extrínseca* e *intrínseca*, distinción basada en mediciones de laboratorio de la coagulación (fig. 4-2). Aunque diferentes factores inducen formación de coágulos *in vivo* e *in vitro*, en este contexto son aplicables los mismos principios.

Cada paso de la cascada consta de los siguientes elementos:

- *Enzima* (factor de coagulación activado).
- *Sustrato* (forma proenzimática inactiva de un factor de coagulación).
- *Cofactor* (acelerador de la reacción).

Los tres se unen en la superficie fosfolípídica plaquetaria, de carga negativa. El ensamblaje de los diversos complejos también requiere calcio, que se une a residuos de ácido glutámico γ -carboxilado en los factores II, VII, IX y X. La coagulación tiende a mantenerse en las localizaciones de ensamblaje (p. ej., superficies de plaquetas o endotelio activados).

Las variables medidas *in vitro* comprenden las siguientes:

- El *tiempo de protrombina (TP)*, medido tras adición de factor tisular, fosfolípidos y calcio, estudia la función de las proteínas en la vía extrínseca (VII, X, II, V y fibrinógeno).
- El *tiempo de tromboplastina parcial (TTP)*, medido tras la adición de partículas de carga negativa (p. ej., de polvo de vidrio), valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno).

In vivo, los complejos factor VIIa/factor tisular son importantes activadores del IX, y los complejos factor IXa/factor VIIIa son los principales activadores del factor X (v. fig. 4-2, B).

Además de catalizar la escisión del fibrinógeno a fibrina, la trombina ejerce numerosos efectos sobre la pared vascular local (favoreciendo la *anticoagulación*; v. más adelante) y la activación de plaquetas y células inflamatorias. Estos efectos son mediados por *receptores activados por proteasas (PAR)*, proteínas siete-transmembrana.

Factores que limitan la coagulación (p. 120)

Una vez activada, la coagulación debe limitarse a los lugares de lesión vascular, para evitar la coagulación en todo el árbol vascular:

- La activación de factores solo se registra en lugares en los que se exponen fosfolípidos. Además, los factores de coagulación activados se diluyen por el flujo, siendo eliminados por el hígado y los macrófagos tisulares.
- Las actividades contrarreguladoras endoteliales son muy importantes (v. más adelante).
- La activación de la cascada de coagulación también induce una *cascada fibrinolítica* (fig. 4-3). La *plasmina* es generada a partir de plasminógeno inactivo por la actividad del factor XIIa o el t-PA. La plasmina escinde la fibrina e interfiere con su polimerización. La proteólisis de la plasmina también es regulada por inhibidores de la plasmina α_2 , que se unen a la plasmina inhibiendo su actividad. Las concentraciones altas de productos de degradación del fibrinógeno (también llamados *productos de degradación de*

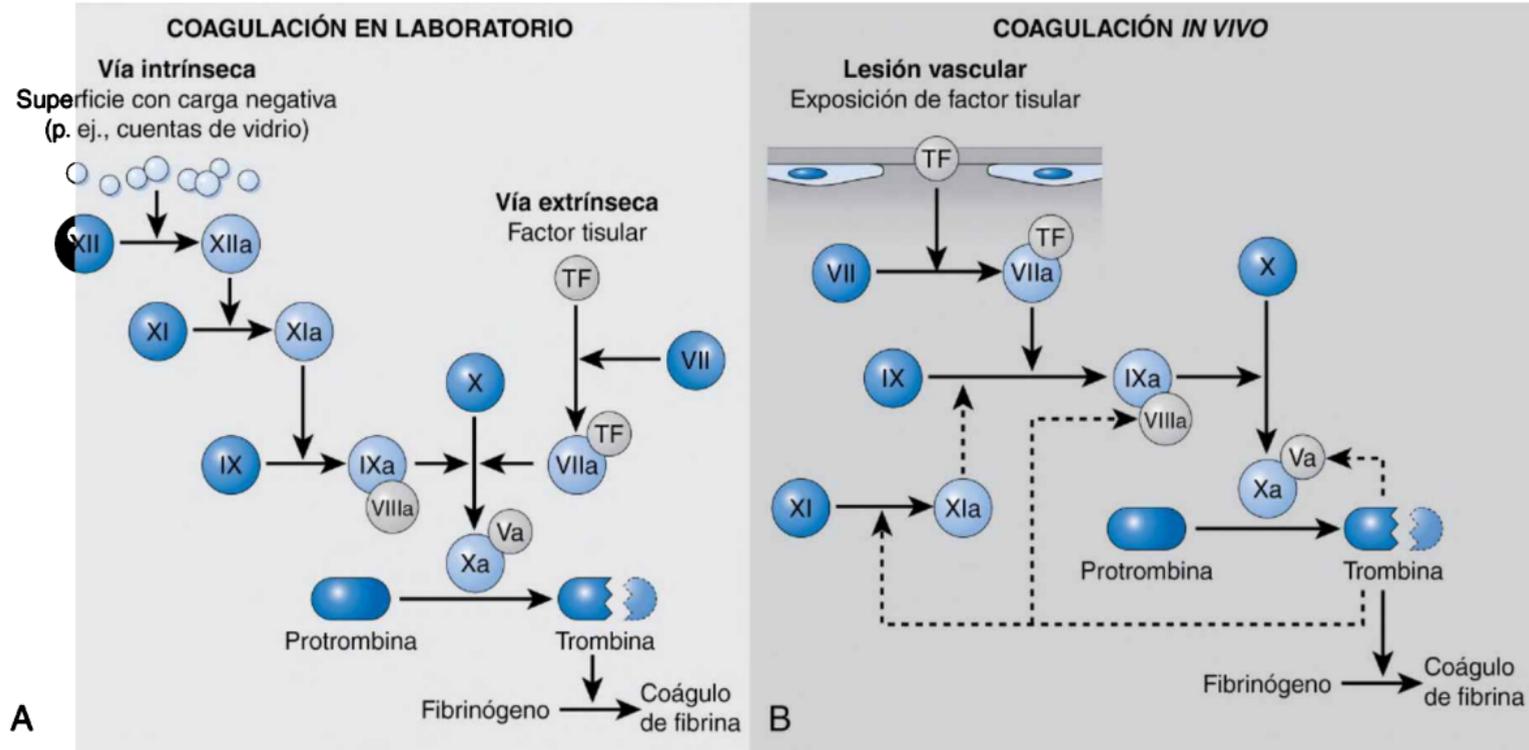


Figura 4-2 Cascada de coagulación en el laboratorio y en el organismo vivo. **A.** En el laboratorio, la coagulación se inicia añadiendo fosfolípidos, calcio y una sustancia cargada negativamente, como cuentas de vidrio (*vía intrínseca*) o una fuente de factor tisular (*vía extrínseca*). **B.** En el organismo vivo, el factor tisular es el principal iniciador de la coagulación, amplificada por bucles de retroalimentación en los que participa la trombina (*líneas discontinuas*). Los polipéptidos marcados en azul oscuro son factores inactivos, los marcados en azul claro son factores activos, mientras que los consignados en gris corresponden a cofactores. Los factores activos se indican con una "a" minúscula.

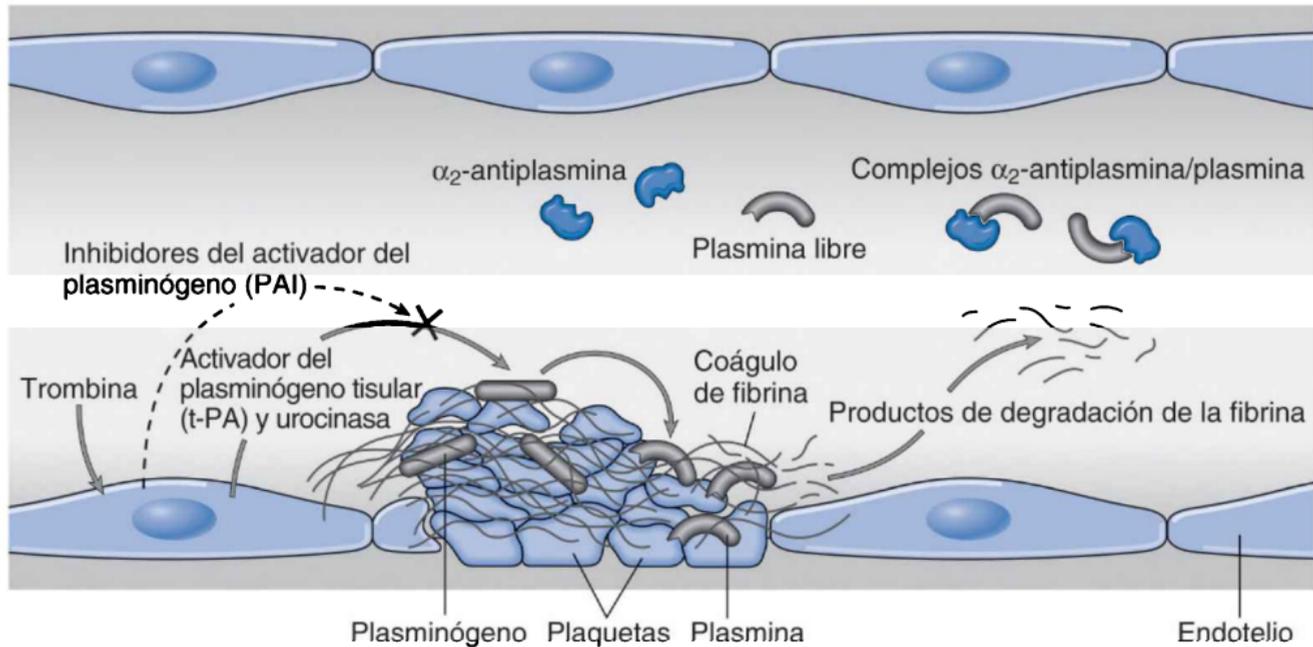


Figura 4-3 Sistema fibrinolítico, con varios activadores e inhibidores del plasminógeno.

la fibrina), incluidos los dímeros D (derivados de la proteólisis de la fibrina entrecruzada), son buenos biomarcadores de la trombosis.

Endotelio (p. 121)

Las CE, que regulan varios aspectos, con frecuencia opuestos, de la hemostasia, exhiben normalmente propiedades antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticas (fig. 4-4). Sin embargo, tras la lesión o activación, presentan una función procoagulante. El equilibrio entre actividades antitrombóticas y pro-trombóticas de las CE determina si se forma, propaga o disuelve el trombo.

- **Efectos inhibidores de las plaquetas** (p. 121)
 - El endotelio intacto bloquea el acceso de las plaquetas a la matriz subendotelial trombógena.
 - La PGI_2 y el óxido nítrico (NO) inhiben la unión plaquetaria.
 - La adenosina difosfatasa degrada el ADP, inductor de agregación plaquetaria.
- **Efectos anticoagulantes** (p. 121)
 - La trombomodulina asociada a la membrana convierte la trombina en proteína anticoagulante.
 - El complejo proteína C/proteína S activado inhibe fuertemente los factores Va y VIIIa.
 - Las moléculas de superficie similares a la heparina facilitan la inactivación de la trombina por la antitrombina III plasmática.
 - El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) bloquea los complejos factor tisular/factor VIIa.
- **Efectos fibrinolíticos** (p. 121)
 - El t-PA escinde el plasminógeno para formar plasmina que, a su vez, degrada la fibrina.

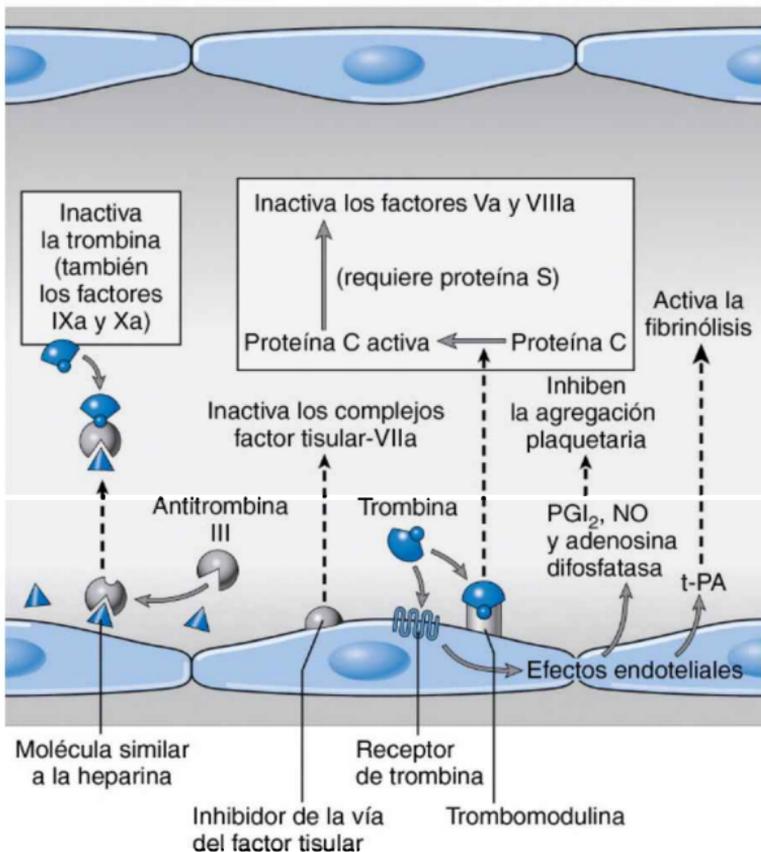


Figura 4-4 Actividades anticoagulantes del endotelio normal. NO, óxido nítrico; PGI_2 , prostaciclina; t-PA, activador del plasminógeno tisular. El receptor de trombina también se denomina receptor activado por proteasa (PAR).

Trastornos hemorrágicos (p. 121)

La *hemorragia* se debe a trastornos en paredes vasculares, plaquetas o factores de coagulación. Puede ser masiva (debido a rotura de un vaso grande por traumatismo o erosión neoplásica) o capilar, en un contexto de congestión crónica por defectos sutiles de la coagulación, manifestados solo tras factores de estrés fisiológico (p. ej., embarazo). Las etiologías más comunes de la tendencia a sufrir hemorragias son los trastornos hereditarios del vWF (v. capítulo 14), el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y la insuficiencia renal (uremia).

- Las *alteraciones de la hemostasia primaria* (p. 121) son habitualmente debidas a recuentos plaquetarios bajos (*trombocitopenia*), función plaquetaria anómala o enfermedad de von Willebrand. Se manifiestan como pequeñas *hemorragias petequiales*, de 1-2 mm, o como *púrpura*, con dimensiones algo mayores en piel, membranas mucosas o superficies serosas.
- Las *alteraciones de la hemostasia secundaria* (p. 122) comprenden anomalías de los factores de coagulación y suelen presentarse con hemorragias articulares (*hemartrosis*) o de partes blandas.
- Las *alteraciones generalizadas con afectación de vasos pequeños* (p. 122) se manifiestan como *equimosis (cardenales)* que miden más de 1-2 cm. Una cantidad suficientemente grande de sangre extravasada genera una masa palpable (*hematoma*). Las equimosis sistemáticas y la púrpura palpable son en ocasiones secundarias a vasculitis o fragilidad vascular aumentada (p. ej., por escorbuto o depósito de amiloide).

La relevancia clínica de la hemorragia depende del volumen y de la velocidad de la pérdida de sangre. La pérdida rápida de menos del 20% o las pérdidas lentas de cantidades incluso mayores suelen tener escasa repercusión. Las pérdidas superiores inducen shock hemorrágico (hipovolémico). La localización también es importante. Por ejemplo, una hemorragia intrascapular en tejidos subcutáneos puede ser mortal cuando se localiza en el encéfalo. La pérdida continua de sangre (p. ej., úlcera péptica o hemorragia menstrual) puede inducir anemia ferropénica.

Trombosis (p. 122)

La *trombosis* es una activación inadecuada de la coagulación de la sangre en vasos sin dañar o la oclusión trombótica de un vaso después de una lesión relativamente leve. Hay tres influencias básicas en la formación de un trombo, lo que se llama *tríada de Virchow*:

1. La *lesión endotelial* (p. 122) es dominante y puede causar de forma independiente trombosis (p. ej., endocarditis o placa aterosclerótica ulcerada). La lesión puede deberse a estreses hemodinámicos (p. ej., hipertensión o flujo turbulento), endotoxina, radiación o elementos nocivos (homocistinuria, hipercolesterolemia o consumo de tabaco). La trombosis se debe a la exposición de la MEC subendotelial, al aumento de la adhesión plaquetaria o a la producción elevada de procoagulantes (factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno [PAI]), o a una reducción de la actividad anticoagulante (PGI₂, trombomodulina, t-PA).
2. *Alteraciones del flujo sanguíneo normal* (p. 123). El flujo normal de sangre es *laminar* (es decir, los elementos celulares fluyen por el centro en la luz del vaso, separados del endotelio por una zona de plasma). La estasis y la turbulencia (la última forma corrientes en forma de remolinos con bolsas locales de estasis):
 - Rompen el flujo laminar y ponen las plaquetas en contacto con el endotelio.
 - Impiden la dilución de los factores de la coagulación activados por la sangre que fluye.
 - Retrasan la entrada de inhibidores de la coagulación.
 - Promueven la activación de la CE.

La estasis causa trombosis en la circulación venosa, las cámaras cardíacas y los aneurismas arteriales; la turbulencia provoca trombosis en la circulación arterial, así como en la lesión endotelial. Los síndromes

con hiperviscosidad (p. ej., policitemia) o eritrocitos deformados (p. ej., drepanocitosis) dan lugar a estasis en vasos pequeños y también predisponen a la trombosis.

3. La *hipercoagulabilidad* (p. 123) se define, de forma aproximada, como cualquier alteración de las vías de la coagulación que predispone a la trombosis. Contribuye con menor frecuencia a la trombosis, pero es fundamental en ciertos trastornos (tabla 4-2).
- Estados de hipercoagulabilidad hereditarios:
 - Las mutaciones del gen del factor V son las más frecuentes; del 2 al 15% de los sujetos de raza blanca (y el 60% de aquellos con trombosis venosa profunda recurrente) son portadores de la también conocida como mutación de Leiden, lo que hace al factor V resistente a la inactivación por la proteína C.
 - Un cambio aislado en un nucleótido (G20210A) en la región 3' no traducida del gen de la protrombina (presente en el 1-2% de la población) induce concentraciones de protrombina altas y triplica el riesgo de trombosis venosa.
 - Los déficits de antitrombina III o de proteínas C o S también suelen presentarse con trombosis venosa y tromboembolia recurrente.
 - Estados de hipercoagulabilidad adquiridos:
 - Los anticonceptivos orales o el estado hiperestrogénico del embarazo pueden causar hipercoagulabilidad por un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y una menor síntesis de antitrombina III.
 - Ciertas neoplasias malignas pueden liberar productos procoagulantes.

TABLA 4-2 Estados de hipercoagulabilidad

Primarios (genéticos)

Frecuentes

Mutación del factor V (sustitución de Arg por Glu en el residuo de aminoácido 506 que provoca resistencia a la proteína C activada; factor V de Leiden)

Mutación de la protrombina (variante de secuencia no codificante G20210A que causa un aumento de la concentración de protrombina)

Aumento de las concentraciones de factores VIII, IX, XI o fibrinógeno (herencia desconocida)

Infrecuentes

Deficiencia de antitrombina III

Deficiencia de proteína C

Deficiencia de proteína S

Excepcionales

Defectos de la fibrinólisis

Homocistinuria homocigótica (deficiencia de cistationina β-sintetasa)

Secundarios (adquiridos)

Alto riesgo de trombosis

Reposo en cama o inmovilización prolongados

Infarto de miocardio

Fibrilación auricular

Lesiones tisulares (cirugía, fracturas, quemaduras)

Cáncer

Válvulas cardíacas protésicas

Coagulación intravascular diseminada

Trombocitopenia inducida por heparina

Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos

Menor riesgo de trombosis

Miocardiopatía

Síndrome nefrótico

Estados hiperestrogénicos (gestación y posparto)

Uso de anticonceptivos orales

Drepanocitosis

Tabaquismo

- El *síndrome de trombocitopenia inducida por heparina* (p. 124) se produce cuando los productos con heparina inducen anticuerpos circulantes que activan las plaquetas y dañan las CE.
- El *síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos* (p. 124) ocurre en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos aniónicos; estos activan plaquetas e interfieren en la actividad de la proteína C.

Morfología (p. 125)

- Los trombos venosos suelen aparecer de forma característica en lugares de estasis y son *oclusivos*.
- Los trombos arteriales o cardíacos suelen comenzar en los lugares de lesión endotelial (p. ej., placa aterosclerótica, endocarditis) o turbulencia (bifurcación vascular).
 - Los trombos aórticos o cardíacos *no* suelen ser *oclusivos* (*parietales*) debido al flujo rápido y de volumen alto en esos sitios.
 - Los trombos de arterias más pequeñas pueden ser *oclusivos*.
- Los trombos suelen unirse con fuerza a la zona en que se originaron y habitualmente *se propagan hacia el corazón*. De este modo, los trombos arteriales crecen de forma retrógrada desde el punto de inserción, mientras que los venosos se alargan en la dirección del flujo de sangre. La cola que se propaga puede no estar bien unida y fragmentarse para generar un *émbolo*.
- Los *trombos arteriales y parietales cardíacos* tienen laminaciones macroscópicas y microscópicas (*líneas de Zahn*) producidas por capas pálidas de plaquetas y fibrina que alternan con otras más oscuras ricas en eritrocitos.
- Los *trombos venosos (flebotrombosis)* suelen darse en ambientes relativamente estáticos, lo que da lugar a un molde bastante uniforme que contiene abundantes eritrocitos entre hebras de fibrina escasas (*trombos rojos o de estasis*). La flebotrombosis afecta con mayor frecuencia a las venas de las extremidades inferiores (> 90% de los casos).
- *Trombosis valvular*:
 - *Endocarditis infecciosa*: microorganismos procedentes de masas tromboticas grandes e infectadas (*vegetaciones*) con lesión valvular asociada e infección sistémica.
 - *Endocarditis trombotica no bacteriana*: aparecen vegetaciones estériles *no* infectadas en estados hipercoagulables, habitualmente sin daño valvular.
 - *Endocarditis verrugosa (Libman-Sacks)* (vegetaciones estériles): ocurre en el lupus eritematoso sistémico debido al depósito de inmunocomplejos; la inflamación puede provocar cicatrices valvulares.

Evolución del trombo (p. 125)

Si un paciente sobrevive a los efectos inmediatos de un trombo, se produce cierta combinación de lo siguiente:

- Propagación.
- Embolia: los trombos se desprenden y viajan a otros lugares.
- Disolución por actividad fibrinolítica.
- Organización y recanalización: llegada de CE, células musculares lisas, células y fibroblastos para crear conductos vasculares o incorporar el trombo a la pared vascular.
- Es raro que la siembra microbiana de un trombo lleve a un aneurisma micótico.

Características clínicas (p. 126)

Los trombos son significativos porque: 1) *pueden obstruir los vasos*, y 2) *pueden embolizar*; su importancia relativa depende del lugar. De este modo, aunque los trombos venosos pueden causar congestión distal y edema, la embolia tiene mayor relevancia clínica (p. ej., de la vena profunda de la pierna a pulmón). Al contrario, aunque los trombos arteriales pueden embolizar, la obstrucción vascular (p. ej., la que causa infartos de miocardio o cerebrales) es mucho más importante.

Trombosis venosa (flebotrombosis)

La trombosis venosa es más frecuente en las venas profundas o superficiales de las piernas.

- Los trombos superficiales aparecen en venas safenas varicosas, lo que produce congestión y dolor local, aunque es raro que embolicen. El edema local y la alteración del drenaje venoso predisponen a las infecciones cutáneas y a las *úlceras varicosas*.
- Los *trombos profundos* en las venas de mayor tamaño situadas por encima de la rodilla (p. ej., venas poplíteas, femorales e ilíacas) pueden dar lugar a dolor y edema, así como a un mayor riesgo de embolia. La obstrucción venosa suele compensarse mediante un flujo colateral y las trombosis venosas profundas son asintomáticas en *aproximadamente el 50% de los pacientes*; se reconocen solo después de la embolia.
- La TVP ocurre en múltiples situaciones clínicas:
 - Edad avanzada, reposo en cama o inmovilización, lo que disminuye la acción de ordeño de los músculos en la región inferior de la pierna y reduce el retorno venoso.
 - ICC.
 - Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas y las quemaduras reducen la actividad física, dañan los vasos, liberan sustancias procoagulantes de los tejidos y reducen el t-PA.
 - Las fases puerperal y posterior al parto se asocian a una embolia de líquido amniótico (v. más adelante) y a hipercoagulabilidad.
 - Liberación de procoagulantes asociada a tumores (*tromboflebitis migratoria* o *síndrome de Trousseau*).

Trombosis arteriales y cardíacas

La *ateroesclerosis* es la principal causa de trombos arteriales debidos a un flujo anómalo y a un daño endotelial. El *infarto de miocardio* con discinesia y lesión endocárdica puede causar trombos parietales. La *enfermedad valvular reumática* que da lugar a una cicatrización y estenosis de la válvula mitral, con dilatación auricular izquierda, predispone a la formación de trombos auriculares; la fibrilación auricular concurrente aumenta la estasis sanguínea y la tendencia a la trombosis. Los trombos parietales cardíacos y aórticos pueden embolizar en la periferia; el encéfalo, los riñones y el bazo son los principales objetivos.

Coagulación intravascular diseminada (p. 127)

La coagulación intravascular diseminada (CID) se refleja en microtrombos generalizados de fibrina en la microcirculación. Se debe a trastornos que van desde complicaciones obstétricas a una neoplasia maligna avanzada. La CID no es una enfermedad primaria sino una complicación de cualquier activación difusa de la trombina. Los microtrombos pueden causar una insuficiencia circulatoria difusa, en particular en el encéfalo, los pulmones, el corazón y los riñones; además, hay un consumo concurrente de plaquetas y factores de la coagulación (*coagulopatía de consumo*) con activación de la vía fibrinolítica, lo que conduce a una hemorragia incontrolable. La CID se expone con mayor detalle en el capítulo 14.

Embolia (p. 127)

Embolia se refiere a cualquier masa intravascular sólida, líquida o gaseosa transportada por el flujo de sangre a una zona alejada de su origen. La mayoría de las embolias (el 99%) surgen de trombos, de ahí el término *tromboembolia*. Las formas raras son las gotas de grasa, las burbujas de gas, los restos ateroscleróticos (*ateroembolia*), los fragmentos tumorales, la médula ósea o los cuerpos extraños (p. ej., balas). Los émbolos se alojan en vasos demasiado pequeños para permitir que pase nada más, lo que da lugar a una oclusión vascular parcial o completa y una necrosis isquémica (*infarto*).

Embolia de pulmón (p. 127)

La embolia pulmonar (EP) ocurre en el 0,2 al 0,4% de los pacientes hospitalizados y causa alrededor de 100.000 muertes al año en EE. UU. Más del 95% de las EP se originan en una TVP, aunque las TVP son dos o tres veces más frecuentes que las EP. La EP puede ocluir la arteria pulmonar principal, quedarse atrapada a lo largo de la bifurcación (*émbolo en silla de montar*) o pasar a arteriolas de menor tamaño. Puede haber múltiples émbolos, tanto secuenciales como una diseminación de pequeños émbolos procedentes de una sola masa grande; en general, *una EP sitúa al paciente en riesgo de sufrir más*. Los émbolos raramente pasan a través de defectos auriculares o ventriculares a la circulación sistémica (*embolia paradójica*).

- La mayoría de las EP (60-80%) son pequeñas y asintomáticas. Finalmente, se organizan y se incorporan a la pared vascular o dejan una *membrana* fibrosa precaria en forma de puente.
- La muerte súbita, la insuficiencia cardíaca derecha (*cardiopatía pulmonar*) o el colapso cardiovascular se produce cuando el 60% o más de la circulación pulmonar se halla obstruida con émbolos.
- La EP en las arterias de mediano calibre puede causar una hemorragia pulmonar pero no un infarto pulmonar, habitualmente por el flujo arterial bronquial colateral; sin embargo, en la insuficiencia cardíaca izquierda (y con la menor circulación bronquial) pueden producirse infartos.
- La EP en las arteriolas pequeñas terminales suele causar hemorragia o infarto.
- Los émbolos múltiples pueden causar con el tiempo hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha.

Tromboembolia sistémica (p. 127)

Tromboembolia sistémica se refiere a émbolos en la circulación arterial. Alrededor del 80% surgen de trombos parietales intracardiácos; dos tercios son secundarios a infartos de la pared del ventrículo izquierdo y el 25% surgen en el contexto de una aurícula izquierda dilatada y con fibrilación. Los émbolos sistémicos pueden originarse también en aneurismas aórticos, trombos en placas ateroscleróticas ulceradas o vegetaciones valvulares y raramente de *émbolos paradójicos* (émbolos venosos que atraviesan un defecto del tabique auricular o ventricular, incluido un agujero oval permeable); el 10-15% es de origen desconocido. Los principales lugares de embolia arteriolar son las extremidades inferiores (75%) y el encéfalo (10%); los intestinos, los riñones, el bazo y las extremidades superiores son menos frecuentes. Las consecuencias de los émbolos arteriales dependen del riego vascular colateral, de la vulnerabilidad tisular a la isquemia y del calibre vascular; la mayoría de los émbolos arteriales producen un infarto tisular.

Embolia grasa y medular (p. 128)

La embolia pulmonar de glóbulos grasos microscópicos (con o sin elementos medulares hematopoyéticos) se produce después de fracturas de los huesos largos o, raramente, después de quemaduras o traumatismos de partes blandas. La embolia grasa ocurre en el 90% de las lesiones esqueléticas graves; menos del 10% tienen algún signo clínico.

El *síndrome de embolia grasa*, mortal en aproximadamente el 10% de casos, viene precedido de una insuficiencia pulmonar brusca 1 a 3 días después de la lesión; del 20 al 50% de los pacientes tienen un exantema petequeal difuso y pueden presentar síntomas neurológicos (irritabilidad e inquietud) que progresan a delirio o coma. Puede haber, además, trombocitopenia y anemia. La patogenia cursa con una obstrucción mecánica por microémbolos grasos neutros, seguida de agregación plaquetaria y eritrocítica local. La liberación posterior de ácidos grasos produce una lesión tóxica del endotelio; la activación plaquetaria y el reclutamiento de granulocitos contribuyen a la producción de radicales libres, proteasas y eicosanoides.

Microscópicamente, pueden visualizarse edema y hemorragia (y membranas hialinas pulmonares).

Embolia gaseosa (p. 128)

La *embolia gaseosa* se refiere a burbujas de gas dentro de la circulación que obstruyen el flujo vascular y causan isquemia. Pequeñas cantidades en las circulaciones coronaria o cerebral (introducidas por una intervención quirúrgica) pueden ser catastróficas. En la circulación pulmonar suelen ser necesarios más de 100 cm³ para que haya consecuencias clínicas; tales volúmenes pueden introducirse durante procedimientos obstétricos o después de una lesión de la pared torácica.

El *síndrome de descompresión* es una forma especial de embolia gaseosa causada por cambios bruscos de la presión atmosférica; los buceadores de gran profundidad y los sujetos que viajan en aviones sin presurizar en un ascenso rápido tienen riesgo. El aire respirado a una presión alta aumenta las cantidades de gas (en particular nitrógeno) hasta que se disuelve en la sangre y los tejidos. El ascenso rápido posterior (despresurización) hace que los gases disueltos puedan expandirse y formar burbujas en la solución que producen émbolos de gas.

- La formación de burbujas de gas en los músculos esqueléticos y en las articulaciones causa *retorcimientos dolorosos*. En los pulmones, el edema, la hemorragia y el enfisema focal conducen a la insuficiencia respiratoria, o *ahogo*. Los émbolos de gas también pueden provocar una isquemia focal en varios tejidos, como el encéfalo y el corazón.
- Una forma más crónica de enfermedad por descompresión es la *enfermedad del cajón hidráulico*; los émbolos de gas persistentes en partes poco vascularizadas del esqueleto (cabezas de los fémures, tibia y húmeros) llevan a la necrosis isquémica.

Embolia de líquido amniótico (p. 129)

La embolia de líquido amniótico a la circulación pulmonar materna es una complicación importante (mortalidad aproximada > 80%) pero infrecuente (1 de cada 40.000 partos) del parto y del período posterior. El síndrome se caracteriza por disnea brusca intensa, cianosis y shock hipotensivo, seguido de convulsiones y coma. El edema pulmonar, el *daño alveolar difuso* y la CID surgen por la liberación de sustancias tóxicas (ácido graso) y trombógenas en el líquido amniótico. Las observaciones histológicas clásicas son las células escamosas fetales, la mucina, el lanugo y la grasa procedente del unto sebáceo del feto en la microcirculación pulmonar materna.

Infarto (p. 129)

Un infarto es una zona de necrosis isquémica causada por la oclusión del riego arterial o el drenaje venoso en un tejido particular. Casi todos los infartos se deben a acontecimientos trombóticos o embólicos; otras causas son el vasoespasmio; la compresión extrínseca de un vaso por un tumor, un edema o la compresión de un saco herniario; y la torsión de los vasos, como la torsión testicular o el vólvulo intestinal; la rotura traumática de un vaso es una causa rara. La oclusión del drenaje venoso (p. ej., trombosis venosa) suele inducir solo congestión porque se abren con rapidez conductos colaterales que proporcionan flujo de salida. De este modo, los infartos debidos a la trombosis venosa son más probables en órganos con una sola vena de salida (p. ej., testículos u ovario).

Morfología (p. 129)

Los infartos pueden ser *rojos* (*hemorrágicos*) o *blancos* (*pálidos, anémicos*) y pueden ser *sépticos* o *estériles*.

- Los *infartos rojos* ocurren en:
 - Oclusiones venosas (p. ej., torsión ovárica).
 - Tejidos laxos (como el pulmonar).
 - Tejidos con circulaciones duales (p. ej., pulmón e intestino delgado).

- Tejidos congestionados previamente por un flujo venoso lento.
- Lugares de oclusión y necrosis previas cuando se restablece el flujo.
- Los *infartos blancos* se producen en órganos sólidos (como corazón, bazo y riñón) con circulaciones arteriales terminales (es decir, pocas colaterales).
- Todos los infartos tienden a tener una forma en cuña; el vaso ocluido marca el vértice y la periferia del órgano forma la base. Los bordes laterales pueden ser irregulares, reflejo del patrón de riego vascular adyacente.
- La característica histológica dominante del infarto en la mayoría de los tejidos es la *necrosis coagulativa*, seguida temporalmente de una respuesta inflamatoria (horas a días) y de otra reparadora (días a semanas) que comienza en los márgenes conservados. La mayoría de los infartos son sustituidos, finalmente, por tejido cicatricial, aunque (dependiendo del tejido) puede producirse una cierta regeneración parenquimatosa allí donde se ha respetado la arquitectura estromal subyacente.
- El infarto en el sistema nervioso central da lugar a una *necrosis licuefactiva*.
- Los *infartos sépticos* ocurren cuando las vegetaciones valvulares cardíacas infectadas embolizan o cuando los microbios siembran una zona de necrosis; el infarto se convierte en un *absceso*.

Factores que influyen en el desarrollo de un infarto (p. 130)

Los resultados de la oclusión vascular pueden ir desde un efecto nulo hasta la muerte de un tejido o, incluso, de la persona. Los principales determinantes del resultado son:

- *Anatomía de la vascularización* (es decir, disponibilidad de riego alternativo). Las circulaciones duales (es decir, pulmón, hígado) o las circulaciones con anastomosis (es decir, arterias radial y cubital, círculo de Willis, intestino delgado) protegen frente al infarto. La obstrucción de vasos arteriales terminales generalmente causa infarto (es decir, bazo, riñones).
- *Velocidad de la oclusión*. Las oclusiones de desarrollo lento causan menos a menudo infarto al dejar tiempo para que se desarrollen vías de perfusión alternativas (p. ej., circulación colateral coronaria).
- *Vulnerabilidad del tejido a la hipoxia*. Las neuronas sufren una lesión irreversible tras 3-4 min de isquemia; las células miocárdicas mueren después de solo 20-30 min. Por el contrario, los fibroblastos dentro del miocardio isquémico son viables incluso pasadas muchas horas.
- *Hipoxemia*. La anemia, la cianosis o la ICC (con hipoxia) pueden causar infarto en un bloqueo por lo demás sin consecuencias.

Shock (p. 131)

El shock es la hipoperfusión sistémica y la hipoxia celular debidas a una reducción del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo eficaz circulante (hipotensión). El shock es la vía final común de muchos acontecimientos mortales, como la hemorragia intensa, el traumatismo extenso, el infarto de miocardio grande, la embolia pulmonar masiva y la septicemia.

El shock se agrupa en tres categorías principales:

- *Shock cardiogénico*: gasto cardíaco bajo debido a obstrucción al flujo de salida (EP) o fracaso de la bomba miocárdica (p. ej., infarto de miocardio, arritmia o taponamiento).
- *Shock hipovolémico*: gasto cardíaco bajo debido a hemorragia o pérdida de líquido (p. ej., quemadura).
- *Shock séptico*: se debe a la vasodilatación y a la acumulación de sangre periférica causada por una infección microbiana (y la respuesta inmunitaria del anfitrión); tiene una patogenia complicada (v. más adelante).

Causas más raras de shock son la *neurógena*, con pérdida del tono vascular y acumulación de sangre en la periferia (accidente anestésico o lesión de la

médula espinal), y la *anafiláctica*, con vasodilatación sistémica y aumento de la permeabilidad vascular (hipersensibilidad mediada por IgE; v. capítulo 6).

Patogenia del shock séptico (p. 131)

Con una mortalidad del 20% y 200.000 muertes al año en EE. UU., el shock séptico es la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. La incidencia está aumentando como resultado de la mejora del apoyo vital en pacientes de riesgo alto, el mayor uso de procedimientos invasivos y el mayor número de sujetos inmunodeprimidos.

- La mayoría de los casos de shock séptico se deben ahora a bacterias grampositivas, seguidas de las gramnegativas y de los hongos.
- Los *superantígenos*, una clase de productos bacterianos secretados, también provocan un síndrome similar (p. ej., *síndrome del shock tóxico*), induciendo activación de linfocitos T policlonales y liberación sistémica de altas concentraciones de citocinas proinflamatorias.
- La morbilidad y la mortalidad en la sepsis son consecuencia de la hipoperfusión tisular y de la disfunción multiorgánica a pesar de un gasto cardíaco conservado e incluso aumentando al principio. Esto se debe a una vasodilatación sistémica acompañada de una activación y una lesión generalizadas de las CE, lo que conduce a un estado hipercoagulable y a CID. También hay cambios metabólicos sistémicos que suprimen la función celular normal.
- Una respuesta inflamatoria generalizada similar (el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*) sobreviene tras un traumatismo extenso o una lesión por quemadura, en ausencia de infección.
- La patogenia de la sepsis es una combinación de lesión microbiana directa y activación y respuesta inflamatorias del anfitrión (fig. 4-5):
 - *Respuestas inflamatorias y antiinflamatorias* (p. 133). Los componentes de la pared bacteriana activan a los leucocitos y a las CE a través de receptores de tipo señuelo y otros receptores de la inmunidad innata. La activación desencadena la liberación de citocinas inflamatorias, prostaglandinas, especies reactivas del oxígeno y factor activador de las plaquetas (PAF). Las cascadas de la coagulación y del complemento también se activan directamente, lo que puede, a su vez, impulsar respuestas inflamatorias adicionales (v. capítulo 2).
 - *Activación y lesión del endotelio* (p. 132). La elaboración de citocinas inflamatorias causa un sustancial aumento de la permeabilidad vascular, con edema intersticial asociado. Las CE activadas también producen NO y otros mediadores vasoactivos (p. ej., fragmentos de complemento y PAF), inductores de relajación de músculo liso y favorecedores de la inflamación sistémica.
 - *Inducción de un estado procoagulante* (p. 133). La activación de la CE lleva a un fenotipo adherente y procoagulante con tendencias tromboticas muy aumentadas (CID hasta en el 50% de los casos).
 - *Anomalías metabólicas* (p. 133). La resistencia a la insulina y la hiperglucemia son características del estado séptico, atribuibles a citocinas inflamatorias y a la producción temprana de hormonas inducidas por el estrés como el glucagón, la hormona de crecimiento y el cortisol. Con el tiempo puede sobrevenir una insuficiencia suprarrenal.
 - *Disfunción orgánica*. La hipotensión, el edema y la trombosis de vasos pequeños reducen el reparto de oxígeno y nutrientes a los tejidos; el metabolismo celular en varios tejidos también está alterado debido a la resistencia a la insulina. La contractilidad miocárdica puede verse afectada directamente y la lesión endotelial subyace al desarrollo de un *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (v. capítulo 15).

La gravedad y el pronóstico de un cuadro séptico dependen de la extensión y de la virulencia de la infección, el estado inmunitario del anfitrión, otros trastornos asociados, y el patrón y el grado de producción de mediadores por parte del anfitrión. El tratamiento consiste en antibióticos, administración de insulina y tratamiento hídrico y esteroide adecuado

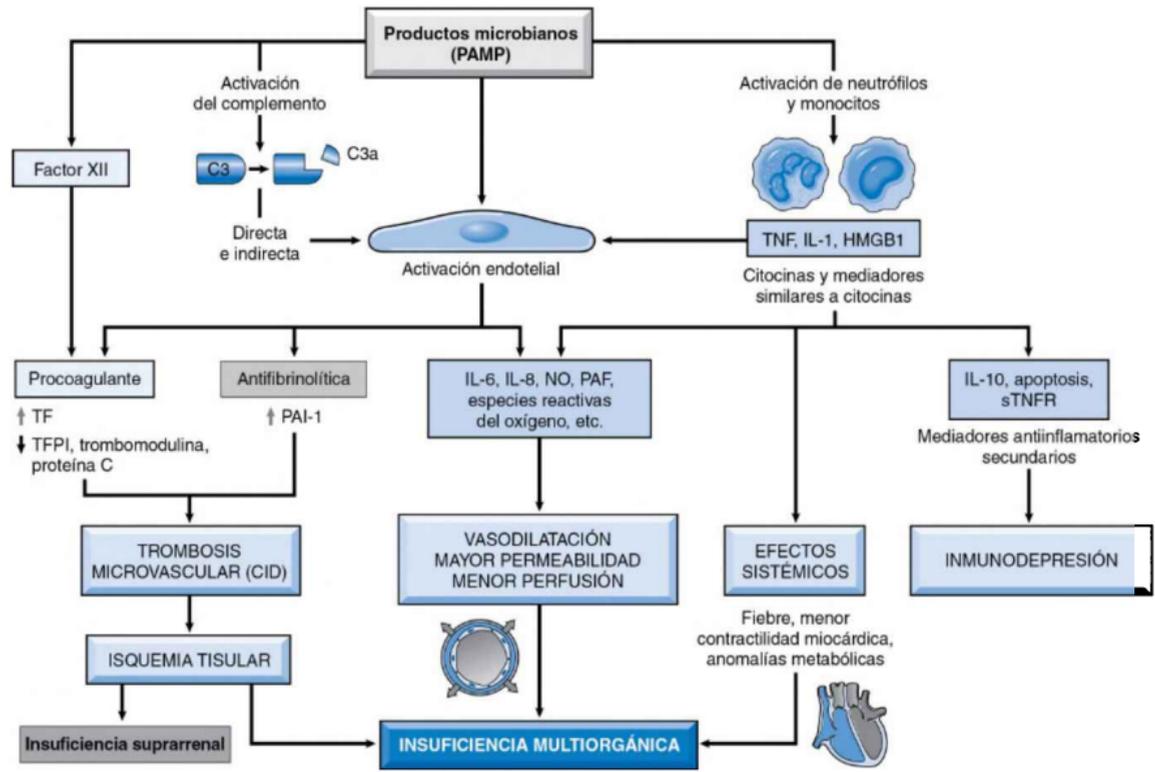


Figura 4-5 Principales vías en la patogenia del shock séptico. Los productos microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos [PAMP]) activan las CE y los elementos celulares y humorales del sistema inmunitario innato, iniciando una cascada de procesos que culmina en la insuficiencia multiorgánica terminal. *CID*, coagulación intravascular diseminada; *HMGB1*, proteína del grupo de alta movilidad box 1; *IL*, interleucina; *NO*, óxido nítrico; *PAF*, factor activador de plaquetas; *PAI-1*, inhibidor 1 del activador del plasminógeno; *sTNFR*, receptor del factor de necrosis tumoral soluble; *TF*, factor tisular; *TFPI*, inhibidor de la vía del factor tisular; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

para corregir la insuficiencia suprarrenal; los métodos de bloqueo de mediadores inflamatorios específicos no han sido generalmente satisfactorios.

Fases del shock (p. 133)

El shock es un trastorno progresivo que a menudo culmina en la muerte. En el *shock séptico*, el fallecimiento del paciente se debe a un fracaso multiorgánico (como se señaló anteriormente). A no ser que la lesión inicial sea masiva y rápidamente mortal (p. ej., exanguinación), el *shock hipovolémico* o *cardiogénico* tiende a evolucionar a lo largo de tres fases:

- *Fase no progresiva*, en la cual se activan mecanismos compensadores neurohumorales reflejos (catecolaminas, estímulo simpático, ADH, eje renina-angiotensina, etc.) y se mantiene la perfusión de los órganos vitales.
- *Fase progresiva*, caracterizada por una hipoperfusión tisular y un empeoramiento de las alteraciones circulatorias y metabólicas, incluida la acidosis láctica debida a la glucólisis anaeróbica. La acidosis también amortigua la respuesta vasomotora, lo que da lugar a una vasodilatación.
- *Fase irreversible*, en la cual la lesión es tan intensa que, incluso si se restaura la perfusión, la supervivencia no es posible. La interrupción de la función renal debido a una *necrosis tubular aguda* y un intestino isquémico que deja pasar microbios al torrente sanguíneo (*sepsis*) pueden ser los acontecimientos terminales.

Morfología (p. 134)

El shock de cualquier forma causa cambios celulares y tisulares inespecíficos que, en gran medida, reflejan la lesión hipóxica; en particular, se ven afectados el encéfalo, el corazón, los pulmones, los riñones, las suprarrenales y el tubo digestivo. Los *riñones* sufren una lesión tubular isquémica extensa (*necrosis tubular aguda*; v. capítulo 20), que provoca oliguria, anuria y trastornos electrolíticos. Los *pulmones* raramente se afectan en el shock hipovolémico puro; sin embargo, puede aparecer una *lesión alveolar difusa* (*pulmón de shock*; v. capítulo 15) en el shock séptico o traumático. Fuera de la pérdida de neuronas y miocitos, casi todos los tejidos pueden recuperarse si el paciente sobrevive.

Consecuencias clínicas (p. 134)

Las consecuencias clínicas dependen de la lesión precipitante:

- En el shock hipovolémico y cardiogénico, hay hipotensión con un pulso débil y rápido, taquipnea y piel fría, sudorosa y cianótica. En el shock séptico, la piel puede estar caliente y enrojecida debido a la vasodilatación periférica.
- Los cambios cardíacos, cerebrales y pulmonares secundarios al shock empeoran la situación.
- Los pacientes que sobreviven a las complicaciones iniciales entran en una *segunda fase dominada por la insuficiencia renal* y caracterizada por una reducción progresiva de la diuresis, así como por un desequilibrio hídrico y electrolítico acentuado.
- El pronóstico varía con el origen y la duración del shock. De este modo, el 90% de los pacientes jóvenes y sanos con shock hipovolémico sobreviven con el tratamiento adecuado, mientras que el shock cardiogénico o séptico muestran una mortalidad mucho mayor.

Trastornos genéticos

Genes y enfermedad humana (p. 137)

Los trastornos genéticos son sumamente frecuentes, con una frecuencia estimada a lo largo de la vida del 67%; esto incluye no solo los trastornos genéticos «clásicos» sino también el cáncer y las enfermedades cardiovasculares con contribuciones multigénicas complejas. Si tenemos en cuenta todas las concepciones, la frecuencia real probablemente sea mayor, ya que el 50% de todos los abortos espontáneos tienen una anomalía cromosómica demostrable; la gran mayoría de los trastornos genéticos no dan lugar a un nacimiento viable. Incluso así, aproximadamente el 1% de los recién nacidos tienen una anomalía cromosómica clara y el 5% de los individuos menores de 25 años presentan una enfermedad importante con un componente genético significativo.

Las causas de los trastornos genéticos pueden clasificarse como sigue:

- *Mutaciones en un solo gen*: suelen ser *muy penetrantes* (es decir, la mutación suele provocar una enfermedad) y sigue los patrones de herencia mendelianos clásicos.
- *Trastornos cromosómicos (citogenéticos)*: surgen de alteraciones estructurales (p. ej., roturas) o numéricas en los cromosomas; suelen ser muy penetrantes.
- *Trastornos multigénicos*: son la causa más frecuente de trastornos genéticos y se deben a interacciones complejas de múltiples formas *variantes* (no mutadas) de genes (*polimorfismos*) y factores ambientales. Independientemente, cada polimorfismo tiene solo un efecto pequeño y es de baja penetrancia. El progreso genómico y bioinformático ha permitido realizar *estudios de asociación pangénómicos (GWAS)* para empezar a identificar los diversos factores de riesgo genéticos y sus contribuciones.

Mutaciones (p. 138)

Una mutación es un cambio permanente en el ADN; las mutaciones en células germinales se transmiten a la descendencia (y causan enfermedades hereditarias), mientras que las producidas en las células somáticas no se transmiten, pero pueden afectar al comportamiento de la célula (p. ej., transformación maligna). Las mutaciones pueden darse en regiones codificadoras o no codificadoras del genoma, y pueden afectar solo a uno o unos pocos nucleótidos o eliminar completamente un gen.

Mutaciones puntuales dentro de secuencias codificantes

- *Mutación de sentido erróneo (missense)*: sustituciones de un solo nucleótido cambian el código del triplete de bases y dan lugar a un aminoácido diferente en el producto proteínico final. Puede tratarse de una mutación *conservadora* si el nuevo aminoácido no es significativamente diferente del original, con mínimas consecuencias (en caso de que haya alguna). Sin embargo, las mutaciones *no conservadoras* (p. ej., sustitución por aminoácidos de diferente tamaño o carga) pueden llevar a una pérdida de función, a un plegamiento erróneo y a la degradación de la proteína, o a una ganancia de función.
- *Mutación sin sentido (nonsense)*: las sustituciones de un solo nucleótido podrían dar lugar a la formación de un *codón de terminación* inapropiado; la proteína resultante puede truncarse y perder la actividad normal.

Mutaciones dentro de secuencias no codificantes

- Las mutaciones puntuales o eliminaciones en regiones potenciadoras o promotoras pueden afectar significativamente a la regulación o al grado de transcripción del gen.
- Las mutaciones puntuales pueden provocar escisiones defectuosas, fracasando entonces la formación de formas maduras de ARNm.

Mutaciones en pautas de lectura (frameshift mutations)

La pérdida de uno o más nucleótidos puede alterar la pauta de lectura del ADN. Las inserciones o eliminaciones de múltiplos de tres nucleótidos pueden no tener otro efecto que la adición o eliminación de un aminoácido; los desplazamientos de otros números de nucleótidos llevan a un producto proteínico defectuoso (sin sentido o de sentido erróneo).

Mutaciones de repeticiones de trinucleótidos

Esta categoría especial de mutaciones se caracteriza por la amplificación de las secuencias de tripletes de nucleótido (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil o enfermedad de Huntington). Las repeticiones de trinucleótidos son una característica frecuente de muchas secuencias génicas normales; sin embargo, mutaciones que afectan a estas repeticiones pueden dar una amplificación de 10 a 200 veces el número normal, lo que conduce a una expresión génica anómala. Este tipo de mutación es también dinámica, y la longitud de las secuencias de repeticiones de trinucleótidos se expande con frecuencia durante la gametogenia.

Trastornos mendelianos (p. 140)

Los trastornos mendelianos se deben a mutaciones de genes aislados que tienen una repercusión importante. Cada individuo es portador de cinco a ocho mutaciones potencialmente perjudiciales; el 80% son hereditarias (*familiares*) mientras que el resto representan mutaciones *de novo*.

- El que una mutación determinada tenga un resultado adverso viene dado por genes compensadores y factores ambientales.
- Algunas mutaciones autosómicas se expresan de forma parcial en los heterocigóticos y de forma completa solo en los homocigóticos (p. ej., drepanocitosis).
- Los rasgos mendelianos pueden ser dominantes, recesivos o *codominantes*; esto último se refiere a la expresión completa de los dos alelos en un heterocigótico.
- *Penetrancia* se refiere al porcentaje de individuos que son portadores de un gen particular y también expresan el rasgo.
- *Expresividad variable*: variación en el efecto causado por una mutación particular (p. ej., las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo I van desde máculas pardas hasta tumores cutáneos y deformidades esqueléticas).
- *Pleotropismo*: múltiples posibles efectos finales de un solo gen mutado (p. ej., en la drepanocitosis, la hemoglobina mutada produce hemólisis y anemia, así como oclusión vascular, lo que conduce al infarto esplénico y a la necrosis ósea).
- *Heterogeneidad genética*: múltiples mutaciones diferentes que conducen al mismo resultado (p. ej., diferentes mutaciones autosómicas recesivas pueden causar sordera infantil).

Patrones de transmisión de los trastornos monogénicos

(p. 140)

Trastornos autosómicos dominantes (p. 140) (tabla 5-1)

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en el estado heterocigótico y tienen las siguientes características generales:

- La enfermedad suele estar presente en un progenitor. Cuando los dos progenitores de un individuo afectado son normales, hay que pensar

TABLA 5-1 Trastornos autosómicos dominantes

Sistema	Trastorno
Nervioso	Enfermedad de Huntington Neurofibromatosis Distrofia miotónica Esclerosis tuberosa
Urinario	Poliquistosis renal
Digestivo	Poliposis del colon familiar
Hematopoyético	Esferocitosis hereditaria Enfermedad de von Willebrand
Esquelético	Síndrome de Marfan* Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Osteogenia imperfecta Acondroplasia
Metabólico	Hipercolesterolemia familiar* Porfiria intermitente aguda

*Se comentan en este capítulo. Otros trastornos enumerados se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

en una mutación *de novo* en línea germinal; esto ocurre con mayor frecuencia en el espermatozoides de padres relativamente mayores.

- Las características clínicas se modifican por la penetrancia y la expresividad.
- El comienzo clínico suele ser más tardío que en los trastornos autosómicos recesivos.
- La mayoría de las mutaciones autosómicas dominantes producen una *pérdida de función*, es decir, dan lugar a una menor producción de un producto génico o a una menor actividad de una proteína.
 - Las mutaciones en una proteína estructural clave (p. ej., colágeno), especialmente si la mutación es parte de un multímero, pueden interferir en la función del producto normal del gen (p. ej., afectando al plegamiento proteínico), y conducir a efectos *negativos dominantes*.
 - Las mutaciones de componentes en vías metabólicas complejas sometidas a una inhibición por retroalimentación (p. ej., receptor de la lipoproteína de baja densidad [LDL]) a menudo son autosómicas dominantes.
 - Las mutaciones en enzimas no suelen ser autosómicas dominantes, dado que puede compensarse hasta una pérdida del 50% de la actividad.
- Las mutaciones autosómicas dominantes con *ganancia de función* son menos frecuentes; causan enfermedad porque dan lugar a un producto génico con propiedades tóxicas o incremento de la actividad normal.

Trastornos autosómicos recesivos (p. 141) (tabla 5-2)

Los trastornos autosómicos recesivos comprenden la mayoría de los errores innatos del metabolismo. Al contrario que los trastornos autosómicos dominantes, suelen tener las siguientes características:

- La expresión de la enfermedad tiende a ser más uniforme.
- La penetrancia completa es frecuente.
- La enfermedad comienza en fases tempranas de la vida.
- Raramente se detectan en la clínica las mutaciones *de novo* hasta que han pasado varias generaciones y se produce el emparejamiento entre dos heterocigóticos.
- Las enzimas se afectan con más frecuencia que las proteínas estructurales.

Trastornos ligados al cromosoma X (p. 142) (tabla 5-3)

Todos los trastornos ligados al sexo se relacionan con el cromosoma X y la mayoría son recesivos. Se expresan completamente en los hombres,

TABLA 5-2 Trastornos autosómicos recesivos

Sistema	Trastorno
Metabólico	Fibrosis quística Fenilcetonuria Galactosemia Homocistinuria Enfermedad por depósito lisosómico* Deficiencia de α_1 -antitripsina Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Glucogenosis*
Hematopoyético	Drepanocitosis (anemia drepanocítica) Talasemias
Endocrino	Hiperplasia suprarrenal congénita
Esquelético	Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Alcaptonuria*
Nervioso	Atrofias musculares neurogénicas Ataxia de Friedreich Atrofia muscular espinal

*Se comentan en este capítulo. Muchos otros trastornos se analizan en otros lugares de esta obra.

TABLA 5-3 Trastornos recesivos ligados al cromosoma X

Sistema	Enfermedad
Musculo-esquelético	Distrofia muscular de Duchenne
Sangre	Hemofilia A y B Enfermedad granulomatosa crónica Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Inmunitario	Agammaglobulinemia Síndrome de Wiskott-Aldrich
Metabólico	Diabetes insípida Síndrome de Lesch-Nyhan
Nervioso	Síndrome del cromosoma X frágil*

*Se comenta en este capítulo. Otros trastornos se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

porque los genes mutados en el cromosoma X no tienen su correlato en el cromosoma Y (los hombres afectados son *hemicigóticos* respecto al gen mutado ligado al cromosoma X). Las mujeres heterocigóticas no suelen expresar la enfermedad debido a un alelo X normal emparejado; sin embargo, la inactivación aleatoria de X en una población de células puede llevar a un fenotipo variable. Los trastornos dominantes ligados al cromosoma X son raros; las mujeres afectadas expresan la enfermedad y la transmiten al 50% de sus hijos e hijas, mientras que los hombres afectados expresan la enfermedad y la transmiten al 100% de sus hijas y a ninguno de sus hijos.

Bases moleculares y bioquímicas de los trastornos monogénicos (mendelianos) (p. 142)

Las mutaciones monogénicas provocan enfermedad, modificando la producción de un gen específico o induciendo la formación de una proteína anómala; ello puede involucrar a enzimas, sustratos, receptores y proteínas estructurales (tabla 5-4).

TABLA 5-4 Bases bioquímicas y moleculares de algunos trastornos mendelianos

Tipo/función de la proteína	Ejemplo	Lesión molecular	Enfermedad
Enzima	Fenilalanina hidroxilasa	Mutación en el lugar de separación: cantidad reducida	Fenilcetonuria
	Hexosaminidasa	Mutación en el lugar de separación o de la pauta de lectura con codón de terminación: cantidad reducida	Enfermedad de Tay-Sachs
	Adenosina desaminasa	Mutaciones puntuales: proteína anómala con actividad reducida	Inmunodeficiencia combinada grave
Inhibidor enzimático	α_1 -antitripsina	Mutaciones de sentido erróneo: secreción alterada de hígado a suero	Enfisema y hepatopatía
Receptor	Receptor LDL	Deleciones, mutaciones puntuales: reducción de síntesis y transporte a la superficie celular o unión a LDL	Hipercolesterolemia familiar
	Receptor de la vitamina D	Mutación puntual: fallo de la transmisión normal de señales	Raquitismo resistente a vitamina D
Transporte	Oxígeno	Hemoglobina	α -talasemia
			β -talasemia
			Drepanocitosis
Canales iónicos	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Deleciones y otras mutaciones: proteínas no funcionales o mal plegadas	Fibrosis quística

(Continúa)

TABLA 5-4 Bases bioquímicas y moleculares de algunos trastornos mendelianos (cont.)

Tipo/función de la proteína	Ejemplo	Lesión molecular	Enfermedad
Estructural			
Extracelular	Colágeno	Deleciones o mutaciones puntuales que reducen la cantidad de colágeno normal o provocan cantidades normales de colágeno defectuoso	Osteogenia imperfecta; SED
	Fibrilina	Mutaciones de sentido erróneo	Síndrome de Marfan
Membrana celular	Distrofina	Delección con síntesis reducida	Distrofia muscular de Duchenne/ Becker
	Anquirina, espectrina o proteína 4.1	Heterogénea	Esferocitosis hereditaria
Hemostasia	Factor VIII	Deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y otras: síntesis reducida o factor VIII anómalo	Hemofilia A
Regulación del crecimiento	Proteína Rb	Deleciones	Retinoblastoma hereditario
	Neurofibromina	Heterogénea	Neurofibromatosis de tipo 1

Defectos enzimáticos y sus consecuencias (p. 142)

Las mutaciones pueden dar lugar a la síntesis de una enzima defectuosa (actividad reducida) o a una síntesis reducida de una enzima normal. El resultado es un bloqueo metabólico con:

- Acumulación de un sustrato que es tóxico (p. ej., fenilalanina en la *fenilcetonuria*).
- Menor cantidad de un producto final necesario para una función normal (p. ej., melanina en el *albinismo*).
- Reducción del metabolismo de un sustrato que daña el tejido (p. ej., elastasa del neutrófilo en el *déficit de α_1 -antitripsina*).

Defectos en los receptores y sistemas de transporte (p. 143)

Los defectos pueden afectar a la acumulación intracelular de un precursor importante (p. ej., LDL en la *hipercolesterolemia familiar*) o exportar un metabolito necesario para la homeostasis tisular normal (p. ej., cloro en la *fibrosis quística*).

Alteraciones de la estructura, función o cantidad de proteínas no enzimáticas (p. 144)

Son ejemplos de ello las hemoglobinopatías (p. ej., la anemia falciforme, la talasemia) o la *osteogenia imperfecta* debida a defectos del colágeno.

Reacciones adversas a fármacos determinadas genéticamente (p. 144)

Estas mutaciones sin otro tipo de expresión clínica se desenmascaran cuando se administran compuestos/sustratos específicos que llevan a productos intermedios tóxicos o que no pueden catabolizarse adecuadamente.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas estructurales (p. 144)**Síndrome de Marfan** (p. 144)

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante debido a 1 de 600 mutaciones diferentes (la mayoría de sentido erróneo) en el gen de la *fibrilina 1* situado en 15q21.1. La fibrilina es un componente glucoproteínico de las microfibrillas que proporciona soporte para el depósito de elastina; es especialmente abundante en los tejidos conjuntivos de la aorta, en los ligamentos y en las zónulas ciliares que apoyan el cristalino. Por tanto, el trastorno afecta sobre todo a los *sistemas esquelético, ocular y cardiovascular*. La fibrilina anómala da lugar a un ensamblaje defectuoso de las microfibrillas, lo que reduce la elasticidad, así como a un menor secuestro del factor de crecimiento transformante β (TGF- β); el exceso de TGF- β reduce el desarrollo normal del músculo liso vascular y la producción de la matriz.

Morfología (p. 145)

Los cambios esqueléticos son:

- Estatura alta con extremidades excepcionalmente largas.
- Dedos de manos y pies largos y afilados (*aracnodactilia*).
- Laxitud de ligamentos articulares, que producen hiperextensibilidad.
- *Dolicocefalia* (cabeza larga) con protuberancia frontal y crestas supraorbitarias prominentes.
- Deformidades vertebrales (p. ej., cifosis y escoliosis).

Los cambios oculares son:

- Luxación bilateral del cristalino (*ectopia lentis*).
- Aumento de la longitud axial del globo, lo que provoca desprendimientos de retina.

Las lesiones cardiovasculares son:

- Prolapso de la válvula mitral.

- Degeneración quística de la media aórtica que da lugar a dilatación del anillo aórtico y a incompetencia valvular. Es probable que el exceso de señales producidas por el TGF- β la exacerbe.

Cambios cutáneos:

- Estrías.

Características clínicas (p. 145)

Hay una gran variedad en la expresión clínica, de manera que el diagnóstico clínico requiere de la afectación mayor de dos de cuatro sistemas (cardiovascular, esquelético, ocular y cutáneo) y de una menor afectación de otro de los restantes. El prolapso de la válvula mitral es el más frecuente, aunque no pone la vida en peligro; las válvulas afectadas son blandas y se acompañan de insuficiencia mitral. La degeneración medial quística de la aorta es menos frecuente, pero tiene mayor importancia clínica; la degeneración de la media predispone a que se produzcan disecciones de la misma, a menudo con rotura aórtica, una causa de muerte en el 30 al 45% de los pacientes afectados.

Síndrome de Ehlers-Danlos (p. 146)

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo de trastornos heterogéneo a nivel clínico y genético causados por defectos en la síntesis del colágeno. Las principales manifestaciones son:

- **Piel:** hiperextensible, sumamente frágil y vulnerable a los traumatismos; la cicatrización de las heridas es muy lenta debido a una síntesis defectuosa del colágeno.
- **Articulaciones:** hiper móviles y tendentes a la luxación.
- **Complicaciones viscerales:** entre sus manifestaciones están la rotura del colon y de las arterias grandes, la fragilidad ocular con rotura corneal y desprendimiento de retina, y las hernias diafragmáticas.

Los SED se dividen en seis variantes en función de las manifestaciones clínicas predominantes y de los patrones de herencia (tabla 5-5):

TABLA 5-5 Clasificación de los síndromes de Ehlers-Danlos

Tipo de SED*	Hallazgos clínicos	Herencia	Defectos genéticos
Clásico (I/II)	Hipermovilidad de la piel y articular, cicatrices atróficas, hematomas de aparición rápida	Autosómica dominante	COL5A1, COL5A2
Hipermovilidad (III)	Hipermovilidad articular, dolor, luxaciones	Autosómica dominante	Desconocido
Vascular (IV)	Piel delgada, rotura arterial o uterina, hematomas, hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas	Autosómica dominante	COL3A1
Cifoescoliosis (VI)	Hipotonía, laxitud articular, escoliosis, fragilidad ocular	Autosómica recesiva	Lisilo hidroxilasa
Artrocalasia (VIIa,b)	Hipermovilidad articular importante, cambios cutáneos leves, escoliosis, hematomas	Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2
Dermatosparaxis (VIIc)	Fragilidad extrema de la piel, piel laxa, hematomas	Autosómica recesiva	N-peptidasa del procolágeno

*Los tipos de SED se clasificaban antes con números romanos. Entre paréntesis se muestran los equivalentes numéricos previos.

- Actividad reducida de la lisilhidroxilasa, una enzima esencial para el entrecruzamiento del colágeno.
- Mutaciones en el colágeno de tipo III. Dado que se afecta una proteína estructural en lugar de una enzima, el patrón de herencia es autosómico dominante. Los vasos sanguíneos y los intestinos son especialmente ricos en colágeno de tipo III y son, por tanto, los más sensibles.
- Cadenas mutadas de procolágeno que resisten la escisión de péptidos *N* terminales y, de este modo, dan lugar a una conversión defectuosa del procolágeno de tipo I en colágeno maduro: esta mutación tiene un efecto *dominante negativo*.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas receptoras (p. 147)

Hipercolesterolemia familiar (p. 147)

La hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la LDL. Mutaciones que afectan a otros aspectos de la captación, el metabolismo y la regulación de las LDL pueden causar un fenotipo similar.

Transporte y metabolismo normal del colesterol (fig. 5-1)

- La LDL es la principal forma de transporte del colesterol en el plasma.
- Aunque la mayoría de las células poseen receptores de afinidad alta para la apoproteína B-100 de la LDL, el 70% de la LDL plasmática es

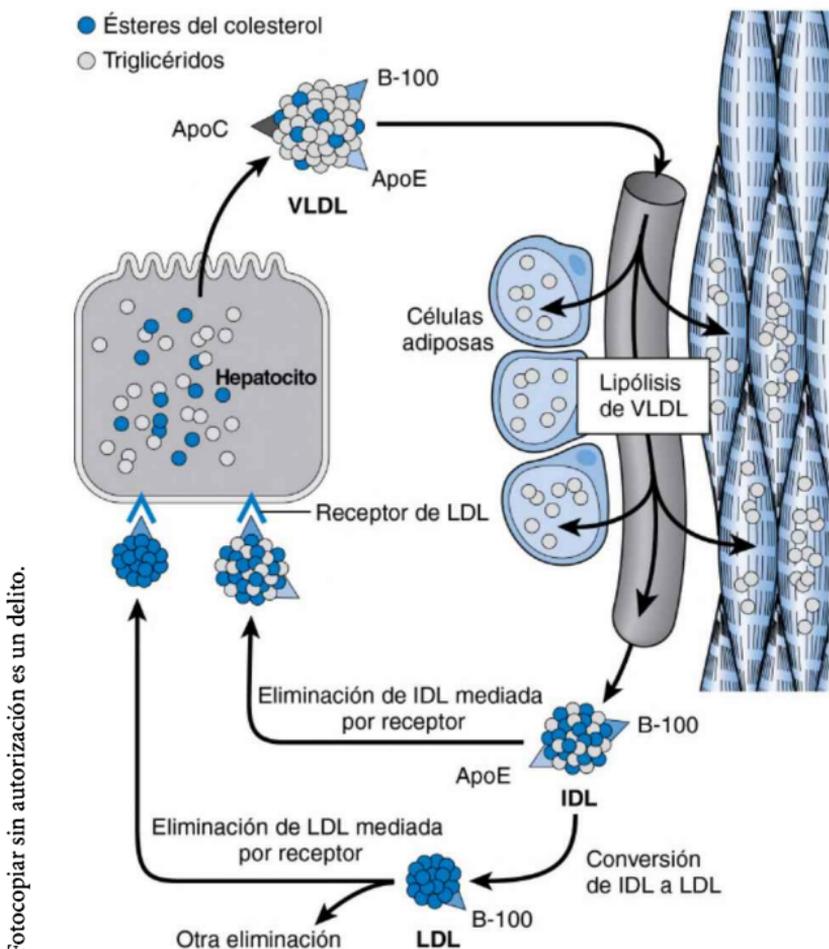


Figura 5-1 Ilustración esquemática del metabolismo de la LDL y del papel del hígado en su síntesis y eliminación. La lipólisis de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) por la lipoproteína lipasa en los capilares libera triglicéridos que después se almacenan en las células grasas y se utilizan como fuente de energía en los músculos esqueléticos. ApoE, apoproteína E; IDL, lipoproteína de densidad intermedia.

eliminada por el hígado; la captación por otras células, especialmente fagocitos mononucleares, puede tener lugar a través de receptores *barredores* diferentes en el caso de la LDL que ha sufrido una alteración química (p. ej., acetilada u oxidada).

- El transporte y el metabolismo de las LDL en el hígado implican:
 - La unión a receptores específicos de la LDL en la membrana plasmática.
 - La interiorización y la posterior disociación de su receptor en el endosoma en la fase inicial, seguidas de su transporte a los lisosomas.
 - El procesado lisosómico, lo que conduce a la liberación de colesterol libre al citoplasma a través de la acción de las proteínas NPC1 y 2 (enfermedad de Niemann-Pick de tipo C [NPC]).
- El colesterol libre influye en tres procesos:
 - Suprime la síntesis de colesterol al inhibir la enzima limitante hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa.
 - Activa enzimas que esterifican el colesterol.
 - Suprime la síntesis del receptor de la LDL, lo que limita más el transporte de colesterol.

Sin una inhibición por retroalimentación del colesterol intracelular de estos procesos, las concentraciones totales circulantes de colesterol aumentan. La heterocigosidad se produce con una frecuencia de en torno a 1 por cada 500 habitantes de la población general y muestra una elevación de la concentración de colesterol de dos a tres veces; los homocigóticos tienen elevaciones del colesterol de cinco a seis veces, con un inicio temprano de una arterioesclerosis intensa y la posibilidad de complicaciones cardiovasculares (p. ej., infarto de miocardio) antes de la edad de 20 años. Los xantomas de la piel también son más prominentes.

Las diversas mutaciones del receptor de las LDL (se han descrito más de 900 hasta la fecha) se dividen en cinco clases generales:

- *Clase I*: síntesis inadecuada del receptor de las LDL (raro).
- *Clase II*: plegamiento anómalo del receptor de las LDL, lo que conduce a su retención en el retículo endoplásmico (frecuente).
- *Clase III*: reducción de la capacidad del receptor de las LDL.
- *Clase IV*: incapacidad de interiorizar el receptor de las LDL.
- *Clase V*: incapacidad de la LDL y del receptor de disociarse, con reciclado a la superficie celular.

Trastornos asociados a defectos en las enzimas (p. 149)

Enfermedades por depósito lisosómico (p. 149)

Las enfermedades por depósito lisosómico se deben a un déficit genético de enzimas lisosómicas funcionales o de otras proteínas esenciales para su actividad. Las mutaciones pueden afectar también al marcado de las enzimas lisosómicas después de su síntesis en el retículo endoplásmico (las enzimas destinadas al lisosoma se marcan añadiendo un residuo manosa-6-fosfato terminal durante el tránsito a través del aparato de Golgi). Sin un procesamiento lisosómico adecuado, el catabolismo de los sustratos complejos se ve afectado, lo que conduce a la acumulación de metabolitos parcialmente degradados dentro de los lisosomas. Estos, aumentados de tamaño debido a las macromoléculas sin digerir, pueden interferir en la función celular normal; también hay un reciclado deficiente de nutrientes constituyentes. Dado que la función lisosómica es esencial en la autofagia, estos trastornos por depósito provocan acumulación de «sustratos autofágicos» (p. ej., mitocondrias y otros orgánulos agotados, así como proteínas poliubiquitinadas). La falta de eliminación de estas mitocondrias disfuncionales puede incrementar la apoptosis y generar mayores cantidades de radicales libres derivados del oxígeno.

Los abordajes terapéuticos consisten en:

- Reposición de la enzima.
- Reducción del sustrato.

- «Chaperonas» moleculares para ayudar al plegamiento normal de las proteínas mutantes.

Las enfermedades por depósito lisosómico se clasifican en función de la naturaleza bioquímica de los metabolitos acumulados (tabla 5-6). Los tejidos afectados y las características clínicas resultantes dependen de dónde se localice normalmente el material que se va a degradar y en qué lugares se catabolice habitualmente. Dado que los macrófagos son particularmente ricos en lisosomas y son responsables de la degradación de varios sustratos, a menudo se afectan órganos con abundantes macrófagos (p. ej., hígado y bazo).

Enfermedad de Tay-Sachs (p. 151)

La enfermedad de Tay-Sachs se debe a mutaciones en la subunidad α del complejo enzimático de la hexosaminidasa; es la más frecuente de las tres gangliosidosis G_{M2} debidas a la acumulación lisosómica del gangliósido G_{M2} (todas tienen manifestaciones clínicas análogas). Es más frecuente en judíos procedentes de Europa del este (askenazíes). El diagnóstico prenatal y la detección de portadores son posibles mediante análisis con sondas de ADN y enzimáticos realizados en células obtenidas por amniocentesis.

Como las neuronas son ricas en gangliósidos, son el tipo de célula que más se afecta; de este modo, las características clínicas típicas son el deterioro motor y mental, que comienza alrededor de los 6 meses de edad, y la ceguera y la muerte a los 2-3 años.

Morfología (p. 151)

- Balonización neuronal con vacuolas citoplásmicas llenas de lípidos.
- Destrucción neuronal progresiva con proliferación de la microglía.
- Acumulación de lípidos en las células del ganglión retiniano, lo que las empalidece y acentúa el color rojo normal de la coroides macular (*manchas rojo cereza*).

Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B (p. 152)

La enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B se relaciona con trastornos asociados a un déficit de esfingomielinasa (se han descrito más de 100 mutaciones). La acumulación de esfingomielina es más prominente en los fagocitos mononucleares, pero puede afectar también a las neuronas. Como el Tay-Sachs, estos trastornos son frecuentes en judíos askenazíes. La esfingomielinasa ácida es un gen sometido a *impronta* (v. más adelante) que se expresa de modo preferente en el cromosoma materno debido a un silenciamiento epigenético del gen paterno.

El *tipo A* es más frecuente. Es una forma infantil grave de la enfermedad que produce síntomas desde el nacimiento y en la que la muerte suele producirse antes de los 3 años. Las células afectadas se llenan de numerosas vacuolas pequeñas que dan un aspecto espumoso al citoplasma:

- Afectación neuronal difusa, que conduce, finalmente, a la muerte celular y a la atrofia del sistema nervioso central (SNC); aproximadamente en la mitad de los pacientes aparece una mancha rojo cereza retiniana similar a la que se observa en el Tay-Sachs.
- Acumulación extrema de lípidos en los fagocitos mononucleares, lo que da lugar a una hepatoesplenomegalia masiva y a una linfadenopatía, con infiltración de la médula ósea.
- Afectación visceral, que afecta sobre todo al tubo digestivo y a los pulmones.

El *tipo B* se asocia a una organomegalia, pero no afecta al SNC y los pacientes suelen sobrevivir a la vida adulta.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (p. 153)

La NPC es una forma diferente de los tipos A y B y es más frecuente que ambos tipos combinados. Se debe a mutaciones en *NPC1* (95% de los casos) o *NPC2*, que codifican proteínas implicadas en el transporte del

TABLA 5-6 Enfermedades por depósito lisosómico

Enfermedad	Deficiencia enzimática	Principales metabolitos acumulados
Glucogenosis Tipo 2: enfermedad de Pompe	α -1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosómica)	Glucógeno
Esfingolipidosis Gangliosidosis G_{M1} Tipo 1: infantil generalizada Tipo 2: juvenil	Gangliósido G_{M1} β -galactosidasa	Gangliósido G_{M1} , oligosacáridos que contienen galactosa
Gangliosidosis G_{M2} Enfermedad de Tay-Sachs Enfermedad de Sandhoff	Subunidad α de hexosaminidasa Subunidad β de hexosaminidasa Proteína activadora del gangliósido	Gangliósido G_{M2} Gangliósido G_{M2} Gangliósido G_{M2}
Sulfatidosis Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfátido
Deficiencia de múltiples sulfatasas	Arilsulfatasas A, B y C; esteroide sulfatasa; iduronato sulfatasa; heparano N-sulfatasa	Sulfátido, sulfato de esteroide, sulfato de heparano, sulfato de dermatano
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactocerebrósido
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A	Ceramida trihexósido
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucocerebrósido
Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Mucopolisacaridosis (MPS)		
MPS I-H (Hurler)	α -L-iduronidasa	Sulfato de dermatano, sulfato de heparano
MPS II (Hunter)	L-iduronosulfato sulfatasa	
Mucolipidosis (ML)		
Enfermedad de célula I (ML II) y polidistrofia pseudo-Hurler	Déficit de enzimas fosforilantes esenciales para la formación del marcador de reconocimiento celular manosa-6-fosfato; las hidrolasas ácidas que carecen del marcador de reconocimiento no se pueden dirigir hacia los lisosomas y se secretan a nivel extracelular	Mucopolisacárido, glicolípido
Otras enfermedades de los hidratos de carbono complejos		
Fucosidosis	α -fucosidasa	Esfingolípidos que contienen fucosa y fragmentos de glucoproteínas
Manosidosis	α -manosidasa	Oligosacáridos que contienen manosa
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina amida hidrolasa	Aspartil-2-desoxi-2-acetamido-glucosilamina
Otras enfermedades por depósito lisosómico		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol, triglicéridos
Deficiencia de fosfatasa ácida	Fosfatasa ácida lisosómica	Ésteres de fosfato

colesterol desde los lisosomas al citosol. Se acumulan colesterol y gangliósidos, y los pacientes pueden presentarse con hidropesía fetal, hepatitis neonatal o (lo más frecuente) degeneración neurológica progresiva desde la infancia con ataxia, distonía y regresión psicomotora.

Enfermedad de Gaucher (p. 153)

La enfermedad de Gaucher es un grupo de trastornos autosómicos recesivos en los que hay mutaciones que producen una menor actividad de la glucocerebrosidasa. La escisión de la ceramida (derivada de las membranas celulares de los leucocitos y de los eritrocitos viejos, así como del recambio de gangliósidos del encéfalo) se ve alterada. La acumulación de glucocerebrósido se produce en los fagocitos mononucleares y, en algunas formas, en el SNC. Las manifestaciones de la enfermedad son secundarias a la carga de material depositado, así como a la activación del macrófago y a la producción local de citocinas. Se identifican tres variantes:

- El *tipo I* es la más forma más frecuente (99% de los casos) y ocurre en adultos, con una mayor incidencia en judíos europeos; hay concentraciones reducidas, pero detectables, de actividad enzimática. Esta forma crónica *no neuropática* se asocia al depósito de glucocerebrósido en los fagocitos mononucleares. Aunque no hay afectación encefálica, los pacientes tienen una esplenomegalia masiva y linfadenopatía, y la afectación medular provoca erosiones óseas que pueden causar fracturas patológicas. La pancitopenia o la trombocitopenia dan lugar a un hiperesplenismo; la esperanza de vida no se ve muy afectada.
- El *tipo II* es una *forma neuropática aguda* que afecta a lactantes pero sin predilección por los judíos. Se asocia a una hepatoesplenomegalia, pero predomina el deterioro progresivo del SNC con muerte a una edad temprana.
- El *tipo III* es intermedio, con afectación sistémica de macrófagos, así como enfermedad neurológica progresiva que empieza en la adolescencia.

Morfología (p. 153). Las células afectadas (células de Gaucher) se distienden al llenarse de material que se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) y presentan un aspecto fibrilar que recuerda al de un «pañuelo de papel arrugado» (compuesto de lisosomas alargados que contienen lípidos almacenados en pilas en dos capas).

Características clínicas (p. 154). El diagnóstico prenatal es posible con análisis enzimáticos del líquido amniótico o análisis con sondas de ADN, aunque hay más de 150 mutaciones conocidas. El tratamiento de sustitución con enzimas recombinantes es eficaz pero caro; se están evaluando el trasplante de médula ósea y/o la transferencia de genes a células de la médula ósea, así como el tratamiento de reducción del sustrato.

Mucopolisacaridosis (p. 154)

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de trastornos debidos a déficits hereditarios de enzimas que degradan los glucosaminoglucanos (abundantes en la matriz extracelular de los tejidos conjuntivos). Los sustratos acumulados son el sulfato de heparano, el sulfato de dermatano, el sulfato de queratano y el sulfato de condroitina.

Se conocen diversas variantes clínicas de las MPS (de la I a la VII), cada una debida a un déficit de una enzima específica. Todas son autosómicas recesivas excepto la MPS II (*síndrome de Hunter*), que es recesiva ligada al cromosoma X. La gravedad se relaciona con el grado de déficit enzimático. Todas las formas son, en general, progresivas y se caracterizan por:

- Características faciales toscas.
- Hepatoesplenomegalia.
- Turbidez corneal.
- Engrosamiento valvular y subendotelial arterial.
- Rigidez articular.
- Retraso mental.

Morfología (p. 154). Las células afectadas están distendidas y muestran un citoplasma claro (células en globo) que contienen material que se tiñe con PAS. Los mucopolisacáridos acumulados se encuentran en muchos tipos de células, incluidos los fagocitos mononucleares, los fibroblastos, las células endoteliales, las células del músculo liso y las neuronas.

Características clínicas (p. 155). Los dos síndromes mejor caracterizados son:

- El *síndrome de Hurler* (MPS I-H), debido a un déficit de α -L-iduronidasa es una forma grave con inicio a los 6 a 24 meses y muerte a las edades de 6 a 10 años, habitualmente debida a complicaciones cardiovasculares.
- El *síndrome de Hunter* (MPS II), en el que no hay opacificación corneal y tiene un curso generalmente más leve que el síndrome de Hurler.

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis) (p. 155)

Las enfermedades por depósito de glucógeno se deben a déficits hereditarios en la síntesis o en el catabolismo del glucógeno (fig. 5-2); los trastornos pueden restringirse a tejidos específicos o ser sistémicos. En función de las deficiencias enzimáticas específicas y los cuadros clínicos resultantes, las glucogenosis se dividen en tres grupos principales:

- La *forma hepática* se debe a deficiencias en enzimas que influyen, sobre todo, en el catabolismo hepático del glucógeno; se caracterizan por una glucemia baja (hipoglucemia) y por la acumulación hepática de glucógeno. El prototipo es la enfermedad de von Gierke (tipo I), debida a un déficit de la glucosa-6-fosfatasa, que convierte la glucosa-6-fosfato en glucosa; otras son deficiencias en la fosforilasa hepática o enzima desramificante (v. fig. 5-2).
- La *forma miopática* se caracteriza por deficiencias de enzimas que aportan combustible a la glucólisis en los músculos estriados. Suelen debutar de forma característica con debilidad muscular y calambres después del ejercicio sin aumentos del lactato sanguíneo inducidos por el ejercicio; los músculos esqueléticos muestran una acumulación de glucógeno. La enfermedad de McArdle (tipo V) se debe a un déficit de la fosforilasa muscular.
- *Otras formas* se asocian a un déficit de α -glucosidasa (maltasa ácida) o a la falta de la enzima ramificante; suelen dar lugar a una sobrecarga de glucógeno en muchos órganos y a una muerte temprana. La glucogenosis de tipo II o enfermedad de Pompe se debe a un déficit de esta enzima lisosómica, la maltasa ácida (α -glucosidasa). Como en otras enfermedades por depósito lisosómico, se afectan muchos órganos; sin embargo, la afectación cardíaca es más prominente en este trastorno.

Trastornos asociados a defectos en las proteínas que regulan el crecimiento celular (p. 157)

El crecimiento y la diferenciación normales de las células están regulados por proteínas derivadas de protooncogenes y genes supresores de tumores. Las mutaciones de estos genes son importantes en la patogénesis tumoral (v. capítulo 7); sin embargo, solo aproximadamente el 5% de todos los cánceres se deben a mutaciones en línea germinal (la mayoría son autosómicos dominantes) y la gran mayoría de las mutaciones asociadas al cáncer en estos genes son *de novo* en células somáticas.

Trastornos multigénicos complejos (p. 158)

Estos trastornos se deben a una interacción entre formas variantes de genes y factores ambientales. Las variantes genéticas con al menos dos alelos diferentes y una incidencia en la población $\geq 1\%$ se llaman *polimorfismos*. Los trastornos genéticos complejos aparecen cuando se heredan juntos

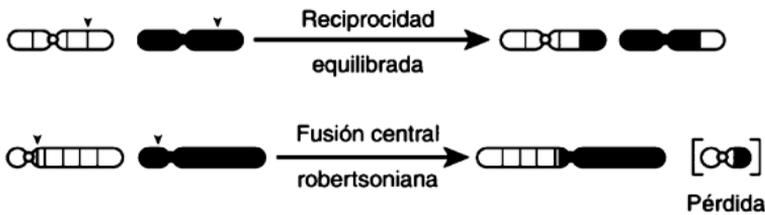
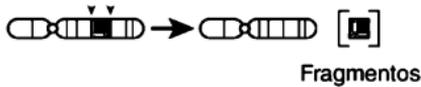
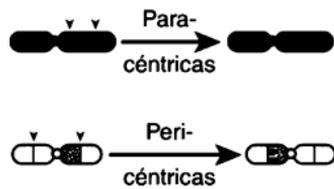
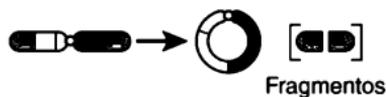
TRANSLOCACIONES**ISOCROMOSOMAS****DELECCIONES****INVERSIONES****CROMOSOMAS EN ANILLO**

Figura 5-3 Tipos de reordenamientos cromosómicos.

La tinción con Giemsa produce características bandas claras y oscuras en cada cromosoma, conocidas como bandeo G. En un cariotipo con bandas (400-800 bandas por conjunto haploide), las diversas regiones están marcadas con bandas prominentes numeradas secuencialmente, comenzando desde el centrómero hacia fuera. Las bandas se subsegmentan ulteriormente; así, la notación *Xp21.2* denota un segmento cromosómico localizado en el brazo corto del cromosoma X en la región 2, banda 1 y subbanda 2.

Trastornos numéricos

Los trastornos numéricos son:

- *Monosomía*, asociada a un cromosoma normal menos.
- *Trisomía*, asociada a un cromosoma extra.
- *Mosaicismo*, asociado a una o más poblaciones de células, algunas con un número cromosómico normal y otras con cromosomas extra o perdidos.

Los trastornos numéricos de los cromosomas se deben a errores ocurridos durante la división celular. La monosomía y la trisomía suelen deberse a que no se separan los cromosomas durante la gametogenia (primera división meiótica), mientras que los mosaicos se producen cuando los errores mitóticos tienen lugar en el cigoto. La monosomía de los autosomas suele dar lugar a una muerte fetal temprana y a abortos espontáneos, mientras que las trisomías pueden tolerarse mejor y desequilibrios similares en los cromosomas sexuales suelen ser compatibles con la vida.

Alteraciones estructurales de los cromosomas (p. 159)

(fig. 5-3)

- *Deleción*: pérdida de un segmento terminal o intermedio (pieza media) de un cromosoma.
- *Translocación*: implica la transferencia de un segmento de un cromosoma a otro:

- *Equilibrada recíproca*: implica un intercambio de material cromosómico entre dos cromosomas sin ganancia ni pérdida neta de material genético.
- La *fusión robertsoniana (céntrica)* o la translocación recíproca entre dos cromosomas acrocéntricos afecta al brazo corto de uno y al brazo largo de otro. La transferencia de segmentos lleva a la formación de un cromosoma anormalmente largo y a otro sumamente pequeño. Este último suele perderse. Esta translocación predispone a la formación de gametos anómalos (desequilibrados).
- *Isocromosoma*: se forma cuando se pierde un brazo (corto o largo) y el que queda se duplica, lo que da lugar a un cromosoma de dos brazos cortos o largos; en los que nacen vivos, el isocromosoma más frecuente afecta al cromosoma X y se denomina i(X)(q10) con la duplicación resultante (y, de este modo, la trisomía) de genes en el brazo largo y una eliminación (con monosomía) de genes en el brazo corto.
- *Inversión*: reordenamiento asociado a dos roturas en un cromosoma, seguido de la inversión y la reincorporación del segmento roto.
- *Cromosoma en anillo*: eliminación que afecta a los dos extremos seguido de la fusión de extremos dañados.

Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas (p. 161)

Trisomía 21 (síndrome de Down) (p. 161)

Es el trastorno cromosómico más frecuente (1 de cada 700 nacimientos) y una causa importante de retraso mental:

- Alrededor del 95% tienen un cromosoma 21 extra completo (p. ej., 47,XY,+21). En el 95% de estos casos, el cromosoma extra es de origen materno. La incidencia está muy influenciada por la edad materna: 1 de cada 1.550 nacimientos en mujeres menores de 20 años; 1 de cada 25 en mujeres mayores de 45 años.
- Aproximadamente el 4% de todos los casos tienen material cromosómico extra derivado de un cromosoma de un progenitor que lleva una translocación del brazo largo del cromosoma 21 al cromosoma 22 o 14. Debido a que el óvulo fecundado posee autosomas 21 normales, el fragmento cromosómico translocado proporciona la misma dosis de tres genes de la trisomía 21. Tales casos son con frecuencia (pero no siempre) familiares, porque el progenitor es portador de una translocación robertsoniana. La edad materna no tiene ninguna influencia.
- Las variantes de tipo mosaico suponen alrededor del 1% de todos los casos; tienen una mezcla de células con un número normal de cromosomas y células con un cromosoma 21 extra. La edad materna no tiene ninguna influencia.
- Las características clínicas comprenden (fig. 5-4, A):
 - Cara plana con hendiduras palpebrales oblicuas y pliegues epicánticos; surcos simiescos en las manos.
 - Retraso mental acentuado.
 - El 40% de los pacientes tienen cardiopatías congénitas, especialmente defectos en el cojinete endocárdico, responsable de la mayoría de las muertes en la lactancia y la infancia.
 - Aumento de 10 a 20 veces en el riesgo de leucemia aguda.
 - Respuestas inmunitarias anómalas que conducen a infecciones recurrentes y autoinmunidad frente a la tiroides.
 - Enfermedad de Alzheimer prematura.

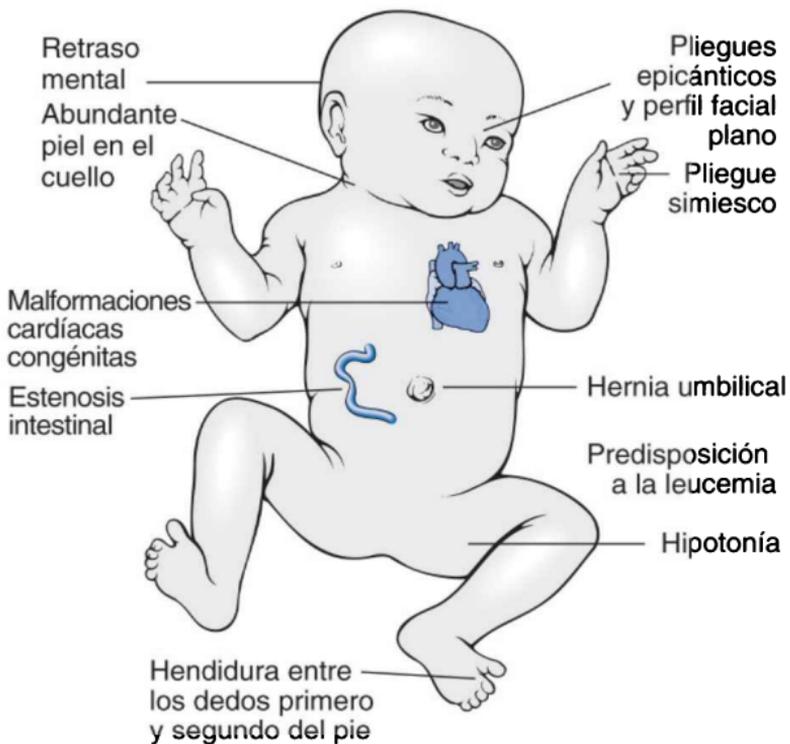
Otras trisomías (p. 163)

La trisomía 18 (*síndrome de Edwards*; fig. 5-4, B) y la trisomía 13 (*síndrome de Patau*; fig. 5-4, C) son mucho menos frecuentes que la trisomía 21; ambas se asocian a un aumento de la edad materna. Los lactantes afectados tienen malformaciones graves y suelen morir en el primer año de vida.

Síndrome por delección del cromosoma 22q11.2 (p. 163)

El síndrome por la delección del cromosoma 22q11.2 es bastante frecuente (1 de cada 4.000 nacimientos) y se debe a una pequeña delección de la banda 11.2 en el brazo largo del cromosoma 22. Las características clínicas asociadas a esta delección (v. más adelante) constituyen un espectro que comprende el *síndrome de DiGeorge* (v. capítulo 6) y el *síndrome velocardiofacial*. La inmunodeficiencia de linfocitos T y la hipocalcemia son más prominentes en algunos casos (síndrome de DiGeorge), mientras que la dismorfia facial y las malformaciones cardíacas son más llamativas en otros (síndrome velocardiofacial):

- Defectos cardíacos congénitos.
- Alteraciones en el paladar.
- Dimorfismo facial.
- Retraso del desarrollo.
- Aumento de la incidencia de trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, bipolar, trastorno con hiperactividad y déficit de atención).
- Déficit variable de linfocitos T.
- Hipoparatiroidismo.

**TRISOMÍA 21: SÍNDROME DE DOWN**

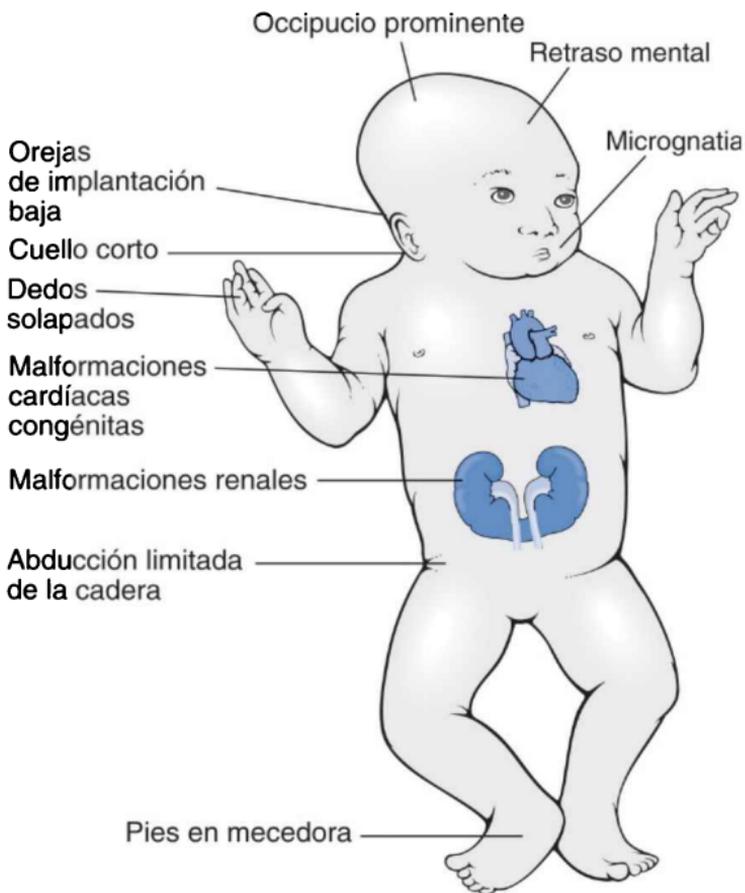
Incidencia: 1 de cada 700 nacimientos

Cariotipos:

Tipo trisomía 21:	47,XX, +21
Tipo translocación:	46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
Tipo mosaico:	46,XX/47,XX, +21

A

Figura 5-4 Características clínicas y cariotipos de algunas trisomías autosómicas.



TRISOMÍA 18: SÍNDROME DE EDWARDS

Incidencia: 1 de cada 8.000 nacimientos

Cariotipos:

Tipo trisomía 18: 47,XX, +18

Tipo mosaico: 46,XX/47,XX, +18

B

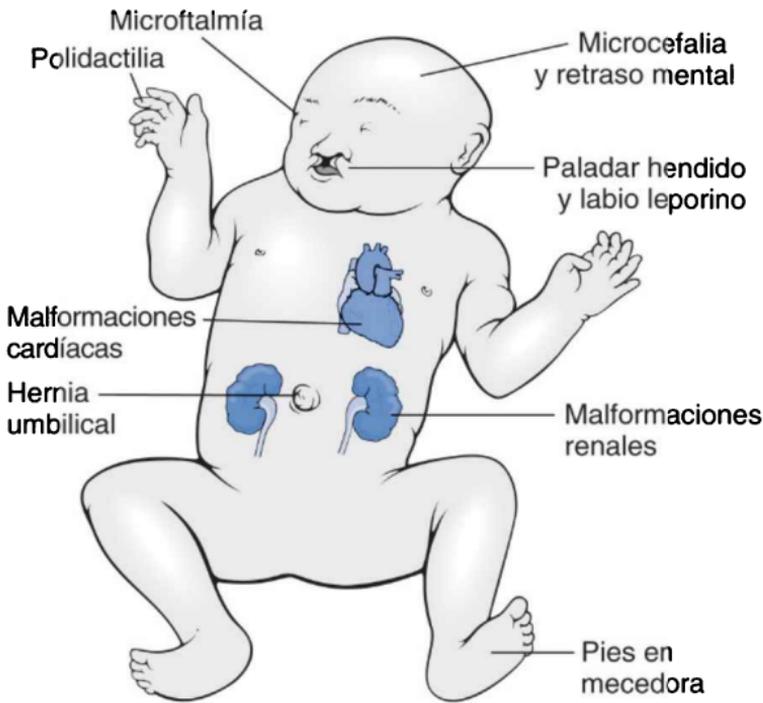
Figura 5-4 (cont.)

Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales (p. 164)

Los desequilibrios en los cromosomas sexuales son más frecuentes que los autosómicos, porque suelen tolerarse mejor. Por ejemplo, la naturaleza más leve de las aberraciones asociadas al cromosoma X se relaciona con el hecho de que normalmente hay una inactivación aleatoria de un cromosoma X (hipótesis de Lyon):

- La inactivación aleatoria del cromosoma X materno o paterno ocurre pronto en la embriogénesis y lleva a la formación de un cuerpo de Barr.
- Las mujeres normales son mosaicos funcionales con dos poblaciones de células, una con un cromosoma X paterno activado y otra con un cromosoma materno X inactivado.
- Con cromosomas X extra, se inactivan todos menos un cromosoma X.

Como las aberraciones numéricas de los cromosomas X (extra u omitidos) se asocian, sin embargo, a alteraciones somáticas y gonadales, la hipótesis de Lyon se modifica como sigue:



TRISOMÍA 13: SÍNDROME DE PATAU

Incidencia: 1 de cada 15.000 nacimientos

Cariotipos:

Tipo trisomía 13:	47,XX, +13
Tipo translocación:	46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Tipo mosaico:	46,XX/47,XX, +13

C

Figura 5-4 (cont.)

- Son necesarios los dos cromosomas X para una gametogenia normal; el X inactivado se reactiva de forma selectiva en células germinales durante la formación del gameto.
- La inactivación del X respeta ciertas regiones del cromosoma necesarias para el crecimiento y el desarrollo normales; hasta el 20% de los genes situados en el brazo corto de cualquier cromosoma X «inactivado» escapa a la inactivación.

El cromosoma Y es necesario y suficiente para el desarrollo masculino. Independientemente del número de cromosomas X, la presencia de un solo Y dirige el desarrollo hacia el sexo masculino.

Síndrome de Klinefelter (p. 165)

El síndrome de Klinefelter es un hipogonadismo masculino asociado a dos o más cromosomas X y al menos a un cromosoma Y. Tiene una incidencia de alrededor de 1 por cada 660 nacimientos vivos de hombres; 47,XXY es el más frecuente (es decir, el 90% de los casos) y el resto son mosaicos (p. ej., 46,XY/47,XXY). Las características clínicas son:

- Infertilidad masculina.
- Hábito corporal eunucoide.
- Retraso mental mínimo o nulo.
- Elevada incidencia de diabetes mellitus de tipo 2 (la testosterona baja causa resistencia relativa a la insulina).
- Ausencia de características sexuales secundarias masculinas.

- Ginecomastia con un riesgo 20 veces mayor de cáncer de mama respecto a los hombres normales; distribución femenina del cabello.
- Testículos atrofiados.
- Concentraciones plasmáticas elevadas de hormona estimulante del folículo y de estrógenos; las concentraciones de testosterona son bajas.
- Osteoporosis y fracturas por desequilibrio de hormonas sexuales.

El hipogonadismo y otras características clínicas se explican con el patrón de inactivación X. Por ejemplo, el gen que codifica el receptor de andrógenos está en el cromosoma X. Tiene repeticiones del trinucleótido CAG muy polimórficas con repeticiones CAG más largas, lo que conduce a una menor actividad del receptor; de manera fortuita (o no) el cromosoma X con las repeticiones CAG más cortas se inactiva de forma preferente.

Síndrome de Turner (p. 166)

El síndrome de Turner es un hipogonadismo en fenotipos femeninos debido a una monosomía completa o parcial del cromosoma X; 45,X ocurre en el 57% de los casos, y hay deleciones parciales del cromosoma X y mosaicos (p. ej., 45,X/46,XX) en el resto. Técnicas sensibles indican que el 75% de los pacientes con síndrome de Turner pueden ser en realidad mosaicos. Los isocromosomas del brazo largo con deleción del brazo corto (46,X,i[Xq]) y los cromosomas anulares con deleciones de los brazos largo y corto dan lugar a un fenotipo de Turner. La variabilidad cariotípica explica la heterogeneidad del fenotipo de Turner (45,X es el más afectado). En el 75% de los casos, el cromosoma X es de origen materno, lo que apunta a que el defecto primario radica en la gametogenia paterna. Las características clínicas comprenden las siguientes:

- Linfedema en el cuello, las manos y los pies.
- Cuello alado (debido a dilatación linfática precoz).
- Estatura corta.
- Tórax ancho y pezones muy separados.
- Amenorrea primaria.
- Falta de desarrollo de las características sexuales secundarias normales.
- Ovarios muy atróficos y fibrosos (cintillas ováricas).
- Cardiopatías congénitas, en particular coartación aórtica.

El hipogonadismo y la falta de maduración sexual secundaria se deben a que son necesarios dos cromosomas X para una ovogenia normal y para el desarrollo ovárico. De este modo, los pacientes afectados tienen una pérdida acelerada de ovocitos y sufren la menopausia antes de experimentar la menarquia. La estatura corta procede de la pérdida de las dos copias (expresadas) del gen *SHOX* (*short stature homeobox gene*) en el cromosoma X, que afecta a la altura. Los mecanismos de las malformaciones cardíacas son desconocidos.

Hermafroditismo y pseudohermafroditismo (p. 167)

- Los *hermafroditas verdaderos* son sumamente raros (hay ovarios y testículos combinados en forma de un ovotestículo o con una gónada a cada lado). El 50% tienen un cariotipo 46,XX; la mayor parte del resto son mosaicos 46,XX/46,XY, y muy pocos, 46,XY. Los testículos en un sujeto 46,XX implican un quimerismo críptico del gen *SRY* (que dicta la diferenciación testicular) o posiblemente una translocación de Y a un autosoma.
- Los *pseudohermafroditas femeninos* tienen un cariotipo 46,XX con ovarios normales y genitales externos ambiguos o virilizados. La causa más frecuente es la exposición a esteroides andrógenos durante la gestación (p. ej., debido a una hiperplasia suprarrenal congénita o a tumores maternos secretores de andrógenos).
- Los *pseudohermafroditas masculinos* tienen cromosomas Y; las gónadas son, por tanto, solo testículos, pero los genitales externos son ambiguos o completamente femeninos. El trastorno se debe a una virilización defectuosa del embrión masculino debido a una menor síntesis de

andrógenos o a la resistencia a la acción de los andrógenos. La forma más frecuente es la *feminización testicular completa*, un trastorno ligado al X asociado a mutaciones en el gen de los andrógenos localizado en Xq11-Xq12.

Trastornos monogénicos de herencia no clásica

(p. 168)

Enfermedades causadas por mutaciones en secuencias repetidas de trinucleótidos (p. 168) (tabla 5-7)

Aproximadamente 40 trastornos, incluidos la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich, el síndrome del cromosoma X frágil y múltiples tipos de ataxia espinocerebelosa, se asocian a la expansión de secuencias de trinucleótidos; los cambios neurodegenerativos dominan el cuadro clínico:

- La mayoría de estas repeticiones contienen los nucleótidos guanina (G) y citosina (C), y pueden aparecer en regiones no codificadoras (X frágil) o codificadoras (enfermedad de Huntington).
- Las expansiones en regiones codificadoras (habitualmente trinucleótidos CAG) llevan a la producción de secuencias de poliglutamina en las proteínas y al plegamiento posterior aberrante con agregación (con grandes inclusiones intranucleares), disfunción mitocondrial, respuesta de estrés frente a proteínas sin plegar y apoptosis (fig. 5-5).
- Las expansiones en regiones no codificadoras suprimen la síntesis de la proteína afectada (v. fig. 5-5).
- La proclividad a la expansión de trinucleótidos depende del sexo del progenitor que transmite el trastorno; en el X frágil, las expansiones ocurren en la ovogenia, mientras que en la enfermedad de Huntington se producen durante la espermatogonia.

Síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (p. 169)

El síndrome del cromosoma X frágil es el prototipo de estos trastornos; es una causa frecuente de retraso mental familiar. Desde el punto de vista citogenético, se caracteriza por una «zona frágil» en Xq27.3, que se visualiza como una falta de continuidad en la tinción del cromosoma cuando las células se cultivan en un medio que carece de folato.

- La zona en Xq tiene múltiples repeticiones de nucleótidos CGG en la región 5' sin traducir del *gen del retraso mental familiar 1 (FMR1)*. En sujetos normales, el número medio de repeticiones es de 29 (límites de 6 a 55), mientras que los sujetos afectados tienen de 200 a 4.000 repeticiones; los pacientes con *premutaciones* (asintomáticas) tienen de 55 a 200 repeticiones CGG.
- En mujeres portadoras, las premutaciones sufren una amplificación durante la ovogenia, lo que da lugar a mutaciones completas que después pasan a la progenie. El empeoramiento de la presentación clínica con las generaciones siguientes se llama *anticipación*.
- Como las mutaciones están en el cromosoma X, se trata de un trastorno recesivo ligado al X; sin embargo, como las premutaciones se amplifican solo durante la ovogenia, el patrón de transmisión difiere de los trastornos clásicos ligados al X. En consecuencia, los hombres portadores con premutaciones no suelen tener ningún síntoma ni transmiten la enfermedad. Por el contrario, se afectan casi todos los hijos y aproximadamente el 50% de las hijas de portadores femeninos. Estos también se afectan (es decir, retraso mental) con una frecuencia del 30 al 50%, que es mucho mayor que la de los trastornos típicos ligados al X.
- La expansión de las repeticiones de trinucleótidos en *FMR1* por encima de 230 copias lleva a una metilación génica anómala y a una supresión de la transcripción.

TABLA 5-7 Ejemplos de trastornos por repeticiones de trinucleótidos

Enfermedad	Gen	Locus	Proteína	Repetición	Número de repeticiones	
					Normal	Enfermedad
Expansiones que afectan a regiones no codificantes						
Síndrome del cromosoma X frágil	<i>FMRI (FRAXA)</i>	Xq27.3	FMRP	CGG	6-55	55-200 (pre); > 230 (completo)
Ataxia de Friedreich	<i>FXN</i>	9q21.1	Frataxina	GAA	7-34	34-80 (pre); > 100 (completo)
Distrofia miotónica	<i>DMPK</i>	19q13.3	Proteína cinasa de la distrofia miotónica (DMPK)	CTG	5-37	34-80 (pre); > 100 (completo)
Expansiones que afectan a regiones codificantes						
Atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy)	<i>AR</i>	Xq12	Receptor de andrógenos (AR)	CAG	9-36	38-62
Enfermedad de Huntington	<i>HTT</i>	4p16.3	Huntingtina	CAG	6-35	36-121
Atrofia dentatorrubral palidoluisina (síndrome de Haw River)	<i>ATNL</i>	12p13.31	Atrofina 1	CAG	6-35	49-88
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	<i>ATXN1</i>	6p23	Ataxina 1	CAG	6-44	39-82
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2	<i>ATXN2</i>	12q24.1	Ataxina 2	CAG	15-31	36-63
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	<i>ATXN3</i>	14q21	Ataxina 3	CAG	12-40	55-84
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	<i>CACNA2A</i>	19p13.3	Subunidad α_{1A} de los canales del calcio dependientes del voltaje	CAG	4-18	21-33
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7	<i>ATXN7</i>	3p14.1	Ataxina 7	CAG	4-35	37-306

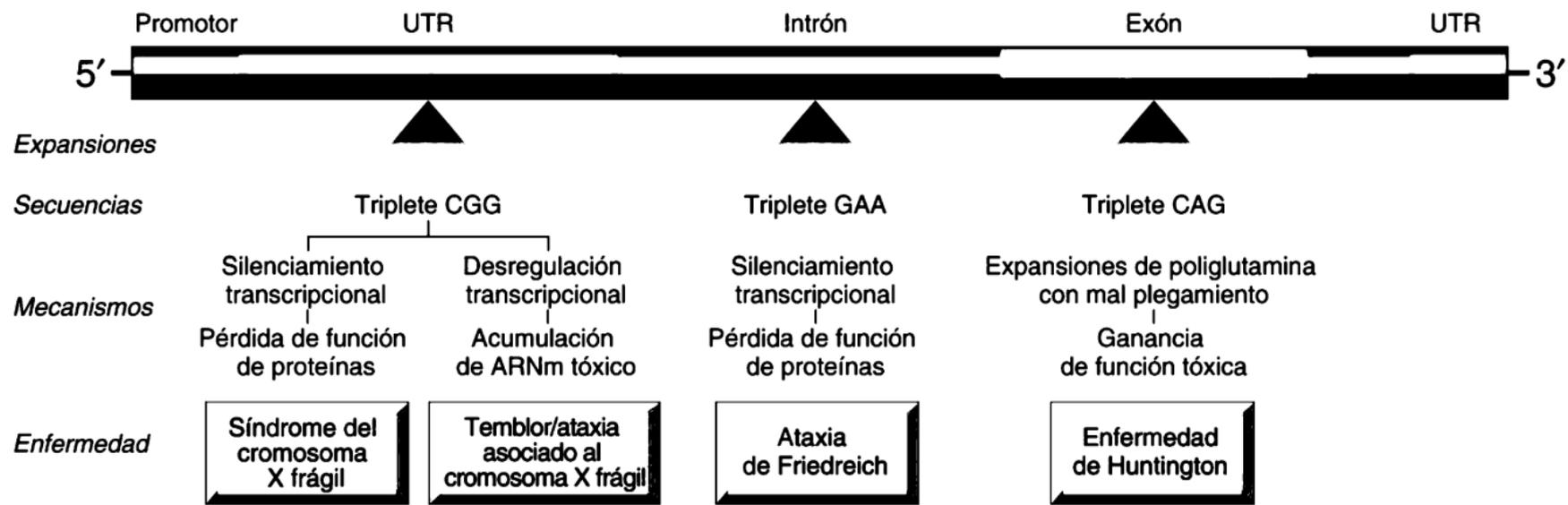


Figura 5-5 Lugares de expansión y secuencia afectada en algunas enfermedades causadas por mutaciones por repetición de nucleótidos. *UTR*, región no traducida.

- La base molecular del síndrome del cromosoma X frágil se relaciona con la pérdida de función de la proteína FMR (FMRP), una proteína citoplásmica abundante en el encéfalo y el testículo. La FMRP es una proteína de unión al ARN asociada a los polirribosomas; suprime la traducción de ciertos transcritos en las uniones sinápticas. La pérdida de FMRP lleva a un aumento de la traducción proteínica y el desequilibrio resultante influye adversamente en la función neuronal con cambios permanentes en la actividad sináptica.
- Los hombres afectados presentan un retraso mental acentuado y el 80% tienen los testículos aumentados de tamaño. Otras observaciones físicas, como la cara alargada y la mandíbula grande, son inconstantes.
- Los portadores de premutaciones también sufren un fracaso ovárico prematuro (mujeres) y una neurodegeneración progresiva (hombres).

Temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (p. 171)

Las premutaciones CGG en el gen *FMR1* en *portadores* también producen el síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil, fenotípicamente diferenciado. En tal caso, en vez de ser metilado y silenciado, el gen *FMR1* continúa siendo transcrito, generando sobreproducción «tóxica» de ARNm, que secuestra las proteínas de unión a ARN en el núcleo. Ello induce insuficiencia ovárica prematura (antes de los 40 años) en mujeres portadoras; los hombres que transmiten el síndrome sufren un trastorno neurodegenerativo progresivo, iniciado en la sexta década de vida.

Mutaciones en genes mitocondriales: neuropatía óptica hereditaria de Leber (p. 171)

Los ovarios contienen múltiples mitocondrias, mientras que los espermatozoides contienen pocos; por ello el contenido mitocondrial de cigotos deriva casi por completo del ovario (las mitocondrias de los espermatozoides también tienden a degradarse de forma selectiva después de la formación del cigoto). De este modo, el ADN mitocondrial (ADNmt) lo transmiten completamente las mujeres y las enfermedades a las que dan lugar las mutaciones en los genes mitocondriales *se heredan de la madre*.

- Las mujeres afectadas transmiten la enfermedad a su descendencia masculina y femenina; las hijas, pero no los hijos, pasan la enfermedad a su prole.
- La expresión de trastornos debidos a mutaciones en los genes mitocondriales es impredecible. Cuando una célula portadora de ADNmt normal y mutado se divide, la proporción de ADN normal y mutado en las células hija es aleatoria y muy variable (una situación llamada *heteroplasmia*). También hay un efecto umbral relacionado con un número mínimo de ADNmt mutado necesario para observar una disfunción oxidativa.
- El ADNmt codifica 22 ARNt, 2 ARNr y 13 genes de proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa. En consecuencia, las mutaciones del ADNmt afectan predominantemente a órganos que dependen mucho del metabolismo energético mitocondrial, como el sistema neuromuscular, el hígado, el corazón y el riñón. El prototipo es la neuropatía óptica hereditaria de Leber, que da lugar a ceguera progresiva, disfunción neurológica y defectos de conducción cardíaca.

Impronta genómica (p. 172)

Hay un proceso epigenético que da lugar a la inactivación diferencial de alelos maternos o paternos de ciertos genes. La *impronta materna* se refiere al silenciamiento de la transcripción del alelo materno, mientras que la *impronta paterna* se refiere a la inactivación del alelo paterno. La impronta ocurre en el óvulo o en el espermatozoides antes de la fecundación y después se transmite de forma estable a todas las células somáticas. El proceso implica una metilación diferencial del ADN o desacetilación de la histona H4, lo que conduce a una inactivación génica selectiva; se calcula

que hay de 200 a 600 genes con impronta y, aunque algunos se inactivan de forma aislada, la mayoría se agrupa en grupos regulados por elementos comunes que actúan en *cis*.

Síndromes de Prader-Willi y Angelman (p. 172)

Los síndromes de Prader-Willi y de Angelman son trastornos genéticos infrecuentes causados por la delección de regiones adyacentes en el cromosoma 15 (15q12). En esta región hay genes maternos y paternos con impronta. El síndrome de Prader-Willi ocurre cuando se elimina el 15q12 paterno, lo que deja detrás solo el producto genético materno «silenciado». El síndrome de Angelman implica la delección de la región 15q12 materna, lo que deja detrás solo un gen paterno «silenciado».

- El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por retraso mental, estatura corta, hipotonía, obesidad e hipogonadismo. En algunos casos falta todo un cromosoma 15 paterno, sustituido por dos cromosomas 15 maternos (y, por tanto, silenciados) (disomía uniparental).
- Los pacientes con *síndrome de Angelman* presentan retraso mental, ataxia, convulsiones y una risa inapropiada. También puede producirse por una disomía uniparental (recepción de dos cromosomas 15 paternos).

En el síndrome de Angelman, el gen paterno con impronta afectado es *UBE3A*, que codifica una ubiquitina ligasa que interviene en la dirección de proteínas celulares para su degradación hacia el proteosoma en regiones particulares del encéfalo. El gen o genes inversos en el síndrome de Prader-Willi no se conocen, aunque se ha implicado a uno que codifica una pequeña riboproteína nuclear N (implicada en el corte alternativo de los genes).

Mosaicismo gonadal (p. 174)

El mosaicismo gonadal se debe a mutaciones que afectan de manera selectiva a las células destinadas a formar las gónadas en el embrión. Como se afectan las células germinales, uno o más de los miembros de la descendencia pueden manifestar la enfermedad, aunque las células somáticas no se vean implicadas, y el sujeto afectado tiene un fenotipo normal.

Diagnóstico genético molecular (p. 174)

El análisis de la enfermedad a nivel de los ácidos nucleicos presenta altos grados de sensibilidad y especificidad, favorecidos por la amplificación y el análisis de mínimas cantidades de material, incluso de células individuales. Las consideraciones para la adecuada toma de muestras tisulares (p. ej., de sangre periférica, tejido tumoral, esputo) comprenden la valoración de si el trastorno es generalizado (presente en todos los tipos celulares) o somático (restringido a tejidos concretos); los patógenos infecciosos pueden presentar localización específica.

Métodos diagnósticos e indicaciones para la realización de las pruebas (p. 174)

Indicaciones para el análisis de alteraciones genéticas hereditarias (p. 174)

- La evaluación prenatal se realiza en muestras obtenidas por amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, sangre de cordón umbilical o ADN libre en sangre materna (el 10% de la cual es de origen fetal); está indicada en los siguientes contextos:
 - Edad materna avanzada.
 - Progenitor con un reordenamiento cromosómico equilibrado conocido.
 - Anomalías fetales ecográficas.

- Niños expuestos a riesgo de trastornos genéticos específicos en virtud de los antecedentes familiares.
- La evaluación posnatal suele efectuarse en linfocitos de sangre periférica y se basa en la sospecha clínica:
 - Anomalías congénitas múltiples.
 - Sospecha de síndrome metabólico.
 - Retraso mental o del desarrollo idiopáticos.
 - Sospecha de aneuploidía (p. ej., síndrome de Down).
 - Sospecha de enfermedad monogénica.
- La evaluación en pacientes de edad adulta o avanzada se realiza en sangre periférica o tejidos específicos, para patologías que se manifiesten de modo tardío:
 - Síndromes cancerosos hereditarios.
 - Enfermedad monogénica leve atípica (p. ej., fibrosis quística atenuada).
 - Trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Huntington).

Indicaciones del análisis de alteraciones genéticas adquiridas (p. 175)

- Diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas:
 - Mutaciones específicas o alteraciones citogenéticas que son características de ciertos tumores (p. ej., *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica).
 - Determinación de la clonalidad como indicadora de malignidad.
 - Identificación de alteraciones genéticas que puedan influir en el tratamiento (p. ej., mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGF] en el cáncer de pulmón).
 - Determinación de la eficacia terapéutica (presencia de enfermedad residual).
 - Detección de mutaciones secundarias resistentes al tratamiento.
- Diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas:
 - Detección de microorganismos específicos (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], micobacterias).
 - Identificación de microbios resistentes a fármacos específicos.
 - Determinación de la eficacia terapéutica (p. ej., cargas víricas en la hepatitis C).

Reacción en cadena de la polimerasa y detección de alteraciones en la secuencia del ADN (p. 175)

Las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten amplificar pequeñas cantidades de ADN; estos fragmentos amplificados son posteriormente analizados con los métodos siguientes:

- *Secuenciación de Sanger*. El ADN amplificado se mezcla con ADN polimerasa, una secuencia cebadora, nucleótidos no marcados (A, C, G y T) y cuatro nucleótidos «terminales» (terminador didesoxi), marcados con diferentes marcadores fluorescentes. La ulterior reacción genera especies de ADN de todas las longitudes posibles, cada una de ellas con una marca fluorescente específica, que corresponde a la base terminadora en su extremo. Después de proceder a electroforesis capilar para separar los fragmentos de ADN por pesos moleculares, la secuencia puede «leerse» por simple inspección.
- *Pirosecuenciación*. Este método presenta la ventaja de liberar pirofosfato cuando un nucleótido se incorpora a una cadena de ADN creciente. Utilizando un cebador de secuencia única, los nucleótidos individuales (A, C, G o T) se añaden a la mezcla de reacción; si uno o más nucleótidos determinados son incorporados, ello es reflejado por un ensayo indicador de luciferasa y cuantificado por un fotodetector. Esta técnica es más sensible a las variantes de secuencia que la de Sanger y detecta alelos mutados en hasta apenas un 5%, en un entorno de alelos normales (como en el caso de las células cancerosas en un estroma mayoritariamente no maligno).

- **Extensión del cebador de una base.** Esta técnica se emplea cuando se identifican mutaciones en una posición nucleotídica específica y detecta frecuencias muy bajas, del 1-2%. La secuencia cebadora se diseña para unirse solo a una base en dirección 5' de la posición del nucleótido diana. A continuación se añaden nucleótidos fluorescentes terminadores marcados y se efectúa una extensión de polimerasa de una sola base, con posterior determinación de las cantidades relativas de señales fluorescentes naturales y variantes.
- **Análisis de longitud de fragmentos de restricción.** El ADN de una muestra es digerido con enzimas de restricción (endonucleasas que se escinden solo en secuencias específicas). Si una mutación afecta al sitio de restricción, los productos de PCR naturales y mutantes generan bandas de longitud diferentes tras la electroforesis.
- **Análisis de longitud del amplicón.** Las mutaciones que afectan a la longitud del ADN (p. ej., deleciones o expansiones) se detectan utilizando cebadores de PCR que delimitan la región de deleción o expansión; puede detectarse y cuantificarse tras la electroforesis.
- **PCR en tiempo real.** Esta variante de la técnica de PCR básica se sirve de la incorporación de nucleótidos marcados con fluoróforos para cuantificar la presencia de una determinada secuencia. Las cantidades mayores generan una señal más intensa en menos tiempo, mientras que las secuencias de frecuencia inferior no producen señal hasta las rondas adicionales de amplificación de la PCR.

Análisis molecular de las alteraciones genómicas (p. 176)

Las deleciones grandes, las duplicaciones o los reordenamientos complejos no son a veces idóneos para las técnicas basadas en la PCR. En tales casos se recurre a hibridación.

Hibridación in situ fluorescente (p. 177)

La hibridación *in situ* fluorescente (FISH) utiliza sondas de ADN marcadas con fluorescencia que se unen a regiones cromosómicas específicas. La FISH se aplica a células que no se dividen, a partir de diversas preparaciones (como las de material de archivo fijado). Se aplica a la detección de anomalías cromosómicas (aneuploidía y reordenamientos), deleciones y amplificaciones génicas.

Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (p. 177)

La amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) combina la hibridación y el ligamiento de ADN y la amplificación de PCR para detectar deleciones y duplicaciones de cualquier tamaño. Pares de cebadores se unen de lado a lado a una sola cadena de ADN diana y se ligan a ella. Ello sirve como plantilla para la amplificación de la PCR. Si el ADN diana es modificado de alguna manera, una de las dos sondas no se une y el ligamiento (y la consiguiente amplificación) no se produce.

Inmunotransferencia de Southern (p. 177)

Esta técnica utiliza la hibridación de una sonda específica de secuencia para restringir ADN digerido por enzimas que se ha separado mediante electroforesis en gel. Las bandas de tamaño diferente al normal indican anomalía genética.

Tecnología de matrices citogenómicas (p. 177)

La tecnología de matrices citogenómicas incluye la *hibridación genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices)* y las *matrices de genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)*:

- En la *CGH de matrices*, el ADN de prueba y el ADN normal son habitualmente marcados con sondas fluorescentes verdes o rojas, a las que se permite unirse competitivamente a una matriz con sondas de ADN que comprende el genoma a intervalos espaciados regulares. La intensidad relativa de la fluorescencia en la unión se compara en cada mancha; si

la unión es equivalente en ambas muestras, el resultado es una mancha amarilla, mientras que, si predomina una u otra (por sobreexpresión o mutación que afecte a la capacidad de hibridación) prevalecen las fluorescencias verde o roja.

- Las *matrices de genotipificación de SNP* presentan un enfoque similar, aunque utilizan sondas diseñadas para la detección de SNP, polimorfismos del ADN frecuentes presentes en aproximadamente cada mil nucleótidos, en exones, intrones y secuencias reguladoras.

Marcadores de polimorfismos y diagnóstico molecular (p. 178)

Dos *loci* de ADN incluso separados por una distancia de 100.000 pares de bases en un mismo cromosoma presentan aún una elevada probabilidad de cosegregación durante la meiosis (se dice, así, que presentan *ligamiento*). Por tanto, si la naturaleza exacta de la enfermedad causante de una enfermedad genética no se conoce, el análisis molecular puede aprovechar el fenómeno del ligamiento en otros *loci* marcadores conocidos, con objeto de establecer un riesgo relativo. El «haplotipo» de una enfermedad puede definirse a partir de una serie de *loci* marcadores que son cosegregados con el presunto alelo (o alelos) de la enfermedad. Los *loci* marcadores en estudios de ligamiento son *polimorfismos* naturales (es decir, variantes normales en las secuencias de ADN); entre ellos se cuentan los siguientes:

- Los *SNP* son los puntos de referencia físicos en el genoma, transmitidos de manera estable a lo largo de generaciones.
- Los *polimorfismos de longitud repetida* están representados por *repeticiones de microsátélites* (repeticiones de 2 a 6 pares de bases, habitualmente menores de 1 kb de longitud) y *repeticiones minisátélites* (repeticiones de 15 a 70 pares de bases, de 1 a 3 kb de longitud). Las longitudes de estas repeticiones son variables en la población, pero se transmiten de forma estable a través de generaciones, de manera que pueden ligarse a alelos a los que se atribuyen enfermedades. Además, son fáciles de analizar mediante electroforesis en gel con cebadores (*primers*) de PCR que flanquean las secuencias repetidas.

Polimorfismos y análisis pangénomico (GWAS) (p. 179)

El análisis de ligamiento clásico se muestra limitado cuando un alelo de la enfermedad tiene una penetrancia baja o es solo uno de varios genes que contribuyen al fenotipo multifactorial. Este problema puede evitarse con el GWAS, que estudia el ligamiento de variantes genéticas (SNP y polimorfismos de longitud repetida) entre grandes cohortes en la población general con y sin la enfermedad (en lugar de en familias). En el GWAS se supone que los polimorfismos que están representados en exceso en una población enferma están ligados a genes candidatos causales.

Alteraciones epigenéticas (p. 180)

Son modificaciones químicas hereditarias de ADN o cromatina (p. ej., metilación de ADN o acetilación de histonas) que no modifican la secuencia primaria del ADN pero que influyen en la expresión génica. Ejemplos de ello son la impronta y la inactivación de X. El análisis requiere el tratamiento del ADN con sustancias químicas (p. ej., bisulfito de sodio) que convierten los nucleótidos no metilados o metilados en formas detectables o el uso de anticuerpos frente a histonas modificadas precipitadas, con secuenciación del ADN asociado.

Análisis del ARN (p. 180)

Aunque el ARNm es, en general, menos estable que el ADN, la secuenciación de los patrones de expresión del ARNm puede ser útil para:

- La cuantificación de ARN vírico (p. ej., hepatitis C y VIH).
- Translocaciones cromosómicas en las que el punto de rotura está disperso sobre un tramo grande de secuencia de intrones; los reordenamientos

pueden detectarse con mayor facilidad tras el corte alternativo del ADN para producir ARNm.

Secuenciación de próxima generación (p. 180)

La secuenciación de próxima generación (NGS) comprende una serie de nuevas tecnologías que producen ingentes cantidades de datos en secuencia, con un coste relativamente bajo y de forma masiva. A diferencia de la secuenciación de Sanger, que requiere una plantilla simple y homogénea de ADN intacto, las tecnologías de NGS secuencian ADN de una extrema heterogeneidad. Fragmentos individuales de ADN se aíslan y amplifican mediante PCR y, a continuación, las especies amplificadas se secuencian simultáneamente, dando lugar a «lecturas» de 500 bases o menos.

Bioinformática (p. 180)

La ingente cantidad de datos de las lecturas de NGS ha de ser ordenada para ensamblar una secuencia completa:

- **Alineación.** Mediante complejas técnicas computacionales, las lecturas de secuenciación cortas se distribuyen en un genoma de referencia.
- **Detección de variantes.** La secuencia alineada y el genoma de referencia se comparan y, cuantas más sean las lecturas que cubren una secuencia en particular, mayores serán la «profundidad» de la apreciación y la probabilidad de detectar una variante. Si hay evidencia suficiente de diferencia con respecto al genoma de referencia, se considera que se ha detectado una variante.
- **Anotación e interpretación de variantes.** Las variantes detectadas pueden evaluarse en cuanto a nombres de genes, cambios de codificación y efectos previstos de las proteínas, así como comparándolas con bases de datos de las variaciones previamente descritas, benignas o patógenas. Ello permite asignarle una probable significación.

Aplicaciones clínicas de la secuenciación de ADN por secuenciación de próxima generación (p. 181)

Para la secuenciación, el ADN genómico se divide en pequeños fragmentos (< 500 pares de bases) y se agregan secuencias de unión de oligonucleótidos compatibles con el instrumento para generar una *biblioteca*.

- La *secuenciación dirigida* es aquella en la que solo un subconjunto de genes se seleccionan inicialmente (p. ej., mediante sondas complementarias individualizadas) para la preparación de la NGS. Dicho subconjunto puede constar de unas pocas decenas de genes o de hasta casi un millar.
- La *secuenciación del exoma completo* es una secuenciación dirigida que utiliza miles de sondas específicas para extraer el 1,5% del genoma que contiene exones codificantes de proteínas.
- La *secuenciación del genoma completo (WGS)* es la secuenciación global de todo el genoma. Debido a su coste, se realiza con baja profundidad de secuenciación, por lo que en ocasiones no detecta mutaciones de baja frecuencia en muestras heterogéneas.

Enfermedades del sistema inmunitario

El sistema inmunitario evolucionó sobre todo como defensa contra la invasión microbiana; dicha defensa se consigue porque distingue las moléculas propias de las que no lo son (exógenas o extrañas) y pone en marcha diversos mecanismos efectores que eliminan o neutralizan el invasor percibido. En la respuesta inmunitaria normal (p. ej., las vías de reconocimiento y eliminación de lo que no es propio) participan componentes *innatos* (inespecíficos) y *adaptativos* (específicos del antígeno). Los fundamentos de la inmunidad normal, revisados a fondo en las páginas 186 a 200 de la novena edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, se resumen en los siguientes términos:

- La respuesta inicial a la infección microbiana es mediada por la *inmunidad innata*, que comprende barreras epiteliales, monocitos o macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales (NK), mastocitos y proteínas solubles, como las de la cascada del complemento. La inmunidad innata suele manifestarse con inflamación y, a diferencia de la adaptativa, no presenta especificidad o memoria antigénicas favorables (p. 186).
- La inmunidad innata emplea *receptores de reconocimiento de patrones* (p. ej., receptores de tipo señuelo [TLR]) para reconocer moléculas expresadas por microbios (*patrones moleculares asociados a patógenos*) o producidas por células lesionadas o necróticas (*patrones moleculares asociados al daño*) (p. 187).
- Los *linfocitos NK* (p. 192) destruyen células infectadas por microbios o con daños irreparables. Su actividad citocida suele ser inhibida por receptores de superficie que reconocen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (p. 194) expresado por las células sanas.
- La función del sistema inmunitario adaptativo es mediada por linfocitos, caracterizados por expresión de receptores específicos de los antígenos. Aunque cada linfocito reconoce solo una configuración antigénica, la población acumulada de linfocitos de una persona reconoce hasta 10^9 especificidades diferentes. Las defensas relacionadas con la inmunidad adaptativa se desarrollan más lentamente que las de inmunidad innata (p. 188).
- Los *linfocitos T (derivados del timo)* expresan receptores antigénicos llamados receptores de linfocitos T (TCR), que reconocen los fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos unidos a moléculas del CPH en la superficie de células presentadoras de antígeno (APC) (p. ej., células dendríticas y macrófagos) (p. 190).
- Los *linfocitos B (derivados de médula ósea)* reconocen antígenos mediante anticuerpos unidos a membrana. Tras la unión a los antígenos, los linfocitos B se activan para transformarse en células plasmáticas que producen anticuerpos secretados (p. 191).
- Las *APC* capturan microbios y otros antígenos, los transportan a los órganos linfáticos y los despliegan en asociación a moléculas del CPH, siendo reconocidos por los linfocitos (p. 191); en humanos, las moléculas del CPH se denominan antígenos leucocíticos humanos (HLA). Este reconocimiento induce activación, proliferación y diferenciación de células efectoras y de memoria (p. 200). Las APC más eficaces son las células dendríticas.

- Las células del sistema inmunitario se organizan en tejidos definidos: los *órganos linfáticos generadores*—médula ósea y timo— son las localizaciones en las que se producen los linfocitos maduros, mientras que en los *órganos linfáticos periféricos*—ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides asociados a las mucosas— se desarrollan las respuestas inmunitarias (p. 193).
- La *inmunidad celular* (p. 197) es mediada por linfocitos T diseñados para combatir a los microbios asociados a células (p. ej., microbios fagocitados y microbios presentes en el citoplasma de células infectadas). La *inmunidad humoral* (p. 198) es mediada por anticuerpos y resulta eficaz contra microorganismos extracelulares (en la circulación y las luces mucosas).
- Los *linfocitos T colaboradores CD4+* ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos, activan los macrófagos para destruir los microbios ingeridos, estimulan el reclutamiento de leucocitos y regulan todas las respuestas inmunitarias de los antígenos proteínicos (p. 200). Las funciones de los linfocitos T CD4+ son mediadas por proteínas secretadas llamadas *citocinas* (p. 196). Por su parte, los linfocitos T citotóxicos CD8+ (LTC) destruyen células que expresan antígenos en el citoplasma percibidos como extraños (p. ej., células infectadas por virus y tumorales) y también pueden producir citocinas (p. 196).
- Los anticuerpos secretados por células plasmáticas neutralizan los microbios y bloquean su infectividad, promoviendo la fagocitosis y la destrucción de patógenos. Asimismo, los anticuerpos aportan inmunidad pasiva a los recién nacidos (p. 200).

Hipersensibilidad: lesión tisular mediada por el sistema inmunitario (p. 200)

Las respuestas inmunitarias lesivas se denominan *reacciones de hipersensibilidad*, correspondientes a respuestas excesivas a un estímulo antigénico, atribuibles a desequilibrios de los mecanismos efectores y reguladores. La patología relacionada con el sistema inmunitario obedece a respuestas a antígenos ambientales exógenos o a autoantígenos endógenos (*enfermedad autoinmunitaria*). Las respuestas de hipersensibilidad se asocian con frecuencia con ciertos genes (p. ej., el del HLA).

Clasificación de las enfermedades por hipersensibilidad (p. 200)

Las respuestas de hipersensibilidad se dividen en cuatro categorías, según los mecanismos subyacentes a la lesión inmunitaria (tabla 6-1).

Hipersensibilidad inmediata (tipo I) (p. 201)

La *hipersensibilidad inmediata (tipo I)* también se denomina «alergia»; es mediada por anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE) dirigidos contra antígenos específicos (alérgenos). Estas respuestas pueden localizarse en un lugar específico o presentar manifestaciones sistémicas. La propensión a reacciones de hipersensibilidad inmediata (*atopia*) es determinada genéticamente, y los afectados registran títulos superiores de IgE y más células T_{H2} productoras de interleucina 4 (IL-4) que la población general. Existe correlación entre ciertos alelos HLA y la región cromosómica 5q31, que codifica las citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

La síntesis de IgE exige respuestas de linfocitos T colaboradores CD4+ T_{H2}; en particular, la IL-4 y la IL-13 inducen y potencian la síntesis de IgE por los linfocitos B. Los linfocitos T_{H2} también producen otras citocinas que contribuyen a la respuesta de hipersensibilidad de tipo I; de este modo, la IL-4 promueve el desarrollo de linfocitos T_{H2} adicionales, y la IL-5 participa en el desarrollo y la activación de los *eosinófilos*, células efectoras importantes en las respuestas de hipersensibilidad de tipo I.

Sensibilización y activación de los mastocitos (p. 202)

Los anticuerpos IgE sintetizados en respuesta a un alérgeno se unen a los mastocitos a través de receptores específicos de superficie de la Fc (FcεR1)

TABLA 6-1 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunitarias

Tipo de reacción	Trastorno prototípico	Mecanismos Inmunitarios	Lesiones anatomopatológicas
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Anafilaxia, alergias, asma bronquial (formas atópicas)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores desde los mastocitos; posterior atracción de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno de la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana del complemento activado o los receptores de Fc; atracción de leucocitos	Fagocitosis y lisis de las células; inflamación; en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Lupus eritematoso sistémico, algunas formas de glomerulonefritis, enfermedad del suero, reacción de Arthus	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → atracción de leucocitos por los productos del complemento y los receptores de Fc → liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Dermatitis de contacto, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis	Linfocitos T activados → 1) liberación de citocinas → inflamación y activación de los macrófagos; 2) citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivasculares, edema, formación de granulomas, destrucción celular

de afinidad alta. Ante una reexposición, el alérgeno se une a los IgE-FcεR1 y los entrecruza, lo que da lugar a una reacción inmediata (minutos), seguida de reacciones de fase tardía (horas) debido a:

- La liberación (*desgranulación*) de vesículas preformadas que contienen *mediadores primarios*.
- La síntesis *de novo* y la liberación de *mediadores secundarios*.

Los mastocitos también pueden activarse a través de otros estímulos (lo que da lugar a respuestas similares a las desencadenadas por los alérgenos):

- Fragmentos del complemento C3a y C5a (*anafilatoxinas*) que se unen a receptores de superficie.

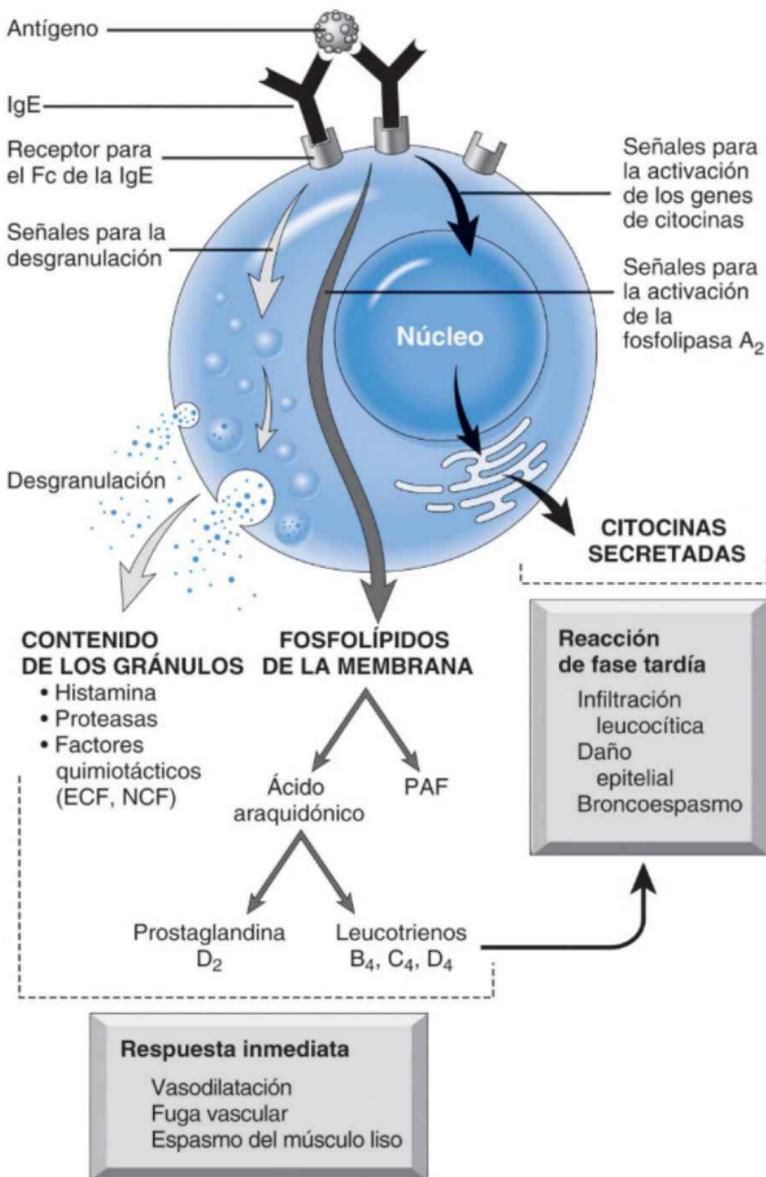


Figura 6-1 Activación de mastocitos por entrecruzamiento de receptores de IgE de superficie, con ulterior liberación de mediadores responsables de las respuestas de fase inmediata y tardía. ECF, factor quimiotáctico de los eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico de los neutrófilos; PAF, factor activador de las plaquetas.

- Quimiocinas (péptidos quimiotácticos, p. ej., IL-8) y adenosina.
- Fármacos, como codeína y morfina.
- Melinita (en el veneno de las abejas).
- Estímulos físicos como la luz del sol, los traumatismos, el ejercicio, y el calor o el frío (el 20-30% de las reacciones de hipersensibilidad inmediata son desencadenadas por estímulos no antigénicos).

Mediadores de la hipersensibilidad inmediata (p. 203)

Las consecuencias de la activación del mastocito se esquematizan en la figura 6-1:

- Una *respuesta inicial rápida* (5 a 30 min) caracterizada por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso bronquial y secreciones glandulares. Esto lo provocan mediadores preformados almacenados en vacuolas de secreción y suele resolverse en menos de 60 min:

- *Aminas biógenas* (p. ej., histamina): contracción del músculo liso bronquial, aumento de la permeabilidad vascular y dilatación e incremento de la secreción de moco.
- *Enzimas* contenidas en la matriz granular (p. ej., quimasa, tripsasa): generan cininas y complemento activado mediante la escisión de proteínas precursoras.
- *Proteoglicanos* (p. ej., heparina).
- *Una segunda fase (tardía)*, que comienza a las 2 a 24 h de la exposición inicial al alérgeno, caracterizada por infiltrados celulares inflamatorios y lesión tisular (especialmente del epitelio). Puede persistir durante días y la provocan los mediadores lipídicos y las citocinas producidas por los mastocitos activados:
 - *Mediadores lipídicos*: producidos a partir de precursores liberados por la acción de la fosfolipasa A₂ en la membrana del mastocito.
 - *Leucotrieno B₄*: muy quimiotáctico para neutrófilos, monocitos y eosinófilos.
 - *Leucotrienos C₄, D₄ y E₄*: miles de veces más potentes que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y de la contracción del músculo liso bronquial.
 - *Prostaglandina D₂*: intenso broncoespasmo y secreción de moco.
 - *Factor activador de las plaquetas (PAF)*: agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoconstricción, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular; quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos, y puede dar lugar a su activación con desgranulación.
 - *Mediadores citocínicos*: reclutan y activan células inflamatorias; son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la IL-1 y las quimiocinas; la IL-4 liberada por los mastocitos amplifica la respuesta T_H2.

Anafilaxia sistémica (p. 204)

La anafilaxia sistémica suele seguir a la administración parenteral u oral de proteínas extrañas, fármacos (p. ej., penicilina), alimentos (p. ej., cacahuetes) o toxinas de insectos (p. ej., veneno de abeja). La gravedad refleja el grado de sensibilización; incluso dosis mínúsculas pueden inducir un shock anafiláctico en un paciente sensibilizado. Aparecen prurito, urticaria y eritema minutos después de la exposición, seguidos de broncoconstricción y edema laríngeo; esto puede aumentar hasta la obstrucción laríngea, el shock hipotensivo y la muerte en minutos u horas.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata locales (p. 205)

Alrededor del 10 al 20% de la población sufre síntomas alérgicos localizados (p. ej., urticaria, angioedema, rinitis y asma) frente a alérgenos frecuentes inhalados o ingeridos (p. ej., pólenes, polvo doméstico y epitelio de animales).

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II) (p. 205)

La hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II) se debe a anticuerpos frente a antígenos extrínsecos o endógenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular; la activación del complemento también desempeña un papel significativo. La enfermedad consiguiente es una consecuencia de tres mecanismos (fig. 6-2); en la tabla 6-2 se presentan ejemplos:

- *Opsonización y fagocitosis*: las células se pueden lisar directamente a través del complejo de ataque del complemento C5-C9 (MAC) u *opsonizar* (aumento de la fagocitosis) como resultado de la fijación de anticuerpos o fragmentos C3b. El anticuerpo unido también puede provocar la lisis celular (sin fagocitosis) por células no sensibilizadas portadoras de receptores del Fc (p. ej., linfocitos NK), lo que se llama también *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*.
- *Inflamación*: los anticuerpos (y la posterior activación del complemento) llevan al reclutamiento y a la activación de células inflamatorias que no son específicas frente a ningún antígeno (neutrófilos y macrófagos).

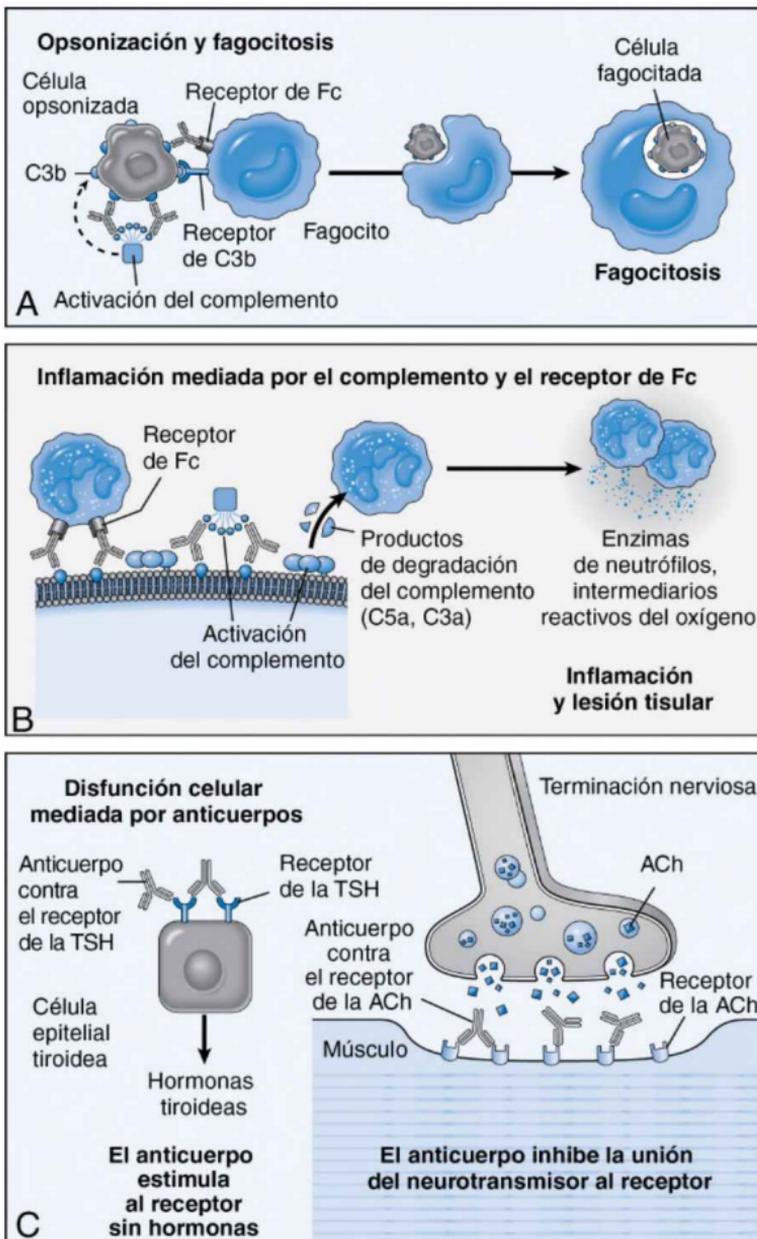


Figura 6-2 Mecanismos de la lesión mediada por los anticuerpos. **A.** Oponización de las células por anticuerpos y componentes del complemento e ingestión por fagocitos. **B.** Inflamación inducida por la unión del anticuerpo a receptores del Fc de los leucocitos y por fragmentos del complemento activado. **C.** Los anticuerpos contra el receptor alteran la función del receptor (p. ej., los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina [ACh] afectan a la transmisión sináptica neuromuscular en la miastenia grave o los anticuerpos contra la hormona tirotrópica [TSH] activan las células epiteliales del tiroides en la enfermedad de Graves).

Estas liberan proteasas y especies reactivas del oxígeno que son lesivas y provocan alteraciones tisulares.

- **Disfunción celular:** ciertos anticuerpos pueden activar de una forma inapropiada o bloquear la función celular u hormonal normal sin producir daño tisular.

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III) (p. 207)

La hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III) está mediada por complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) formados en la circulación o en lugares de depósito del antígeno. Los antígenos pueden ser exógenos (p. ej., microorganismos infecciosos) o endógenos;

TABLA 6-2 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana del eritrocito (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígenos de grupo sanguíneo)	Opsonización y fagocitosis de los eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de la plaqueta (GpIb/IIIa o GpIb/IX)	Opsonización y fagocitosis de las plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas en uniones intercelulares de células epidérmicas (cadherina)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, rotura de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas del gránulo del neutrófilo, probablemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa en membranas basales de glomérulos renales y alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y el receptor de Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared del estreptococo; anticuerpos con reactividad cruzada con el antígeno miocárdico	Inflamación, activación de los macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de la TSH	Estimulación de los receptores de la TSH mediada por anticuerpos	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a la insulina	Receptor insulínico	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anormal, anemia

TABLA 6-3 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	ADN, nucleoproteínas, otros	Nefritis, artritis, vasculitis
Panarteritis nudosa	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (en algunos casos)	Vasculitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos de la pared del estreptococo; pueden «plantarse» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Glomerulonefritis aguda	Antígenos bacterianos (<i>Treponema</i>); antígenos de parásitos (paludismo, esquistosomas); antígenos tumorales	Nefritis
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (<i>Yersinia</i>)	Artritis aguda
Reacción de Arthus	Diversas proteínas extrañas	Vasculitis cutánea
Enfermedad del suero	Diversas proteínas, como proteínas séricas extrañas (globulina antitímocítica)	Artritis, vasculitis, nefritis

la enfermedad mediada por inmunocomplejos puede ser sistémica o local. En la tabla 6-3 se dan ejemplos.

- La *enfermedad por inmunocomplejos sistémica* (p. 207) se debe al depósito de inmunocomplejos circulantes; puede producirse en respuesta a la inoculación de un gran volumen de antígeno exógeno (enfermedad del suero aguda) o por respuestas de anticuerpos frente a antígenos endógenos (p. ej., lupus eritematoso) o a microorganismos infecciosos (p. ej., panarteritis nudosa). El proceso se divide en tres fases:
 - *Formación de inmunocomplejos*: los anticuerpos recién sintetizados suelen aparecer al cabo de 1 semana de la inoculación del antígeno; los anticuerpos se unen entonces a moléculas extrañas para formar inmunocomplejos circulantes.
 - *Depósito de inmunocomplejos*: la tendencia al depósito depende de la naturaleza fisicoquímica de los complejos (p. ej., carga, tamaño) y de las características locales vasculares (p. ej., fenestración, permeabilidad). El depósito es mayor con complejos de tamaño mediano (p. ej., ligero exceso de antígeno) y en lechos vasculares que filtran (p. ej., glomérulo y sinovial).
 - *Lesión causada por inmunocomplejos*: el depósito de inmunocomplejos activa la cascada del complemento; la lesión tisular posterior deriva de la inflamación mediada por el complemento y de las células portadoras de receptores del Fc.

Las exposiciones únicas a un antígeno de gran tamaño tienden a inducir una enfermedad aguda y autolimitada, que se resuelve a medida que se elimina el antígeno incitador (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica); la exposición repetida o prolongada lleva a una lesión tisular crónica y recurrente (p. ej., lupus).

Morfología (p. 208)

La lesión clásica es la *vasculitis aguda* con necrosis de la pared vascular y una intensa acumulación de neutrófilos. El tejido necrótico y los depósitos de inmunocomplejos, complemento y proteínas séricas contribuyen a la formación de un depósito eosinófilo borroso, denominado *necrosis*

fibrinoide. También puede haber una trombosis superpuesta, con la consiguiente necrosis tisular. Los inmunocomplejos y el complemento pueden visualizarse con inmunofluorescencia o microscopia electrónica (depósitos electrodensos). En las lesiones crónicas hay un engrosamiento de la íntima y una cicatriz vascular y/o parenquimatosa.

Enfermedad por inmunocomplejos local (reacción de Arthus) (p. 208)

La enfermedad local por inmunocomplejos se caracteriza por una vasculitis y necrosis tisular localizada; ocurre cuando la formación o el depósito de inmunocomplejos está muy localizado (p. ej., inyección *intracutánea* de antígeno en individuos previamente sensibilizados que portan el anticuerpo circulante apropiado).

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV) (p. 208)

La hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV) está mediada por linfocitos T antígeno-específicos e incluye la hipersensibilidad retardada (HSR) (T CD4+) y la citotoxicidad mediada por linfocitos T (T CD8+) (fig. 6-3). Las respuestas de hipersensibilidad asociada a linfocitos T causan numerosas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas (tabla 6-4).

Inflamación mediada por linfocitos T CD4+ (p. 208)

La inflamación mediada por linfocitos T CD4+ puede ser de dos tipos principales; en las respuestas asociadas a linfocitos CD4+ T_H1 predominan los macrófagos, mientras que las dirigidas por linfocitos CD4+ T_H17 se caracterizan por una infiltración dominada por neutrófilos.

Activación de los linfocitos T CD4+

El reconocimiento de los antígenos peptídicos procesados en las APC da lugar a la producción de IL-2, un factor de proliferación autocrino. La diferenciación de los linfocitos T CD4+ en las líneas T_H1 o T_H17 depende del ambiente de citocinas existente en el momento de la activación inicial del linfocito T. La producción de IL-12 por las APC induce a los linfocitos T_H1, que a su vez producen interferón γ (IFN- γ), que promueve un desarrollo adicional T_H1 y, de este modo, amplifica la reacción. Por el contrario, la IL-1, la IL-6, la IL-23 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) estimularán la diferenciación en linfocitos T_H17.

Respuestas de los linfocitos T efectores diferenciados

- La principal citocina efectora de los linfocitos T_H1 activados es el IFN- γ ; activa a los macrófagos, aumenta la expresión de moléculas de histocompatibilidad de la clase II (que mejora la capacidad de presentación del antígeno), induce la producción de TNF- α e IL-1 (promueven la inflamación) y aumenta la secreción de IL-12 (que amplifica el proceso T_H1). Los macrófagos activados eliminan entonces el elemento ofensivo; la activación mantenida (o la incapacidad de eliminar el estímulo) puede dar lugar a una mayor inflamación y lesión tisular.
- Los linfocitos T_H17 estimulados secretan IL-17, IL-22 y otras citocinas que reclutan y activan neutrófilos y monocitos. Los linfocitos T_H17 también producen IL-21, que amplifica la respuesta T_H17.

Ejemplos clínicos de reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T CD4+

- La respuesta de HSR clásica es la *reacción a la tuberculina* de la inyección intracutánea de derivado proteínico purificado (PPD) obtenido del bacilo tuberculoso. La tuberculosis previa da lugar a linfocitos T CD4+ circulantes reactivos al PPD; la inyección posterior de PPD en tales sujetos lleva al reclutamiento y a la activación de estas células desde 6 a 8 h después con un máximo a las 24 a 72 h (la *respuesta* es la HSR). En el estudio histológico hay un infiltrado perivascular de células mononucleares (linfocitos T CD4+ y macrófagos) con signos de activación endotelial.

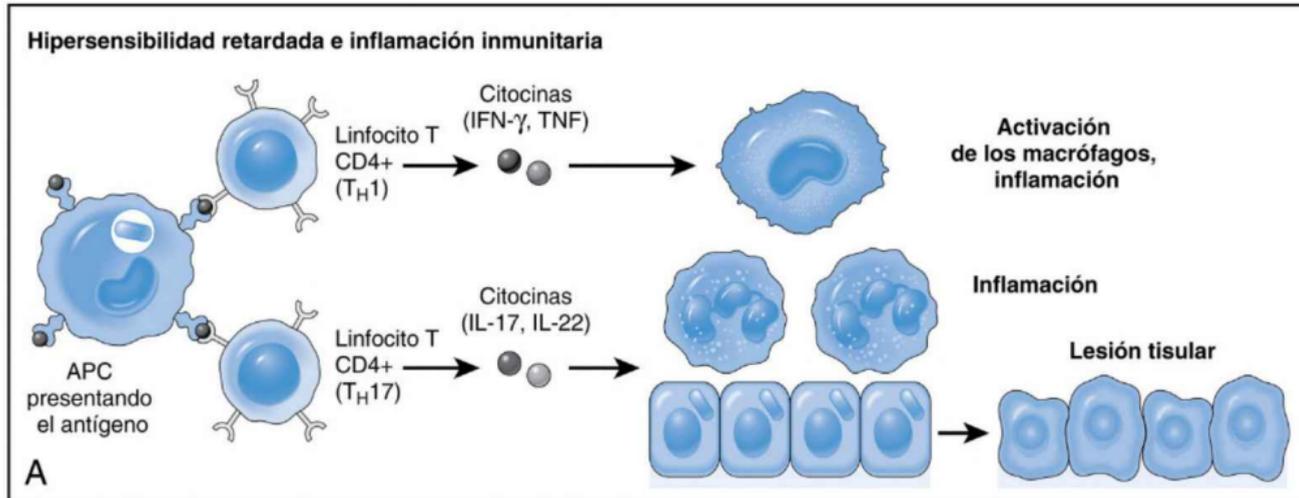


Figura 6-3 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV). A. En las reacciones de HSR, los linfocitos T CD4+ (y a veces los linfocitos T CD8+) responden a los antígenos locales secretando citocinas que reclutan y activan células inflamatorias, lo que conduce a la lesión tisular.

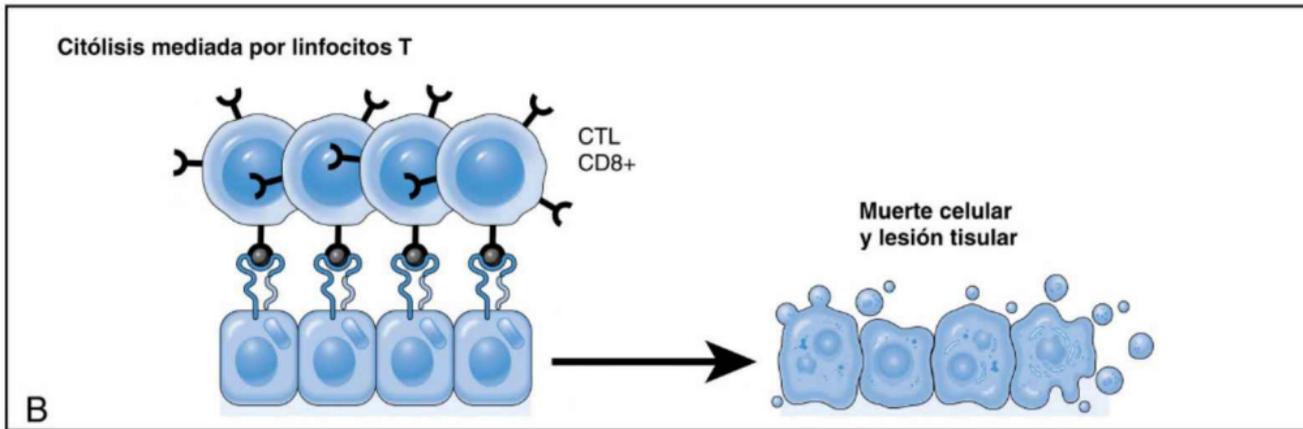


Figura 6-3 (cont.) B. En algunas enfermedades, los CTL CD8+ destruyen directamente células de los tejidos. *CD*, antígeno de designación de grupo.

TABLA 6-4 Enfermedades mediadas por linfocitos T

Enfermedad	Especificidad de linfocitos T patógenos	Principales mecanismos de lesión tisular	Manifestaciones clínico-patológicas
Artritis reumatoide	¿Colágeno? ¿Proteínas propias citrulinadas?	Inflamación mediada por citocinas T _H 17 (¿y T _H 1?) ¿Función de anticuerpos e inmunocomplejos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción de cartílago articular
Esclerosis múltiple	Antígenos proteínicos en mielina (p. ej., proteína básica de mielina)	Inflamación mediada por citocinas T _H 1 y T _H 17, destrucción de mielina por macrófagos activados	Desmielinización en el SNC con inflamación perivascular; parálisis
Diabetes mellitus de tipo 1	Antígenos de células β de los islotes pancreáticos (insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, otros)	Inflamación mediada por linfocitos T, destrucción de células de los islotes por LTC	Insulinitis (inflamación crónica de islotes), destrucción de células β; diabetes
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacterias intestinales; ¿antígenos propios?	Inflamación mediada por citocinas T _H 1 y T _H 17	Inflamación intestinal crónica, obstrucción
Psoriasis	Desconocida	Inflamación mediada principalmente por citocinas T _H 17	Placas destructivas en la piel
Sensibilidad de contacto	Varios compuestos químicos ambientales (p. ej., urusiol de la hiedra venenosa o el roble venenoso)	Inflamación mediada por citocinas T _H 1 (¿y T _H 17?)	Necrosis epidérmica, inflamación dérmica, causante de exantema y ampollas

Se enumeran ejemplos de enfermedades humanas mediadas por linfocitos T. En muchos casos, la especificidad de los linfocitos T y sus mecanismos de lesión tisular se deducen de la similitud con modelos de experimentación animal de las enfermedades.

- La *inflamación granulomatosa* se produce cuando antígenos persistentes o que no pueden degradarse (p. ej., cuerpos extraños) conducen a una activación crónica del macrófago, que se manifiesta en forma de células *epitelioides* grandes; los nódulos de estas células activadas se llaman *granulomas*.
- La *dermatitis de contacto* es otro ejemplo de una respuesta HSR, en este caso a algo propio modificado. Un ejemplo es la hiedra venenosa y la exposición a su constituyente activo, el urusiol, que se une a proteínas del anfitrión y altera su antigenicidad.

Reacciones de citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+ (p. 211)

La generación de CTL CD8+ es el principal patrón de respuesta a muchas infecciones víricas y a células tumorales; los CTL también contribuyen al rechazo de aloinjertos. La lesión inducida por los CTL está mediada por las vías de la perforina-granzima y Fas-ligando Fas (FasL) que, finalmente, inducen la apoptosis.

Enfermedades autoinmunitarias (p. 211)

Las reacciones inmunitarias contra los antígenos propios –autoinmunitad– se deben a la interrupción de la *autotolerancia*, el estado normal en

TABLA 6-5 Enfermedades autoinmunitarias

Específicas de órgano	Sistémicas
Enfermedades mediadas por anticuerpos	
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia autoinmunitaria	
Gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Enfermedad de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Enfermedades mediadas por linfocitos T*	
Diabetes mellitus de tipo 1	Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple	Esclerosis sistémica (esclerodermia) [†]
	Síndrome de Sjögren [†]
Enfermedades de posible mecanismo autoinmunitario	
Enfermedades intestinales inflamatorias (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) [‡]	
Cirrosis biliar primaria [†]	Panarteritis nudosa [†]
Hepatitis autoinmunitaria (activa crónica)	Miopatías inflamatorias [†]

*En estos trastornos se ha demostrado la implicación de los linfocitos T, aunque los anticuerpos también intervienen en la lesión tisular.

[†]Se sospecha una base autoinmunitaria en estos trastornos, aunque las evidencias no son concluyentes.

[‡]Estos trastornos obedecen a respuestas inmunitarias excesivas a los microbios entéricos comensales, a la autoinmunidad o a una combinación de ambas.

que no se responde a los antígenos propios. Las enfermedades autoinmunitarias son mediadas por autoanticuerpos y/o linfocitos T autorreactivos (tabla 6-5).

Tolerancia inmunitaria (p. 212)

Los mecanismos de autotolerancia pueden ser centrales o periféricos:

Tolerancia central (p. 212)

La tolerancia central se refiere al proceso por el cual se eliminan (*selección negativa*) o vuelven inocuos los linfocitos T y B que reconocen antígenos propios. Muchos antígenos propios se expresan en el timo y los presentan APC tímicas; cuando linfocitos T en desarrollo con TCR de elevada afinidad frente a estos antígenos se encuentran con APC tímicas son eliminados. Una proteína llamada *reguladora autoinmunitaria (AIRE)* es responsable de la inducción de la expresión de antígenos propios y, lo que es más interesante, las mutaciones de AIRE dan lugar a una poliendocrinopatía autoinmunitaria (v. capítulo 24). Además, algunos linfocitos T autorreactivos no se eliminan, y originan linfocitos T reguladores.

Cuando los linfocitos B en desarrollo reconocen con fuerza antígenos propios, con frecuencia reactivan la maquinaria para el reordenamiento de inmunoglobulinas, con lo que generan nuevos receptores de linfocito B no reactivos (*edición del receptor*). Si no tiene lugar la edición del receptor, los linfocitos B autorreactivos también sufren apoptosis.

Sin embargo, la eliminación clonal no es perfecta y pueden encontrarse numerosos linfocitos T y B «normales» con receptores que reconocen antígenos propios. A no ser que se limiten mediante los elementos de la tolerancia periférica, pueden causar enfermedades autoinmunitarias.

Tolerancia periférica (p. 213)

Las células autorreactivas que escapan a los mecanismos reguladores centrales pueden eliminarse o inactivarse en la periferia por medio de una de las siguientes vías:

- **Anergia:** puede producirse una inactivación funcional irreversible cuando linfocitos T reconocen antígenos propios sin las señales coestimuladoras necesarias (p. ej., a través de interacciones B7-CD28). Las APC pueden inhibir la activación del linfocito T mediante señales transmitidas a través de receptores de CTLA-4 o PD-1 en el linfocito T. Si linfocitos B autorreactivos se encuentran con el antígeno en tejidos periféricos sin la ayuda del linfocito T, pierden su capacitación para cualquier estimulación antigénica posterior.
- **Supresión por linfocitos T reguladores:** los linfocitos T reguladores –linfocitos CD4+ que expresan CD25 (la cadena α del receptor de la IL-2) y el factor de transcripción Foxp3– pueden inhibir la activación del linfocito y sus funciones efectoras al secretar citocinas como IL-10 y TGF- β . Las mutaciones en *Foxp3* causan varias enfermedades autoinmunitarias denominadas *IPEX* (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*, «alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X»). Es probable que los linfocitos T reguladores también sean importantes para mantener la tolerancia materna al feto en desarrollo (que expresa antígenos paternos).
- **Eliminación por apoptosis:** los antígenos propios que abundan en el tejido periférico pueden provocar una activación persistente de los linfocitos T autorreactivos, lo que conduce a una mayor expresión relativa de moléculas proapoptóticas (p. ej., Bim) o a la expresión de FasL en estas células. La mayor expresión de FasL inducirá la apoptosis de los linfocitos T por unión al Fas coexpresado en estas células; los linfocitos B autorreactivos que expresan Fas también pueden ser eliminados por linfocitos T que expresan FasL. Las mutaciones en el gen *FAS* llevan a un *síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)*.
- **Secuestro antigénico:** las zonas de privilegio inmunitario, como el testículo, el ojo y el encéfalo, pueden secuestrar antígenos tisulares a través de una barrera hematotisular relativamente impermeable. La liberación de tales antígenos antes «privilegiados» (p. ej., debido a una lesión física) es el mecanismo propuesto de la orquitis y la uveítis traumáticas.

Mecanismos de autoinmunidad: principios generales (p. 214)

La autoinmunidad obedece a ciertas combinaciones de genes predisponentes y desencadenantes ambientales (especialmente infecciones), de modo que el sistema inmunitario experimenta lo siguiente:

- Tolerancia o regulación defectuosas de las respuestas inmunitarias.
- Despliegue anómalo de autoantígenos (p. ej., los debidos a modificaciones por estrés o lesión).
- Activación de linfocitos mediada por la inflamación.

Papel de los genes de predisposición (p. 215)

La mayoría de los trastornos autoinmunitarios son alteraciones multigénicas complejas. Aunque muchos se asocian a alelos del HLA de histocompatibilidad específicos (en potencia afectan a la selección negativa o el desarrollo de linfocitos T reguladores), la expresión de moléculas particulares del HLA no es –por sí sola– la causa de la autoinmunidad. Como se describió antes, también se han demostrado defectos en las vías que regulan normalmente la tolerancia periférica o la central (p. ej., AIRE, Fas-FasL, CTLA-4, receptor de IL-2 y Foxp3). También se ha implicado a los polimorfismos de otros genes:

- *PTPN-22* codifica una tirosina fosfatasa y se asocia a múltiples trastornos autoinmunitarios (p. ej., diabetes mellitus de tipo 1 y artritis reumatoide); una fosfatasa defectuosa no contrarrestaría adecuadamente la actividad de las tirosina cinasas del linfocito y, de este modo, podría llevar a una activación excesiva.
- *NOD-2* forma parte del mecanismo de percepción de microbios intracelulares y se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal; el *NOD-2* defectuoso favorece la penetración y posterior respuesta inflamatoria frente a los microorganismos gastrointestinales comensales, normalmente bien tolerados.

- Los *receptores de la IL-2 y la IL-7* se asocian a la esclerosis múltiple; los polimorfismos pueden influir en el desarrollo y en el mantenimiento del linfocito T regulador.

Papel de las infecciones (p. 216)

El inicio de las enfermedades autoinmunitarias a menudo se asocia temporalmente a la infección. Esto puede deberse a un estímulo positivo coestimulador, que supera los mecanismos de tolerancia periférica. La infección podría, además, romper la tolerancia por *mimetismo molecular*; si un microbio comparte epítopos con antígenos propios, las respuestas inmunitarias dirigidas contra él podrían reaccionar de forma cruzada con los tejidos normales y dañarlos. La lesión tisular que se produce en el curso de la respuesta a la infección también puede alterar estructuralmente los antígenos propios o liberar antígenos propios normales; estas moléculas activarían entonces a los linfocitos T, que no toleran los antígenos alterados u ocultos antes. La piel y el microbioma intestinal normales influyen en el desarrollo de la autoinmunidad, repercutiendo en las proporciones relativas de linfocitos T efectoros y reguladores.

Características generales de las enfermedades autoinmunitarias

(p. 217)

Una vez inducidas, las enfermedades autoinmunitarias tienden a ser progresivas (aunque con recaídas y remisiones ocasionales). Esto se debe, en parte, a asas de amplificación intrínseca que el sistema inmunitario emplea para permitir que un número inicialmente pequeño de células reactivas supere finalmente la infección. Además, las respuestas inmunitarias están sometidas al fenómeno de la *extensión del epítipo*; muchos posibles epítopos dentro de antígenos propios no se presentan normalmente a linfocitos T en desarrollo y, de este modo, no hay ninguna oportunidad de desarrollar tolerancia a tales péptidos *crípticos*. Sin embargo, si tales epítopos se hacen reconocibles en la vida posnatal debido a la alteración molecular de antígenos propios, los linfocitos T reactivos a ellos pueden dar lugar a una autoinmunidad persistente. El fenómeno se llama *extensión del epítipo*, ya que la respuesta inmunitaria se «extiende» a determinantes que antes no se reconocían.

Las consecuencias clínicas y patológicas de una enfermedad autoinmunitaria específica estarán influidas por la naturaleza de la respuesta; así, las respuestas T_H1 tendrán una inflamación rica en macrófagos y elementos mediados por anticuerpos sustanciales, mientras que la lesión mediada por el neutrófilo predominará en las respuestas T_H17 . Diferentes enfermedades autoinmunitarias muestran también solapamientos clínicos y patológicos sustanciales, de manera que puede no ser posible una clasificación precisa.

Lupus eritematoso sistémico (p. 218)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el trastorno autoinmunitario sistémico prototípico, caracterizado por numerosos autoanticuerpos, especialmente *anticuerpos antinucleares (ANA)*. La incidencia se acerca a 1 por cada 2.500 habitantes en algunas poblaciones generales; la relación mujer:hombre es de 9:1, y 1 de cada 700 mujeres afectadas se encuentran en edad fértil. La prevalencia es el doble o el triple en personas de raza negra u origen hispano que en blancos.

Espectro de autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

(p. 218)

Los ANA suelen detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta. Los patrones de inmunofluorescencia (p. ej., homogéneo, periférico, moteado, nucleolar), aunque inespecíficos, pueden indicar el tipo de autoanticuerpo circulante. Los ANA también aparecen en otros trastornos autoinmunitarios y en hasta el 10% de los sujetos normales (tabla 6-6), pero los *anticuerpos frente al ADN bicatenario (anti-ADNbc)* y el *antígeno Smith* son altamente sugestivos de LES.

TABLA 6-6 Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Enfermedad	Especificidad del anticuerpo	Positividad (%)	Asociación a características de enfermedades específicas
LES	ADN bicatenario	40-60	Nefritis; específica del LES
	U1-RNP	30-40	Específica del LES
	Antígeno de Smith (Sm) (proteína nuclear de partículas de RNP pequeñas)	20-30	
	Nucleoproteínas Ro (SS-A)/La (SS-B)	30-50	Bloqueo cardíaco congénito; lupus neonatal
	Complejos fosfolípido-proteína (anti-PL)	30-40	Síndrome antifosfolípido (en ~10% de los pacientes con LES)
	Múltiples antígenos nucleares («ANA genéricos»)	95-100	Hallados en otras enfermedades autoinmunitarias, inespecíficos
Esclerosis sistémica	ADN topoisomerasa 1	30-70	Enfermedad cutánea difusa, enfermedad pulmonar; específica de la esclerosis sistémica
	Proteínas centroméricas (CENP) A, B, C	20-40	Enfermedad cutánea limitada, pérdida digital isquémica, hipertensión pulmonar
	ARN polimerasa III	15-20	Inicio agudo, crisis renal por esclerodermia, cáncer
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A La/SS-B	70-95	
Miositis autoinmunitaria	Histidilo aminoacil-ARNt sintetasa, Jo1	25	Enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud
	Antígeno nuclear Mi-2	5-10	Dermatomiositis, exantema cutáneo
	MDA5 (receptor citoplásmico del ARN vírico)	20-35 (japoneses)	Lesiones cutáneas vasculares, enfermedad pulmonar intersticial
	Proteína nuclear TIF1 γ	15-20	Dermatomiositis, cáncer
Artritis reumatoide	Péptidos citrulinados cíclicos (CCP); varias proteínas citrulinadas	60-80	Específicos de la artritis reumatoide
	Factor reumatoide (inespecífico)	60-70	

Los autoanticuerpos citados se asocian a frecuencias elevadas en ciertas enfermedades. Los ANA «genéricos», que reaccionan frente a numerosos antígenos nucleares, son positivos en una amplia proporción de pacientes con LES, pero también en otras enfermedades autoinmunitarias. El porcentaje de positividad se refiere al porcentaje aproximado de pacientes con pruebas positivas para cada anticuerpo.

La tabla se compiló con la colaboración del Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University.

Junto con los ANA, los pacientes con LES producen otros autoanticuerpos, algunos dirigidos contra elementos sanguíneos (es decir, eritrocitos, plaquetas, leucocitos). Además, del 30 al 40% de los pacientes con LES tienen anticuerpos frente a proteínas asociadas a fosfolípidos (*anticuerpos antifosfolipídicos*); son anticuerpos que reconocen epítomos revelados cuando las proteínas forman complejos con los fosfolípidos. Algunos se unen al antígeno cardiolipina, lo que da lugar a falsos resultados positivos en la sífilis. Otros interfieren (prolongan) con los análisis de coagulación *in vitro*; estos, denominados *anticoagulantes lúpicos*, ejercen en realidad un efecto *procoagulante in vivo*, lo que causa un estado hipercoagulable con trombosis vasculares, abortos espontáneos de repetición e isquemia cerebral focal u ocular (*síndrome secundario a anticuerpos antifosfolipídicos*).

Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico (p. 219)

- **Factores genéticos:** la concordancia entre gemelos monocigóticos (> 20%) y el agrupamiento familiar y del HLA apoyan fuertemente una predisposición genética. Aunque se desconoce la causa, la presencia de una plétora de autoanticuerpos lleva a pensar en un defecto básico en el mantenimiento de la tolerancia del linfocito B. Los déficits congénitos de ciertos componentes del complemento (C2, C4 o C1q) también pueden afectar a la eliminación de inmunocomplejos y favorecer el depósito tisular.
- **Factores inmunitarios:** la eliminación defectuosa de linfocitos B autoreactivos y los mecanismos de tolerancia periférica ineficaces son los más importantes; pueden contribuir la activación inadecuada del linfocito B por ARN y ADN nucleares a través de TLR o la mediada por la elaboración anómala de interferones de tipo I u otras citocinas. Finalmente, los linfocitos T CD4+ específicos frente a antígenos del nucleosoma pueden escapar a la tolerancia.
- **Factores ambientales:** la luz ultravioleta (UV) exacerba el LES al inducir la apoptosis, aumentar la producción de IL-1 por los queratinocitos y, potencialmente, alterar el ADN aumentando su inmunogenicidad. Los estrógenos también están implicados debido a la predilección por sexo y edades de la enfermedad, y ciertos fármacos (p. ej., hidralacina y procainamida) pueden inducir directamente respuestas similares al LES.

Un modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico (p. 221)

La lesión celular (p. ej., UV y otras lesiones ambientales) llevan a la apoptosis y a una mayor carga de antígenos nucleares. La tolerancia defectuosa de los linfocitos B y T produce autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos nucleares, y los inmunocomplejos resultantes son ingeridos por los linfocitos B y las células dendríticas; la unión posterior del TLR a su ligando aumenta la activación celular, la producción de citocinas y la síntesis de autoanticuerpos, lo que causa más apoptosis y un círculo que se retroalimenta.

Mecanismo de la lesión tisular (p. 221)

La lesión tisular se produce sobre todo por medio de la formación de inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III) o por la lesión mediada por anticuerpos contra las células sanguíneas (hipersensibilidad de tipo II). Aunque los ANA no pueden entrar en las células, estos autoanticuerpos circulantes pueden formar, sin embargo, inmunocomplejos con el contenido intracelular liberado de otras células dañadas. El síndrome antifosfolipídico secundario provoca complicaciones trombóticas y las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus se han atribuido a anticuerpos dirigidos contra neuronas o receptores de neurotransmisores.

Morfología (p. 222). Aunque puede afectarse cualquier órgano, los tejidos afectados más característicos son la piel, los vasos sanguíneos, los riñones y el tejido conjuntivo. *Es clásica la presencia de una hipersensibilidad de tipo III con vasculitis necrosante aguda y depósitos fibrinoides en las arterias pequeñas y las arteriolas.* Pueden encontrarse inmunoglobulinas, ADNbc y C3 en las paredes vasculares, y con frecuencia hay un infiltrado linfocítico

perivascular. En los casos crónicos, los vasos muestran un engrosamiento fibroso y un estrechamiento luminal.

- **Riñón:** está afectado en casi todos los casos de LES; el principal mecanismo de lesión es el depósito de inmunocomplejos. Se reconocen cinco patrones de *nefritis lúpica* con grados crecientes de infiltración celular, trombosis microvascular y depósito en la pared vascular; a su vez, estas se asocian a grados crecientes de hematuria, proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal.
- **Piel:** el *eritema malar* es la lesión clásica (*eritema en alas de mariposa*), junto con lesiones cutáneas variables que van desde el eritema a las ampollas en cualquier localización. La luz solar exagera las lesiones. Microscópicamente, se observa degeneración de la capa basal con depósitos en la unión dermoepidérmica de inmunoglobulinas y complementos. La dermis muestra una fibrosis variable, infiltrados perivasculares de células mononucleares y cambios vasculares fibrinoides.
- **Articulaciones:** hay una sinovitis inespecífica que no es erosiva con mínima deformidad articular.
- **Sistema nervioso central (SNC):** las manifestaciones neuropsiquiátricas probablemente sean secundarias a la lesión endotelial y a la oclusión (anticuerpos antifosfolípidicos) o bien a la alteración de la función neuronal como resultado de los autoanticuerpos frente al antígeno de membrana sináptico.
- **Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas:** al principio, la serositis es fibrinosa con vasculitis focal, necrosis fibrinoide y edema; después progresa a las adherencias, que posiblemente obliteren las cavidades serosas (es decir, el saco pericárdico).
- **Aparato cardiovascular:** la principal afectación es la pericarditis; la miocarditis es mucho menos frecuente, y (aunque se trata de una observación clásica) la *endocarditis verrugosa no bacteriana* (de Libman-Sacks) es infrecuente. Esta última muestra numerosas vegetaciones pequeñas y verrugosas (1-3 mm) en las superficies de entrada o salida del flujo (o ambas) de las válvulas mitral y tricúspide. Puede haber, además, un engrosamiento difuso de las valvas mitrales o aórticas con estenosis o insuficiencia funcional. Hay una incidencia creciente de aterosclerosis coronaria acelerada, potencialmente atribuible a la exacerbación de factores de riesgo tradicionales (p. ej., hipertensión, hipercolesterolemia), y a inmunocomplejos y una lesión vascular mediada por anticuerpos antifosfolípidicos.
- **Bazo:** son frecuentes la esplenomegalia con engrosamiento capsular y la hiperplasia folicular. Es característica la hiperplasia perivascular de la arteria peniciliar, lo que produce un aspecto en *piel de cebolla*.
- **Pulmones:** la pleuritis y/o los derrames aparecen en el 50% de los pacientes; hay, además, fibrosis intersticial crónica e hipertensión pulmonar secundaria.

Características clínicas (p. 225). Las manifestaciones clínicas del LES son variadas. Puede debutar de manera insidiosa en forma de una enfermedad febril, sistémica, crónica y recurrente con síntomas atribuibles a casi cualquier tejido pero en especial a las articulaciones, a la piel, a los riñones y a las membranas serosas. Los autoanticuerpos frente a componentes sanguíneos pueden inducir trombopenia, leucopenia y anemia. El curso de la enfermedad es muy variable; raramente es fulminante con muerte en semanas a meses.

- En ocasiones puede causar mínimos síntomas (hematuria, exantema) y remitir incluso sin tratamiento.
- Más a menudo, la enfermedad se caracteriza por empeoramientos y remisiones recurrentes a lo largo de muchos años y se consigue controlar con regímenes inmunodepresores.
- La supervivencia a los 5 años es del 90%; a los 10 años es del 80%; la muerte suele deberse a una insuficiencia renal o a infecciones intercurrentes.

Lupus eritematoso discoide crónico (p. 225)

Esta enfermedad se limita a lesiones cutáneas que macroscópica y microscópicamente simulan el LES. Solo el 35% de los pacientes tienen ANA

positivos. Como en el LES, hay un depósito de inmunoglobulina y C3 en la unión dermoepidérmica. Después de muchos años, entre un 5 y un 10% de los sujetos afectados presentan manifestaciones sistémicas.

Lupus eritematoso inducido por fármacos (p. 226)

La hidralacina, la procainamida, la isoniácida, la D-penicilamina y otros fármacos inducen ANA positivos (en hasta el 80% de los pacientes que toman procainamida), al igual que los tratamientos anti-TNF. Sin embargo, menos de un tercio presentan sintomatología lúpica. Aun habiendo afectación multi-orgánica, la enfermedad renal y del SNC es infrecuente. Los anticuerpos anti-ADNbc son inhabituales, a diferencia de los anticuerpos antihistonas. Existen posibles asociaciones HLA diferenciadas para cada fármaco (*HLA-DR4* para la hidralacina y *HLA-DR6* para la procainamida). El lupus eritematoso relacionado con fármacos suele remitir al suspender el medicamento causal.

Artritis reumatoide (v. capítulo 26)

Síndrome de Sjögren (p. 226)

El síndrome de Sjögren se caracteriza por sequedad ocular (*queratoconjuntivitis seca*) y oral (*xerostomía*) debidas a una destrucción inmunitaria de las glándulas lagrimales y salivales. Alrededor del 40% de los casos se producen de manera aislada (forma primaria o *síndrome seco*); el resto se asocian a otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, que es la más frecuente, LES o esclerodermia); el 90% de los pacientes son mujeres de entre 35 y 45 años.

- La mayoría de los pacientes tienen factor reumatoide (un autoanticuerpo IgM que se une a la IgG propia) sin artritis reumatoide; los ANA contra las ribonucleoproteínas SS-A (Ro) y SS-B (La) son especialmente frecuentes (v. tabla 6-4).
- La lesión probablemente sea una consecuencia de mecanismos celulares y humorales; lo más probable es que la inicien linfocitos T CD4+ que reaccionan con un antígeno propio desconocido tras una lesión infecciosa iniciadora. Se ha implicado al virus de Epstein-Barr (VEB) y al de la hepatitis C, y pacientes infectados por el virus linfótrofo del linfocito T humano (HTLV) de tipo 1 presentan lesiones parecidas.

Morfología (p. 227)

Las glándulas lagrimales y salivales (pueden afectarse también otras glándulas exocrinas) muestran al principio un infiltrado linfocítico periductal con hiperplasia epitelial ductal y obstrucción luminal. A esto le sigue una atrofia acinar, una fibrosis y, finalmente, la sustitución grasa, con un infiltrado de linfocitos en expansión que puede dar lugar a folículos linfáticos y centros germinales. Los cambios secundarios a la pérdida de la secreción glandular son la inflamación corneal, la erosión, las úlceras, y la atrofia de la mucosa oral con fisuras y úlceras inflamatorias; con frecuencia los pacientes sufren sequedad y costras nasales, así como, raramente, perforación del tabique. La afectación respiratoria puede dar lugar a laringitis, bronquitis o neumonitis.

Características clínicas (p. 227)

La xerostomía dificulta la deglución de alimentos y la queratoconjuntivitis puede afectar mucho a la visión. La afectación extraglandular aparece en un tercio de los pacientes con sinovitis, fibrosis pulmonar y neuropatía periférica; aunque las lesiones glomerulares son raras, la disfunción tubular renal (p. ej., acidosis tubular renal y fosfaturia) frecuentemente aparece asociada a nefritis tubulointersticial. Puede haber adenopatías con infiltrados polimorfos en el ganglio linfático y hay un aumento de 40 veces del riesgo de sufrir un linfoma de linfocitos B. *Síndrome de Mikulicz* es un término para el aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales de cualquier causa; la distinción entre el síndrome de Sjögren y otras etiologías (p. ej., sarcoidosis, leucemia, linfoma) requiere una biopsia labial (para estudiar glándulas salivales menores).

Esclerosis sistémica (esclerodermia) (p. 228)

La esclerodermia es un trastorno inflamatorio crónico autoinmunitario caracterizado por una lesión vascular generalizada y una fibrosis progresiva perivascular e intersticial de múltiples órganos. La afectación cutánea es la más importante (en la que puede estar limitada durante años), aunque con frecuencia la fibrosis afecta al tubo digestivo, a los riñones, al corazón, a los músculos y al pulmón. La relación entre mujeres y hombres es de 3:1, con una incidencia máxima en el grupo de edad de 50 a 60 años. Hay dos principales categorías clínicas:

- *Esclerodermia difusa*, con afectación cutánea amplia y progresión rápida con afectación visceral temprana.
- *Esclerodermia limitada*, con afectación cutánea limitada, afectación visceral tardía y un curso relativamente benigno.

Los pacientes con una enfermedad limitada también pueden sufrir calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias o *síndrome CREST*.

Etiología y patogenia (p. 228)

- *Autoinmunidad*: actualmente se especula con que los linfocitos T CD4+ responden a antígenos aún sin identificar y liberan citocinas (p. ej., TGF- β y IL-13) que activan otras células inflamatorias y fibroblastos. También se desencadena una inmunidad humoral inadecuada, lo que produce diversos autoanticuerpos como los ANA (v. tabla 6-6); estos son buenos marcadores de la enfermedad, pero no tienen por qué provocar ninguna lesión:
 - Los anticuerpos contra la topoisomerasa I (*anti-Scl-70*) son muy específicos y se asocian a esclerodermia difusa y fibrosis pulmonar.
 - Los anticuerpos anticentroméricos se encuentran con más frecuencia en pacientes con una enfermedad limitada y síndrome CREST.
- *Lesión vascular*: la lesión microvascular es una característica especial de la esclerosis sistémica y, de hecho, puede ser el trastorno incitante primario. Aunque se desconoce la causa de la lesión, se especula con que se trata de una consecuencia de ataques autoinmunitarios directos o el resultado de una inflamación perivascular crónica. Independientemente de esto, los ciclos repetidos de lesión endotelial seguidos de la agregación plaquetaria llevan a la liberación de varios factores de crecimiento y citocinas (p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], TGF- β) que, finalmente, inducen la proliferación del músculo liso vascular y del fibroblasto, así como la síntesis de matriz, que estrecha la luz vascular.
- *Fibrosis*: se debe no solo a la cicatrización en el contexto de una lesión isquémica sino también a la elaboración de citocinas fibrogénicas y a la hipersensibilidad de los fibroblastos a varios factores de crecimiento.

Morfología (p. 229). Los vasos de todo el cuerpo exhiben infiltrados linfocíticos perivascuales con oclusión vascular focal y edema; a esto le sigue temporalmente una fibrosis perivascular progresiva y un engrosamiento hialino vascular. La manifestación de estos cambios vasculares varía con el tipo de tejido:

- *Piel*: macroscópicamente, la piel exhibe una esclerosis difusa con atrofia. Las zonas afectadas inicialmente son edematosas con una consistencia pastosa. Finalmente, los dedos fibrosados se afilan y adquieren un aspecto de garra con una reducción de la movilidad, y la cara, un aspecto de máscara. La obliteración vascular focal produce úlceras y las yemas de los dedos pueden sufrir una autoamputación.
- *Tubo digestivo*: muestra una atrofia progresiva y fibrosis de la muscular, más destacada en el esófago, donde adopta la apariencia de una manguera de riego. A lo largo del tubo digestivo hay un adelgazamiento de la mucosa, úlceras y cicatrización.
- *Sistema osteomuscular*: es frecuente una sinovitis inflamatoria que progresa a una fibrosis; la destrucción articular es rara. La afectación

muscular empieza en la zona proximal con edema e infiltrados perivasculares mononucleares, que progresa a una fibrosis intersticial con degeneración de miofibras.

- **Riñones:** se afectan en las dos terceras partes de los pacientes; *la insuficiencia renal es responsable del 50% de las muertes en la esclerosis sistémica*. Los cambios más prominentes se producen en las paredes vasculares (especialmente en las arterias interlobulares) con proliferación de la íntima y depósito de material mucinoso o colagenoso. Hay hipertensión en el 30% de los casos, de los cuales el 10% tienen una evolución maligna. La hipertensión acentúa los cambios vasculares, lo que a menudo da lugar a una necrosis fibrinoide con trombosis y necrosis.
- **Pulmones:** los pulmones muestran una fibrosis variable de los vasos pulmonares de pequeño calibre con fibrosis intersticial y alveolar difusa que progresa en algunos casos a panales de abeja.
- **Corazón:** los infiltrados perivasculares con fibrosis intersticial en ocasiones evolucionan a una miocardiopatía restrictiva. Puede afectarse el sistema de conducción con arritmias resultantes.

Características clínicas (p. 229). Aunque comparte características con el LES, la artritis reumatoide y la polimiositis, la manifestación más llamativa de las esclerosis sistémica es la fibrosis cutánea. Otros signos clínicos asociados son los siguientes:

- El *fenómeno de Raynaud* (constricción arteriolar episódica en las extremidades) aparece en casi todos los pacientes y precede a otros síntomas en más del 70% de los casos.
- La disfagia se debe a la fibrosis esofágica (es decir, 50% de los pacientes).
- La afectación digestiva lleva a la malabsorción, al dolor intestinal o a la obstrucción.
- La fibrosis pulmonar causa insuficiencia respiratoria o cardíaca derecha.
- La afectación cardíaca directa puede inducir arritmias o insuficiencia cardíaca secundaria al infarto microvascular.
- Se produce una hipertensión maligna, que puede culminar en una insuficiencia renal mortal.

Miopatías inflamatorias (v. capítulo 27)

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (p. 231)

Podría no ser una entidad propia sino un subgrupo heterogéneo de otros trastornos autoinmunitarios (LES, polimiositis y esclerosis sistémica) que con el tiempo podrían evolucionar al LES o a la esclerodermia clásicos. Se caracteriza por:

- Títulos altos de anticuerpos frente a la ribonucleoproteína U1 (v. tabla 6-6).
- Afectación renal inicial moderada.
- Buena respuesta inicial a los esteroides.
- Las complicaciones graves son la hipertensión pulmonar y la enfermedad renal progresiva.

Panarteritis nudosa y otras vasculitis (v. capítulo 11)

Enfermedad relacionada con la IgG₄ (p. 231)

Dentro de este proceso se engloban una serie de trastornos –actualmente descritos en casi todos los tejidos– caracterizados por fibrosis y flebitis obliterante, con infiltrados inflamatorios con predominio de linfocitos T y células plasmáticas productoras de anticuerpos IgG₄. Las concentraciones séricas de IgG₄ también están a menudo elevadas, aunque pueden no contribuir a las lesiones patológicas. La reducción de linfocitos B aporta ciertos beneficios. Esta entidad comprende cuadros como el *síndrome de Mikulicz* (de glándulas salivales y lagrimales), la *tiroiditis de Riedel*, la *fibrosis retroperitoneal idiopática*, la *pancreatitis autoinmunitaria* y los *seudotumores inflamatorios* de órbita, pulmón y riñón.

Rechazo de trasplantes de tejidos (p. 231)

El rechazo de trasplantes pone en juego los mecanismos de lesión inmunomediada antes comentados, como las respuestas a los CTL y de HSR, y la lesión mediada por anticuerpos. Los injertos entre individuos de la misma especie se llaman *aloinjertos* y los correspondientes a especies diferentes *xenoinjertos*.

Mecanismos de reconocimiento y rechazo de los aloinjertos (p. 231)

El sistema inmunitario del anfitrión se activa por la presencia de moléculas de histocompatibilidad del HLA extrañas situadas en el endotelio y de las células parenquimatosas del tejido trasplantado (fig. 6-4). Las moléculas del HLA aparecen en dos formas –clases I y II– que impulsan aspectos diferentes de las respuestas inmunitarias específicas (v. también pp. 194-196 de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, 9.^a ed.).

- Las *moléculas de la clase I* se expresan en todas las células nucleadas; son heterodímeros compuestos de una glucoproteína polimórfica de cadena pesada (codificada en uno de tres *loci* muy ligados: HLA-A, HLA-B y HLA-C) y una microglobulina β_2 que no es polimórfica. Las moléculas de la clase I ligan fragmentos peptídicos derivados de *proteínas endógenas* (p. ej., productos víricos en casi todas las células infectadas) y presentan estos antígenos procesados a los CTL CD8+, lo que da lugar a su activación.
- Las *moléculas de la clase II* se limitan a las APC, incluidos las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T activados; son heterodímeros compuestos de cadenas α y β sin asociación covalente codificadas en la región HLA-D (con tres sub-*loci* definidos con métodos serológicos DP, DQ y DR). Las moléculas de la clase II ligan fragmentos peptídicos derivados de *proteínas exógenas* y presentan estos antígenos procesados a los linfocitos T colaboradores CD4+, lo que provoca su activación.

Los linfocitos T del anfitrión reconocen el HLA del aloinjerto de dos formas:

- *Vía directa*: los linfocitos T del receptor del trasplante reconocen el HLA del donante en las APC derivadas de este; las células más importantes en este proceso son las células dendríticas del donante. Los linfocitos T CD8+ del receptor reconocen las moléculas de la clase I del HLA del donante y maduran a CTL; los linfocitos T CD4+ reconocen las moléculas de la clase II del HLA del donante; proliferan y se diferencian hasta formar poblaciones de células efectoras T_{H1} (y posiblemente T_{H17}).
- *Vía indirecta*: los linfocitos T del receptor reconocen el HLA del donante tras el procesamiento y la presentación en las APC del receptor (análogo a cualquier otro antígeno exógeno procesado). La principal respuesta es, por tanto, una HSR mediada por linfocitos T CD4+.

La frecuencia de los linfocitos T que reconocen antígenos extraños en un injerto es muy superior a la de los específicos de un microbio en particular, por lo que las respuestas al aloinjerto son mucho más intensas que las específicas de patógenos.

Tras la activación del linfocito, el rechazo está mediado por los siguientes (v. fig. 6-4):

- Citólisis directa parenquimatosa y endotelial mediada por CTL.
- Lesión mediada por el macrófago.
- Disfunción parenquimatosa y vascular mediada por citocinas.
- La lesión microvascular también produce a continuación una isquemia tisular.
- Las *respuestas mediadas por anticuerpos* también pueden ser importantes; tienden a inducir lesiones en las células endoteliales en lugar de en las parenquimatosas.

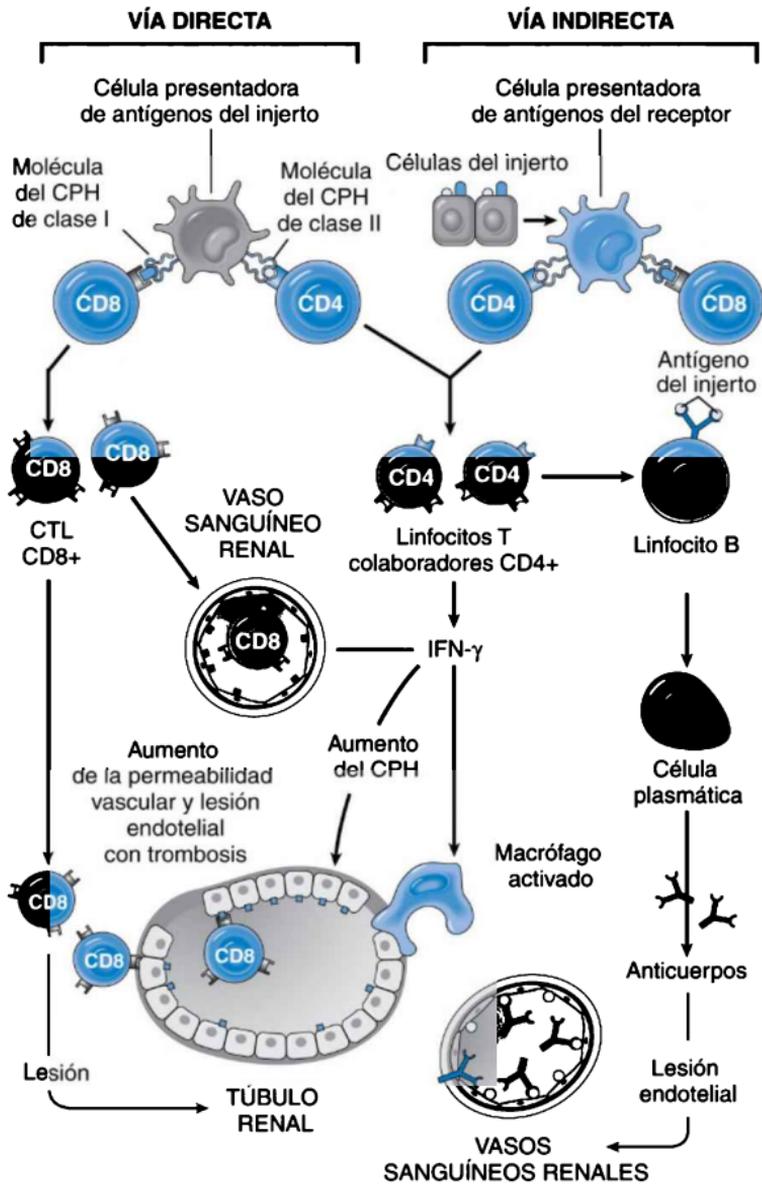


Figura 6-4 Reconocimiento y rechazo de injertos histoincompatibles. En la vía directa, los antígenos de las clases I y II en las APC del donante son reconocidos por linfocitos T CD8+ citotóxicos y linfocitos T colaboradores CD4+, respectivamente. Los linfocitos CD4+ proliferan y producen citocinas que inducen el daño tisular por una respuesta de HSR local, que estimula a los linfocitos B y T CD8+. Los linfocitos T CD8+ que responden a los antígenos del injerto se diferencian en CTL que destruyen directamente las células del injerto. En la vía indirecta, las APC del anfitrión muestran los antígenos del injerto y activan sobre todo a los linfocitos T CD4+; estos, a su vez, dañan el injerto por mecanismos de HSR, incluida la inducción de anticuerpos. Aunque el ejemplo mostrado se refiere a un trasplante renal, los mismos principios son aplicables a cualquier aloinjerto de órganos sólidos.

Rechazo hiperagudo (p. 233)

El rechazo hiperagudo se produce cuando el receptor estaba antes sensibilizado frente a los antígenos del injerto (p. ej., por transfusiones de sangre o embarazo). El anticuerpo circulante preformado se une al HLA endotelial del injerto con una lesión inmediata (de minutos a días) mediada por el complemento y CCDA. Macroscópicamente, el órgano está cianótico, moteado y flácido. Microscópicamente, las lesiones parecen las de una enfermedad mediada por inmunocomplejos; las inmunoglobulinas y el complemento se depositan en las paredes vasculares con lesión endotelial, microtrombos de fibrina y plaquetas, infiltrados de neutrófilos y necrosis fibrinoide arteriolar seguidos del infarto parenquimatoso distal.

Rechazo agudo (p. 233)

El rechazo agudo suele ocurrir a los días o meses del trasplante o después de retirar el tratamiento inmunodepresor. Pueden contribuir mecanismos celulares y humorales.

- El *rechazo celular agudo* se caracteriza por un infiltrado mononuclear intersticial (macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+).
- El *rechazo humoral agudo* está mediado por anticuerpos recién sintetizados (no preformados) contra el donante que causan una vasculitis necrosante con la consiguiente trombosis. Contribuye la activación del complemento y el depósito de C4d en los lechos vasculares se usa como marcador diagnóstico del rechazo humoral. También puede producirse una vasculitis subaguda, con engrosamiento de la íntima (por fibroblastos en proliferación y macrófagos); el estrechamiento vascular resultante puede causar un infarto.

Rechazo crónico (p. 233)

El rechazo crónico tiene lugar a lo largo de meses a años y se caracteriza por una disfunción orgánica progresiva. *Morfológicamente*, las arterias muestran una fibrosis obliterante de la capa íntima, que causa la isquemia del aloinjerto.

Basándonos en los mecanismos del rechazo de los aloinjertos, los *métodos para aumentar la supervivencia del injerto* (p. 234) son:

- Emparejamiento del HLA entre el donante y el receptor.
- Inhibición de la inflamación (p. ej., glucocorticoides).
- Tratamiento inmunodepresor que bloquee la activación o la coestimulación del linfocito T, incluida la inhibición de:
 - La producción de IL-2 (p. ej., inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolímus).
 - La señalización de la IL-2 (p. ej., rapamicina).
 - La proliferación del linfocito T (p. ej., micofenolato).
 - Interacciones moleculares coestimuladoras B7-CD28.
- Destrucción del linfocito T (anticuerpos contra el linfocito T).
- Plasmaféresis o tratamiento contra el linfocito B.

La inmunodepresión conlleva el riesgo de una mayor predisposición a las infecciones oportunistas (p. ej., poliomavirus) y a ciertas neoplasias malignas (p. ej., linfomas inducidos por el VEB).

Trasplante de células madre hematopoyéticas (p. 236)

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC) se facilita obteniéndolas de cordón umbilical de recién nacido (una fuente abundante) o por movilización de células precursoras de médula ósea a sangre periférica, administrando factores de crecimiento hematopoyético. El trasplante de médula ósea –usado en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas (p. ej., leucemia), la anemia aplásica o las inmunodeficiencias– requiere grados mortales de radiación (y/o quimioterapia) para erradicar cualquier célula maligna, crear un lecho satisfactorio para el injerto y minimizar el rechazo por parte del receptor de la médula trasplantada. Junto con la toxicidad significativa del «régimen acondicionador», las complicaciones son la enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) y la inmunodeficiencia.

Enfermedad injerto contra anfitrión

Los linfocitos inmunocompetentes del donante en un receptor con una HLA que no es idéntico reconocen células del *anfitrión* como extrañas e inducen una lesión mediada por linfocitos T CD8+ y CD4+. Cualquier tejido puede afectarse pero las células inmunitarias del anfitrión (inmunodepresión), el epitelio biliar (ictericia), la piel (exantema descamativo) o la mucosa digestiva (diarrea sanguinolenta) se llevan la parte más intensa del ataque. En la *EICA crónica*, la lesión cutánea y digestiva activa puede parecerse a la

que se observa en la esclerosis sistémica. La reactivación de la infección por citomegalovirus, en particular en el pulmón, puede ser mortal.

Inmunodeficiencia

La inmunodepresión puede obedecer al protocolo mieloablativo original, retraso en la repoblación de tejidos linfoides y/o destrucción de inmunocitos del anfitrión. Los pacientes son sensibles a diversas infecciones oportunistas, particularmente por citomegalovirus.

La EICA y las complicaciones infecciosas del trasplante de médula ósea pueden ser mortales; el emparejamiento del HLA y la eliminación selectiva de los linfocitos T medulares del donante (y/o la inmunodepresión) pueden minimizar la gravedad. Lamentablemente, los injertos medulares desprovistos de linfocitos T se integran mal en el tejido del receptor y, en los pacientes leucémicos, la recaída de la neoplasia maligna aumenta cuando se usa médula desprovista de linfocitos T (los linfocitos T del donante pueden ejercer un potente efecto de *injerto contra la leucemia*).

Síndromes por inmunodeficiencia (p. 237)

- Las *inmunodeficiencias primarias* suelen ser hereditarias y se manifiestan entre los 6 meses y los 2 años de vida, cuando se pierde la protección de los anticuerpos maternos.
- Las *inmunodeficiencias secundarias* se deben a una alteración de la función inmunitaria debida a infecciones, malnutrición, envejecimiento, inmunodepresión, radiación, quimioterapia o autoinmunidad.

Defectos de la inmunidad innata (p. 237) (tabla 6-7)

Defectos de la función del leucocito (p. 237)

- Los *defectos hereditarios en la adhesión de los leucocitos* inducen infecciones bacterianas recurrentes por reclutamiento leucocítico defectuoso.
 - *Deficiencia de adhesión de leucocitos de tipo 1*: síntesis defectuosa de la cadena β_2 compartida por las integrinas LFA-1 y Mac-1.
 - *Deficiencia de adhesión de leucocitos de tipo 2*: ausencia del ligando sialil-Lewis X para selectinas E y P.
- Los *defectos hereditarios en la función de los fagolisomas* causan propensión a infecciones por neutropenia, desgranulación defectuosa y destrucción microbiana retardada.
 - El *síndrome de Chédiak-Higashi* es un trastorno autosómico recesivo por mutaciones en una proteína citosólica (LYST) implicada en el tráfico lisosómico.
- Los *defectos hereditarios de la actividad microbicida* provocan infecciones bacterianas recurrentes; la inflamación granulomatosa es una respuesta compensadora cuando la destrucción mediada por neutrófilos no reprime los microorganismos.
 - La *enfermedad granulomatosa crónica* obedece a mutaciones en el complejo oxidasa del fagocito, que culmina en producción deficitaria de superóxido.
- Los *defectos en la señalización de los TLR* son inhabituales y presentan fenotipos clónicos restringidos.
 - Las mutaciones en TLR3 (receptor de ARN vírico) provocan encefalitis por herpes simple recurrente.
 - Los defectos en MyD88 (proteína adaptadora anterógrada de varios TLR) se asocian a neumonías bacterianas destructivas.

Defectos que afectan al sistema del complemento (p. 238)

- La carencia de los componentes C2 (más común) o C4 del complemento suele relacionarse con mayor incidencia de infecciones víricas y bacterianas,

pudiendo manifestarse también como enfermedad autoinmunitaria similar al LES.

- Las carencias de las vías alternativas (properdina y factor D) son infrecuentes e inducen infecciones piógenas recurrentes. Las alteraciones en la vía de activación del complemento de la lectina de unión a manos provocan manifestaciones semejantes.
- La carencia de C3 provoca infecciones piógenas recurrentes graves y mayor propensión a glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, presumiblemente por eliminación inadecuada de inmunocomplejos en ausencia de complemento).
- Los defectos de los componentes de C5 a C9 se vinculan a infecciones recurrentes por *Neisseria*.
- La carencia de inhibidor del C1 (C1INH) induce *angioedema hereditario*, trastorno autosómico dominante. El C1INH normalmente inhibe proteasas como C1r y C1s en la cascada del complemento, el factor XIIa en la coagulación y la calicreína; la actividad no regulada por estas enzimas incrementa la activación del complemento, la coagulación y la bradicinina, con episodios recurrentes de edema cutáneo y mucoso.
- Las mutaciones hereditarias o adquiridas en proteínas reguladoras del complemento unidas a membrana provocan la *hemoglobinuria paroxística nocturna* (v. capítulo 14) y *el síndrome hemolítico urémico* (v. capítulo 20).

TABLA 6-7 Defectos en la inmunidad innata

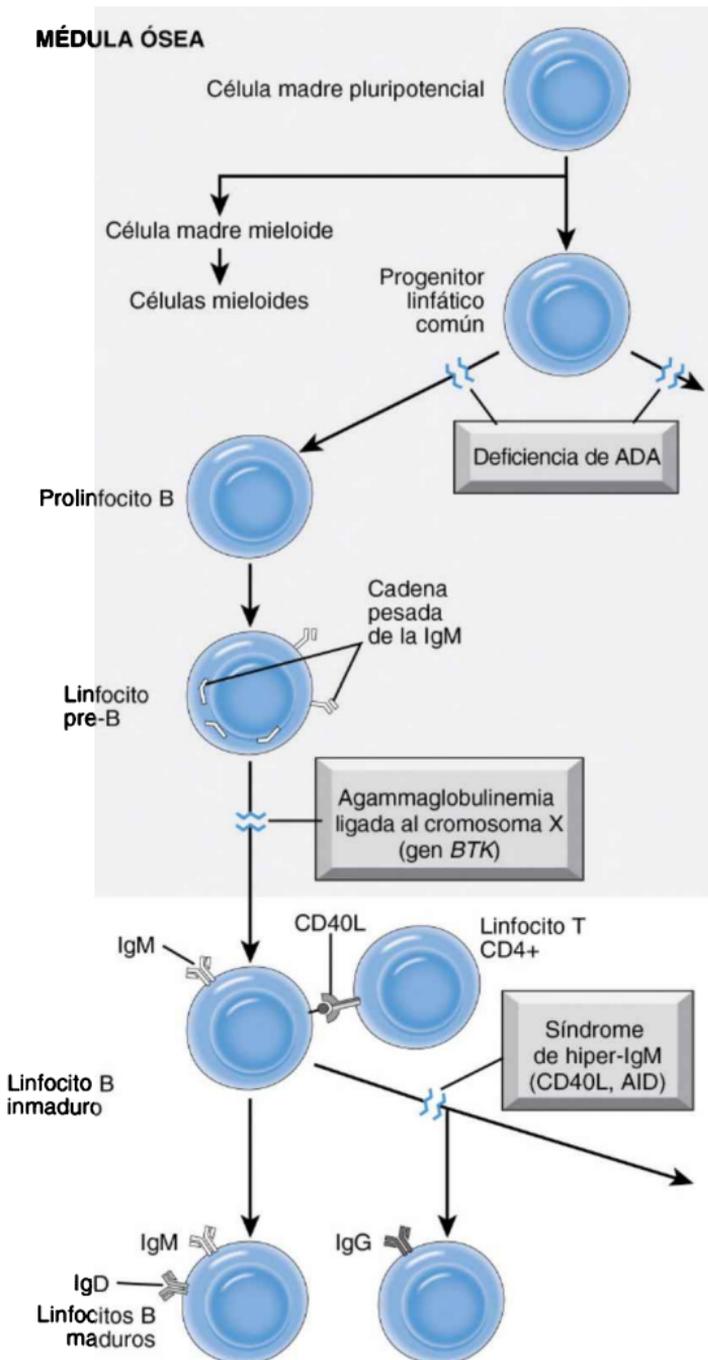
Enfermedad	Defecto
Defectos en la función de los leucocitos	
Deficiencia de adhesión de leucocitos 1	Adhesión de leucocitos defectuosa por mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de adhesión de leucocitos 2	Adhesión de leucocitos defectuosa por mutaciones en la fucosiltransferasa requerida para la síntesis de oligosacáridos sialilados (receptor de selectinas)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Funciones leucocíticas reducidas por mutaciones que afectan a las proteínas implicadas en el tráfico de la membrana lisosómica
Enfermedad granulomatosa crónica Ligada al cromosoma X	Reducción del estallido oxidativo Oxidasa del fagocito (componente de membrana)
Autosómica recesiva	Oxidasa del fagocito (componentes citoplásmicos)
Deficiencia de la mieloperoxidasa	Menor destrucción microbiana por defectos del sistema MPO-H ₂ O ₂
Defectos en el sistema del complemento	
Deficiencia de C2, C4	Activación de la vía clásica defectuosa, induce menor resistencia a la infección y menor eliminación de inmunocomplejos
Deficiencia de C3	Defectos en todas las funciones del complemento
Deficiencia de las proteínas reguladoras del complemento	Activación del complemento excesiva; los síndromes clínicos comprenden, entre otros, angioedema y hemoglobinuria paroxística

La tabla enumera algunas de las deficiencias inmunitarias hereditarias más frecuentes que afectan a los leucocitos fagocíticos y al sistema del complemento.

Modificado en parte de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1992, pp 860, 861.

Defectos de la maduración del linfocito (p. 238) (fig. 6-5)**Inmunodeficiencia combinada grave** (p. 239)

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es un grupo heterogéneo de trastornos autosómicos recesivos ligados al cromosoma X caracterizados por *defectos en la función de los linfocitos T y B*, lo que tiene repercusión en la inmunidad humoral y celular. Los tejidos linfáticos se hacen difusamente hipoplásicos y los pacientes se tornan sensibles a infecciones recurrentes graves por múltiples bacterias, virus y hongos. Sin trasplante de médula, la IDCG suele ser mortal en 1 año. La IDCG ligada al cromosoma X también



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 6-5 Esquema del desarrollo del linfocito y los lugares de bloqueo en algunas de las inmunodeficiencias primarias; los genes afectados están indicados entre paréntesis. *BTK*, tirosina cinasa del linfocito B; *CD40L*, ligando de CD40; *IDCG*, inmunodeficiencia combinada grave.

(Continúa)

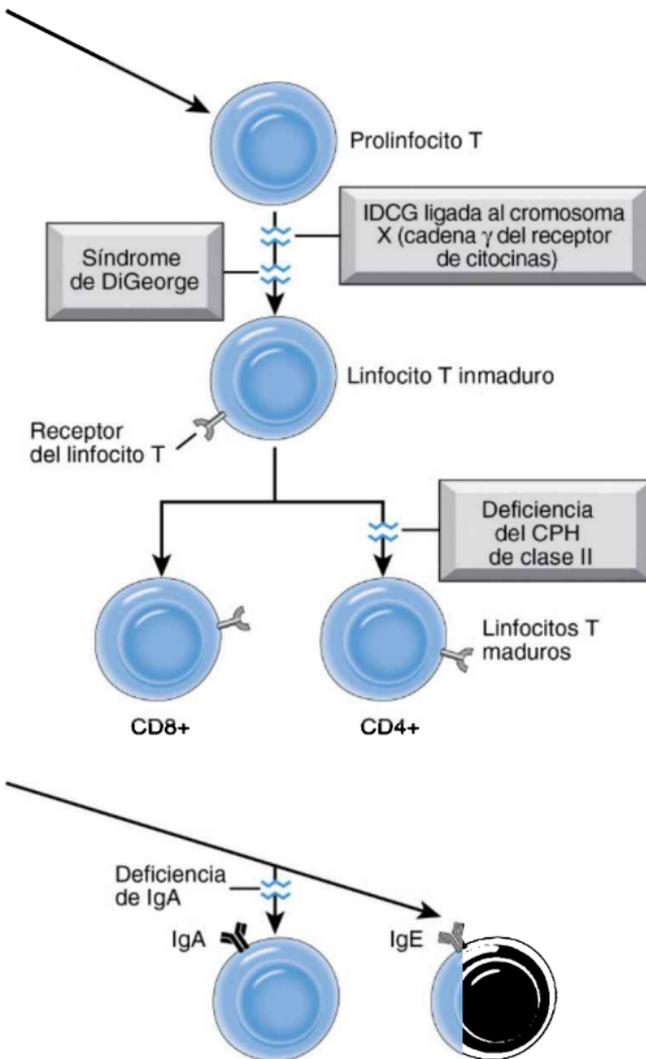


Figura 6-5 (cont.)

es la primera enfermedad humana en que se ha sustituido satisfactoriamente un gen defectuoso en una célula madre mediante terapia génica.

- La **IDCG ligada al cromosoma X** (50-60% de los casos de IDCG) se debe a mutaciones en la subunidad de la cadena γ transdutora de señales (γc), común a varios receptores de citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15 e IL-21). El defecto en las vías estimuladoras de la IL-7 es más importante, ya que la IL-7 es necesaria para la proliferación de progenitores linfoides, especialmente en la estirpe de los linfocitos T. La señalización inadecuada de linfocitos T repercute significativamente en la producción de anticuerpos por los linfocitos B. La señalización ineficaz del receptor de la IL-15 también da lugar a déficit de linfocitos citolíticos naturales.
- La **IDCG autosómica recesiva** obedece sobre todo a **deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)**, que induce acumulación de metabolitos tóxicos para el linfocito (p. ej., desoxiadenosina y desoxi-ATP). Formas menos comunes de IDCG conllevan mutaciones en la maquinaria de recombinación o las vías de señalización de antígenos receptores, como la **Jak3** cinasa (que transduce la activación de señal desde la subunidad γc).

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (agammaglobulinemia de Bruton) (p. 240)

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (agammaglobulinemia de Bruton) es uno de los síndromes de inmunodeficiencia primaria más

frecuentes. Se presenta alrededor de los 6 meses de edad, una vez agotados los anticuerpos de origen materno, con *infecciones bacterianas recurrentes* (normalmente relacionadas con *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*, que precisan opsonización con anticuerpos para ser eliminados). La función inmunitaria celular es normal, aunque casi no hay inmunoglobulinas séricas. Por ello, las infecciones víricas y fúngicas no suelen ser problemáticas, aunque los enterovirus, los virus ECHO (causantes de una encefalitis mortal) y los poliovirus asociados a vacunas (causantes de parálisis) provocan enfermedades, dado que los microorganismos causales normalmente son neutralizados por anticuerpos circulantes. *Giardia lamblia*, parásito intestinal neutralizado por IgA, induce también infecciones persistentes.

- Los sujetos afectados carecen de linfocitos B maduros debido a mutaciones en el *gen tirosina cinasa del linfocito B (BTK)*; BTK se expresa normalmente en estadios tempranos del linfocito B y es fundamental para la transducción de señales desde el complejo del receptor antigénico que inducen la maduración del linfocito B. Los linfocitos pre-B están presentes en un número normal en la médula, pero los ganglios linfáticos y el bazo carecen de centros germinales y no hay células plasmáticas en ningún tejido.
- El número y la función de linfocitos T son completamente normales.
- Hay una mayor incidencia (hasta el 35%) de enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo, infecciones crónicas y/o interrupción de la tolerancia frente a lo propio.
- El tratamiento consiste en reponer las inmunoglobulinas con suero de un donante normal.

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica) (p. 241)

El síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica) es un trastorno multiorgánico debido a un fallo congénito en el desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, así como a la falta de los órganos que normalmente surgen de ellas; se observa la eliminación de un gen situado en 22q11 en el 90% de los casos. Entre sus características están:

- Hipoplasia o aplasia tímica: déficit de linfocitos T con falta de respuestas celulares (especialmente a hongos y virus); las concentraciones de inmunoglobulinas son normales o reducidas en función de la gravedad del déficit de linfocitos T.
- Hipoplasia paratiroidea: regulación anómala del calcio con tetania hipocalcémica.
- Defectos cardíacos congénitos y de los grandes vasos.
- Cara dismórfica.

Defectos de la activación y función del linfocito (p. 241)

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia M (p. 241)

Este síndrome se caracteriza por la producción de IgM sin anticuerpos IgG, IgA ni IgE; se debe al fracaso de los linfocitos T en la inducción del *cambio de isotipo* de inmunoglobulinas de las células B. Tal cambio depende de la interacción entre el ligando del CD40 del linfocito T (CD40L) y el CD40 del linfocito B. En el 70% de los pacientes, la enfermedad está ligada al cromosoma X debido a una mutación del gen *CD40L* codificado en el cromosoma X (Xq26). En el resto de los casos hay mutaciones en CD40 o en la *desaminasa inducida por activación (AID)*; esta última es una enzima editora del ADN necesaria para el cambio de isotipo. Entre sus características están las siguientes:

- Falta de IgG opsonizante, lo que conduce a infecciones bacterianas recurrentes.
- Los pacientes son también susceptibles a *Pneumocystis jiroveci*, dado que en las interacciones entre linfocitos T y macrófagos en las respuestas inmunitarias celulares participa la unión de CD40 a CD40L.

- Muchos de los anticuerpos IgM reaccionan con células sanguíneas, lo que da lugar a una anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o neutropenia.

Inmunodeficiencia variable común (p. 241)

La inmunodeficiencia variable común es un grupo heterogéneo de trastornos, congénitos y adquiridos, esporádicos y familiares. La característica común es la hipogammaglobulinemia sin otras causas bien definidas; generalmente se afectan todas las clases de inmunoglobulinas, pero en ocasiones solo la IgG. La patogenia puede tener relación con defectos intrínsecos en la maduración o supervivencia de los linfocitos B o, con mayor frecuencia, con un desarrollo defectuoso de los linfocitos B secundario a alteraciones en los linfocitos T. Sus características clínicas son:

- Presentación inicial similar a la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (es decir, infecciones sinopulmonares recurrentes, infecciones graves por enterovirus e infecciones persistentes por *G. lamblia*).
- Afecta a dos sexos por igual, con comienzo al final de la infancia o en la adolescencia.
- Ganglios linfáticos con zonas B hiperplásicas, reflejo de una proliferación intacta de linfocitos B, pero sin inhibición por retroalimentación mediada por la IgG.
- Aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunitarias (20% de los pacientes) y neoplasias malignas linfoides.

Deficiencia aislada de inmunoglobulina A (p. 242)

La deficiencia aislada de IgA es una inmunodeficiencia frecuente (en EE. UU., 1 de cada 600 personas de origen europeo) con una *falta casi completa de IgA sérica y secretora* (en ocasiones también de las subclases IgG₂ e IgG₄). Puede ser familiar o adquirida después de la toxoplasmosis, el sarampión u otras infecciones víricas. El defecto básico es la falta de maduración de los linfocitos B que expresan IgA; hay formas inmaduras en un número normal. Entre sus características se encuentran las siguientes:

- La inmunidad de las mucosas es la más afectada. Aunque suele ser asintomática, los pacientes pueden tener infecciones sinopulmonares y digestivas recurrentes.
- Mayor incidencia de alergias respiratorias y de enfermedades autoinmunitarias (LES, artritis reumatoide).
- Los pacientes pueden tener anticuerpos dirigidos contra la IgA y la transfusión de hemoderivados que contengan IgA puede inducir una anafilaxia.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (p. 242)

El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X se caracteriza por incapacidad de eliminación del VEB, lo que induce mononucleosis fulminante y tumores de linfocitos B asociados a VEB. El 80% de los casos corresponden a mutaciones en una célula adaptadora (la *proteína asociada a SLAM* [SAP]) que interactúa con receptores de superficie celular activadores de los linfocitos T, B y NK. Los defectos de SAP condicionan una mala activación de los linfocitos T y NK, y también una activación inadecuada de los linfocitos T colaboradores foliculares, que se traduce en una escasa formación de centros germinales y mala producción de anticuerpos de alta afinidad.

Inmunodeficiencias asociadas a enfermedades sistémicas (p. 242)

Síndrome de Wiskott-Aldrich (p. 242)

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno ligado al cromosoma X caracterizado por infecciones recurrentes. Se debe a mutaciones en el gen de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), localizado en Xp11.23; WASP se une a receptores de la superficie celular y del

citoesqueleto intracelular, y puede ser importante para la migración de la célula y la transducción de la señal. Sus características son:

- Timo relativamente normal, pero con pérdida de linfocitos T en el tejido linfático periférico, con el consiguiente defecto de la inmunidad celular.
- No se producen anticuerpos frente a polisacáridos y hay una mala respuesta a los antígenos proteínicos.
- Mayor incidencia de linfoma no hodgkiniano de linfocitos B.

Ataxia-telangiectasia (p. 242)

La ataxia-telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo por mutaciones del gen *mutado en ataxia-telangiectasia (ATM)* en el cromosoma 11. Se caracteriza por marcha anómala (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), déficits neurológicos, mayor incidencia de tumores e inmunodeficiencia, que puede afectar a los linfocitos T o B. Las alteraciones en los linfocitos T se asocian a hipoplasia tímica, mientras que las de los linfocitos B implican menor producción de anticuerpos con cambio de isotipo. La ATM es una proteína cinasa que detecta las roturas de doble cadena (RDC) en el ADN y activa la *p53* para iniciar la parada del ciclo celular y/o la apoptosis. También estabiliza las RDC durante la recombinación V(D)J de la inmunoglobulina y, en estado anómalo, la ATM induce, pues, generación de receptores de antígenos defectuosa.

Inmunodeficiencias secundarias (p. 243)

Consideradas como un grupo, son mucho más frecuentes que las inmunodeficiencias primarias y pueden deberse a varias infecciones, a malnutrición, al envejecimiento, a inmunodepresión, a radiación, a quimioterapia o a autoinmunidad.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (p. 243)

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se debe al retrovirus llamado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); se caracteriza por una profunda inmunodepresión mediada por linfocitos T, lo que conduce a infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y trastornos neurológicos.

Epidemiología (p. 244)

La transmisión del VIH se produce a través de:

- *Contacto sexual*: el 75% de todos los casos en todo el mundo tienen este modo de transmisión; el virus está en el semen y en las secreciones vaginales (en forma de virus libre y dentro de linfocitos infectados) y entra en el sujeto a través de abrasiones en la mucosa (rectal, oral, vaginal) o con el contacto celular mucoso directo. La transmisión se produce por inoculación directa en el torrente sanguíneo o infección de las células dendríticas mucosas o linfocitos T CD4+ del anfitrión. La transmisión la potencian enfermedades de transmisión sexual concurrentes, porque aumenten bien las úlceras mucosas o el número de células inflamatorias que contienen el virus en las secreciones genitales.
- *Inoculación parenteral*: los consumidores de drogas por vía intravenosa constituyen la población dominante, y los receptores de concentrados de productos sanguíneos (p. ej., hemofílicos) o transfusiones de sangre son ahora mucho menos frecuentes (menos de 1 caso por cada 2 millones de transfusiones de sangre en EE. UU.). El riesgo de transmisión por pinchazo accidental con aguja es menor del 0,3% y el tratamiento anti-retrovírico después de la exposición reduce el riesgo ocho veces más. El riesgo de transmisión a partir de picaduras de insectos es casi nulo.
- *Transmisión vertical de madres infectadas a fetos o recién nacidos*: puede ser transplacentaria dentro del útero, durante el parto a través de un conducto infectado o por la ingesta de leche materna. La mayoría de los niños con sida sufren transmisión transplacentaria o perinatal. El riesgo de transmisión de madres infectadas oscila entre el 7 y el 49%, aunque

se elimina virtualmente con tratamiento antirretrovírico materno. El riesgo aumenta con una carga vírica alta y la corioamnionitis.

En EE. UU. se identifican cinco grupos principales de riesgo:

- *Hombres homosexuales y bisexuales*: alrededor de la mitad de los casos publicados de sida. Este modo de transmisión parece estar disminuyendo.
- *Consumidores de drogas por vía i.v.* (sin antecedente de contacto homosexual): supone aproximadamente el 20% de todos los pacientes.
- *Hemofílicos*: aproximadamente el 0,5% de los casos; sobre todo aquellos pacientes que recibieron grandes cantidades de concentrados de factor VIII o IX antes de 1985.
- *Receptores de sangre o componentes sanguíneos (excluidos hemofílicos)*: aproximadamente el 1% de todos los casos. El 10% de los pacientes pediátricos con sida probablemente hayan adquirido la infección a través de la sangre o de los productos sanguíneos recibidos antes de 1985.
- *Contacto heterosexual*: alrededor del 10% de los pacientes adquieren la enfermedad a través de contactos heterosexuales con otros grupos de riesgo alto; alrededor de una tercera parte de los casos nuevos son atribuibles a esta vía. Fuera de EE. UU. y Europa, la transmisión de hombre a mujer (sobre todo a través de relación vaginal) es el modo más frecuente de propagación; la transmisión de mujer a hombre todavía es poco habitual en EE. UU. (20 veces menos frecuente que la transmisión heterosexual de hombre a mujer).

En aproximadamente el 5% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo. El VIH *no* se transmite por contacto casual (no sexual).

Etiología: propiedades del virus de la inmunodeficiencia humana

(p. 245)

El VIH es un retrovirus no transformador de la familia de lentivirus; causa inmunodeficiencia por la destrucción de los linfocitos T diana. Hay dos formas diferentes pero genéticamente relacionadas; el VIH-1 es el que más se asocia al sida en EE. UU., Europa y África Central, mientras que el VIH-2 causa una enfermedad similar en la India y en África occidental.

- La envoltura lipídica del VIH-1, que deriva de la membrana del anfitrión infectado durante la formación de yemas, está tachonada por dos glucoproteínas víricas, gp120 y gp41; ambas son fundamentales para la infección por el VIH.
- Hay una variedad sustancial en las proteínas de la cubierta, lo que dificulta extraordinariamente el logro de vacunas contra estructuras antigénicas específicas.
- El núcleo del virus contiene la proteína de la cápside p24, la proteína de la nucleocápside p7/p9, dos copias de ARN genómico y tres enzimas víricas: la proteasa, la integrasa y la transcriptasa inversa.
- p24 es el antígeno vírico más fácil de detectar y es la diana de la mayoría de los análisis diagnósticos con anticuerpos.
- El genoma vírico contiene los genes retrovíricos típicos *gag*, *pol* y *env*; los productos genéticos de *gag* y *pol* se sintetizan en forma de una proteína precursora de mayor tamaño que debe procesarse mediante proteólisis. Los componentes del tratamiento antirretrovírico se dirigen por ello contra la proteasa, así como la polimerasa retrovírica.
- Junto con los genes retrovíricos típicos *gag*, *pol* y *env*, el VIH tiene varios genes (no presentes en otros retrovirus) importantes para la síntesis y el ensamblaje del virus. Estos genes son *tat*, *vpu*, *vif*, *nef* y *rev*; por ejemplo, *tat* y *rev* regulan la transcripción del VIH y pueden ser dianas terapéuticas.

Patogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (p. 245)

La pérdida de los linfocitos T colaboradores CD4+ (y la alteración de la función de cualquier linfocito T colaborador que sobreviva) causa una inmunodepresión profunda y constituye la vía patogénica central del sida; el sistema nervioso central (SNC) es otra diana importante.

Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana (p. 246)

- El antígeno CD4 (presente también en menores cantidades en los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas) es el receptor de afinidad alta de la proteína gp120 del VIH.
- La proteína gp120 del VIH debe unirse, además, a correceptores situados en las células diana para facilitar la entrada en ellas; los principales correceptores son los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. CCR5 se encuentra sobre todo en líneas de monocitos o macrófagos; en consecuencia, al VIH que utiliza este correceptor se le denomina M-trópico. Por el contrario, CXCR4 se encuentra sobre todo en los linfocitos T y los virus que utilizan este correceptor se llaman T-trópicos. Los virus M-trópicos suelen constituir la mayoría de los VIH presentes en la sangre de los sujetos con una infección aguda; a lo largo del curso de una infección se acumulará el virus T-trópico, que es más virulento. Los sujetos con mutaciones en el correceptor CCR5 (alrededor del 1% de la población de raza blanca de EE. UU. son homocigóticos) son resistentes a la infección por cepas del VIH M-trópicos.
- Después de que gp120 interacciona con CD4 y uno de los correceptores, la proteína gp41 no ligada de forma covalente sufre un cambio tridimensional que permite al virus introducirse en la célula.
- El genoma sufre una transcripción inversa, lo que genera ADN complementario bicatenario (provírico). El VIH causa infecciones productivas solo en los linfocitos T de memoria y activados; los linfocitos T vírgenes están «protegidos» por la actividad de una citidina desaminasa que introduce mutaciones de uracilo por citosina en el ADN provírico. Esta enzima se inactiva por la activación anterior del linfocito T.
- En los linfocitos T quiescentes, el ADN provírico permanece en el citoplasma como una forma episómica lineal. Sin embargo, en los linfocitos T en proliferación (p. ej., tras el estímulo antigénico), el ADN provírico se hace circular, entra en el núcleo y se integra en el genoma del anfitrión.
- Tras la integración, el ADN provírico puede estar silente (latente) durante meses a años; el ADN provírico puede transcribirse también en las células activadas para generar partículas víricas. La activación celular da lugar a una translocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B; se une a secuencias repetidas lineales largas que flanquean el genoma del VIH e inducen transcritos víricos.

Mecanismos de pérdida de linfocitos T en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (p. 248)

La mayor parte de las pérdidas de linfocitos T son atribuibles al efecto citopático directo del virus que se replica; esto puede deberse a una interferencia con la síntesis proteínica normal de la célula anfitrión o a una mayor permeabilidad de la membrana asociada a la gemación del virus. Otros mecanismos que contribuyen a la pérdida de linfocitos T son:

- Destrucción progresiva de la arquitectura y composición celular de los órganos linfáticos, incluyendo las células importantes para el mantenimiento del ambiente citocínico que conduce a la maduración de las células CD4+.
- Activación crónica de células no infectadas (que responden al VIH o a las infecciones oportunistas), lo que finalmente lleva a la *muerte celular inducida por la activación*.
- Fusión de células infectadas y no infectadas a través de gp120 (que forma sincitios o células gigantes), lo que conduce a la muerte celular.
- Unión de gp120 soluble a linfocitos T CD4+ no infectados, que provoca la activación de vías apoptóticas o la eliminación mediada por CTL.
- Junto con la muerte celular, la infección por el VIH también causa defectos cualitativos en la función del linfocito T, incluida una disminución de las respuestas T_{H1} (respecto a las T_{H2}), una transmisión defectuosa de señales intracelulares y una menor proliferación del linfocito T inducida por el antígeno.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de células diferentes al linfocito T (p. 249)

- Los monocitos y los macrófagos infectados producen cantidades relativamente pequeñas de virus y son refractarios a los efectos citopáticos del VIH; de esta manera, estos monocitos o macrófagos infectados pueden actuar como reservorios del VIH (y transferir en potencia el virus a los linfocitos T durante la presentación del antígeno), así como vehículos para el transporte de los virus, especialmente al SNC.
- Transporte del virus por las células dendríticas mucosas a los ganglios linfáticos regionales. Las células foliculares dendríticas ganglionares son importantes reservorios del VIH; las partículas víricas cubiertas con anticuerpos contra el VIH se unen a los receptores del Fc de la célula dendrítica e infectan continuamente a los linfocitos T a medida que entran en contacto estrecho con ellas durante su paso a través de los ganglios linfáticos.
- A pesar de los defectos en la cooperación del linfocito T y, por tanto, de la incapacidad de montar respuestas de anticuerpos frente a antígenos recién encontrados, también hay una activación policlonal paradójica del linfocito B. Esto puede ocurrir por medio de la reactivación o reinfección por citomegalovirus o VEB, la activación directa por gp41 o el aumento en la producción de IL-6 por los macrófagos infectados.

Patogenia de la afectación del sistema nervioso central (p. 250)

La afectación del SNC ocurre predominantemente a través de monocitos infectados que circulan hasta el encéfalo y liberan directamente citocinas tóxicas (IL-1, TNF, etc.), inducen la producción neuronal de NO a través de gp41 o causan lesiones neuronales a través de gp120 soluble.

Evolución natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (p. 250)

La infección por el VIH puede dividirse en tres fases (fig. 6-6):

- La infección primaria, la diseminación del virus y el síndrome retrovítico agudo (p. 250) se caracterizan por una viremia transitoria, diseminación generalizada en el tejido linfoide asociado a mucosas e infección de los linfocitos T de memoria (que expresan CCR5), reducción temporal (pero importante) de linfocitos T CD4+, y seroconversión y control parcial de la replicación vírica por medio de la generación de linfocitos T CD8+ antivíricos. Se observa una enfermedad aguda autolimitada (el *síndrome retrovítico agudo*) en el 40 al 90% de los sujetos infectados con dolor faríngeo, astenia, mialgias, fiebre, exantema, adenopatías y/o pérdida de peso. La infección de las mucosas a menudo produce daños epiteliales e invasión microbiana a través de la barrera defectuosa. La infección mucosa permite que las células dendríticas epiteliales capturen y, posteriormente, liberen el virus en los ganglios linfáticos, donde los linfocitos T CD4+ se infectan por contacto directo célula-célula.
- Se produce una mejoría clínica y una recuperación parcial de las cifras de linfocitos T CD4+ en 6 a 12 semanas; la cifra de linfocitos T CD4+ circulantes es el indicador más fiable a corto plazo de la progresión de la enfermedad. La carga vírica al final de la fase aguda también refleja el equilibrio entre la producción de VIH y las defensas del anfitrión. Este punto de ajuste vírico es un factor predictivo importante de la velocidad de progresión de la enfermedad producida por el VIH; las cargas víricas altas al final de la fase aguda anuncian una progresión rápida al sida.
- La *infección crónica* (p. 252) se caracteriza por latencia clínica (falta de síntomas) a pesar de una replicación vírica intensa; los ganglios linfáticos y el bazo son los principales lugares de producción de virus. Al principio hay una regeneración brusca de los linfocitos T, pero, finalmente, se produce la infección vírica recurrente y la muerte asociada de linfocitos T lleva a su pérdida progresiva. A la vez que la pérdida de linfocitos T, tiene lugar una reducción de la función inmunitaria y una carga vírica creciente, con un desplazamiento hacia el virus T-trópico. Los pacientes pueden presentar infecciones oportunistas leves como la candidiasis oral.

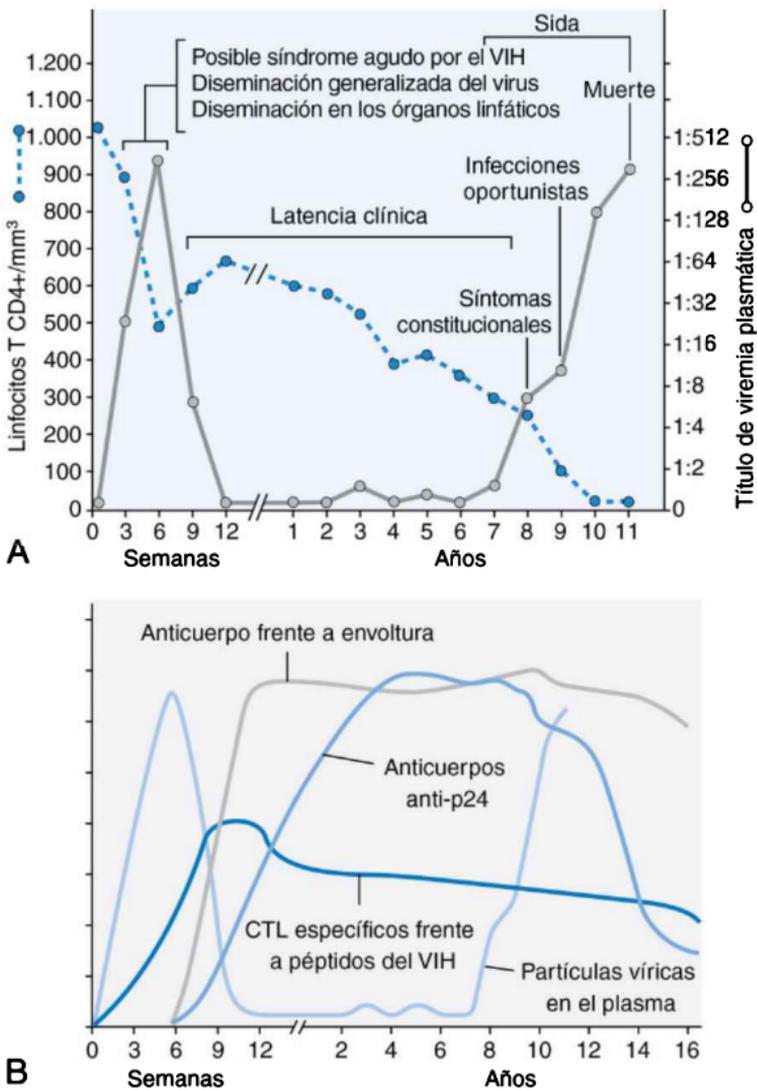


Figura 6-6 Evolución clínica de la infección por el VIH. A. Tras la infección inicial, hay una diseminación vírica generalizada y un descenso agudo en el número de linfocitos T CD4+ periféricos. Con la respuesta inmunitaria contra el VIH la carga vírica disminuye, seguida de un período prolongado de latencia clínica; durante este período, la replicación vírica continúa. El recuento de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente durante los siguientes años, hasta que alcanza un valor crítico por debajo del cual sobrevienen síntomas constitucionales y varias infecciones oportunistas. **B.** Respuesta inmunitaria a la infección por el VIH. Se detecta una respuesta del CTL al VIH 2 a 3 semanas después de la infección inicial, que es máxima a las 9 a 12 semanas. Durante este tiempo se expanden mucho los clones de linfocitos T CD8+ específicos frente al virus; la respuesta inmunitaria humoral es máxima alrededor de las 12 semanas. (A, reproducido a partir de Fauci AS, Lane HC: *Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions*. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1997, p 1791.)

El período de latencia clínica suele ser de 7 a 10 años en los pacientes sin tratar, aunque los que *progresan rápidamente* pueden ver truncado este período a los 2-3 años. Del 5 al 15% *progresarán lentamente*, sin síntomas, con cifras estables de CD4 y cargas víricas bajas durante 10 o más años; el 1% de los pacientes son *controladores de elite* con una respuesta vigorosa contra el VIH y virus plasmáticos indetectables.

- El *sida* (p. 252) llega precedido por una reducción rápida de las defensas del anfitrión que se manifiesta por cifras bajas de CD4+ y un incremento llamativo de la carga vírica; los pacientes con frecuencia acuden a consulta con fiebre prolongada, pérdida de peso y diarrea, seguido de infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias o enfermedad neurológica (*enfermedades indicadoras de sida*).

Características clínicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (p. 252)

Representan un espectro que va desde formas asintomáticas al síndrome retrovítico agudo e infecciones o las neoplasias malignas que pueden comprometer la vida. Las características clínicas del sida completamente desarrollado se describen a continuación.

Infecciones oportunistas (p. 252)

Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes de los pacientes con sida sin tratar; la mayoría de los casos representan una reactivación de infecciones latentes en lugar de infecciones *de novo*. La llegada de la terapia antirretrovítica de gran actividad (TARGA) ha cambiado de forma significativa el espectro y la frecuencia de estas infecciones oportunistas secundarias.

- La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* se da en el 15 al 30% de los pacientes sin tratar.
- *Candida* es el microorganismo patógeno más frecuente (oral, vaginal o esofágico).
- El citomegalovirus puede ser sistémico, pero suele afectar al ojo y al tubo digestivo.
- La tuberculosis y las infecciones micobacterianas atípicas aparecen de forma tardía en el contexto de una intensa inmunodepresión intensa; un tercio de las muertes por sida en todo el mundo son atribuibles a la tuberculosis.
- Las infecciones por *Cryptococcus* ocurren en el 10% de los pacientes, sobre todo en forma de meningitis.
- *Toxoplasma gondii* causa encefalitis y es responsable del 50% de las lesiones en forma de masa del SNC.
- El papovavirus JC causa una leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- El virus del herpes simple se manifiesta en forma de úlceras mucocutáneas crónicas.
- *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, los microsporidios y las micobacterias atípicas, así como las bacterias entéricas (*Shigella* y *Salmonella*) pueden provocar una diarrea resistente al tratamiento.

Tumores (p. 253)

Los tumores aparecerán en el 25 al 40% de los pacientes con sida no tratados; una característica frecuente es que todos se deben a virus ADN oncógenos:

- El *sarcoma de Kaposi* (SK) es la neoplasia más frecuente, aunque la TARGA ha reducido su frecuencia. Las lesiones del SK se componen de células fusiformes que forman conductos vasculares con infiltrados inflamatorios crónicos asociados; estas lesiones las causa el *virus del herpes humano 8* (VHH-8), también llamado *virus herpes del SK*. La infección latente por el VHH-8 da lugar a la producción de homólogos víricos de la ciclina D y a varios inhibidores de p53, lo que favorece la proliferación celular. Además, las células infectadas sintetizan un homólogo vírico proinflamatorio a la IL-6 y un receptor acoplado a la proteína G, que induce la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular. Además de infectar a las células endoteliales para que produzcan SK, los linfocitos B infectados por el VHH-8 también pueden ser una fuente de *linfomas de cavidades* en los pacientes con sida. El SK asociado al sida es muy diferente de la forma esporádica de SK de los sujetos no infectados por el VIH (v. capítulo 11).
- Los *linfomas* pueden ser sistémicos, del SNC o de las cavidades corporales; el 10% de los pacientes con sida desarrollan estos tumores. Los linfomas no hodgkinianos B agresivos, especialmente los extraganglionares (como los del SNC) son característicos. La etiología de muchos de estos linfomas probablemente sea una proliferación B policlonal activada por la infección por el VEB, seguida de aparición de una población oligoclonal o monoclonal. Alternativamente, la hiperplasia de linfocitos B de

centros germinales, presente en la fase inicial de las infecciones por el VIH, induce linfomagenia por aumento de la proliferación de linfocitos B, favoreciendo la adquisición accidental de mutaciones oncógenas (p. ej., en *MYC* y *BCL6*).

- *Otros tumores* son el carcinoma epidermoide de cuello uterino y ano, probablemente reflejo de una mayor predisposición a la infección por el VPH.

Enfermedad del sistema nervioso central (p. 252)

El SNC se infecta en el 40 al 60% de los pacientes. Además de infecciones oportunistas y tumores, los pacientes pueden presentarse con una meningitis aséptica aguda, una mielopatía vacuolar y una neuropatía periférica. Lo más frecuente es una encefalopatía progresiva, denominada *complejo sida-demencia* (v. capítulo 28).

Efecto del tratamiento con fármacos antirretrovíricos sobre el curso clínico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (p. 255)

- La TARGA conlleva más de 25 compuestos en seis categorías farmacológicas distintas; los regímenes de tres fármacos en pacientes cumplidores reducen la carga vírica hasta cifras indetectables de forma indefinida, con una recuperación gradual de las cifras de linfocitos T. La morbilidad y la mortalidad se han reducido de forma proporcional.
- Los pacientes tratados son portadores aún de ADN del virus en los tejidos linfáticos y pueden propagar la infección o sufrir una infección activa si se interrumpe el tratamiento.
- La TARGA prolongada puede tener efectos tóxicos, como la redistribución de la grasa, la resistencia a la insulina, la enfermedad cardiovascular y renal prematura, y la disfunción hepática.
- El *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* puede aparecer como consecuencia de la recuperación del sistema inmunitario en presencia de una carga intensa y persistente de microbios (p. ej., micobacterias atípicas o *Pneumocystis*).

Morfología (p. 256). Con la excepción del SNC, los cambios tisulares en el sida no son específicos ni diagnósticos; las características patológicas son las de las diversas infecciones oportunistas y neoplasias (que se exponen en capítulos dedicados a órganos específicos).

- *Ganglios linfáticos*: las linfadenopatías en la fase temprana de la infección por el VIH reflejan la proliferación policlonal inicial de los linfocitos B (y la hipergammaglobulinemia), y muestran una hiperplasia inespecífica de predominio folicular con atenuación de la zona del manto e intensa plasmocitosis medular. Pueden demostrarse partículas del VIH en los centros germinales mediante hibridación *in situ*, localizadas sobre todo en la superficie de las células foliculares dendríticas. Con la progresión a un sida de forma completa, los folículos linfáticos involucionan (*se queman*), con una depleción general de linfocitos y rotura folicular. Se produce una depleción linfática similar en el bazo y el timo.
- *Las respuestas inflamatorias a las infecciones* pueden ser escasas y pueden no visualizarse microorganismos infecciosos sin tinciones especiales.

Amiloidosis (p. 257)

El amiloide es un grupo heterogéneo de proteínas fibrilares que *comparten la capacidad de agregarse en una conformación terciaria en láminas β -plegadas entrecruzadas*; las fibrillas del amiloide se acumulan fuera de la célula en los tejidos debido a su síntesis excesiva o a su resistencia al catabolismo. A medida que se acumula el amiloide, producen una atrofia por presión del parénquima adyacente. Dependiendo de la distribución tisular y del grado de afectación, los efectos clínicos del amiloide pueden ir desde la amenaza de la vida a una observación accidental asintomática en la necropsia.

Propiedades de las proteínas de amiloide (p. 257)

Mediante microscopía electrónica, el amiloide está compuesto sobre todo (95%) por fibrillas de 7,5 a 10 nm de diámetro, asociadas a una menor cantidad (5%) de *componente P* y otras glucoproteínas. De entre las más de 20 formas distintas identificadas, tres son las más frecuentes (tabla 6-8):

- **Amiloide de cadenas ligeras (AL):** cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (o fragmentos aminoterminales de ellas) derivadas de células plasmáticas y asociadas a tumores de las mismas (p. ej., mieloma múltiple). El amiloide de cadena ligera λ es más frecuente que el de las κ .
- **Asociada al amiloide (AA):** proteína de 8.500 Da diferente a las inmunoglobulinas derivada de un precursor sérico de mayor tamaño llamada *proteína asociada al amiloide sérico (SAA)*, sintetizada por los hepatocitos como parte de la «respuesta de fase aguda»; el amiloide AA se asocia a estados inflamatorios crónicos.
- **Amiloide β ($A\beta$):** péptido de 4.000 Da que forma el núcleo de las placas cerebrales y se deposita dentro de las paredes vasculares cerebrales en la enfermedad de Alzheimer; deriva de una proteína transmembrana precursora del amiloide (v. capítulo 28).

Otras formas menos frecuentes de amiloide son:

- **Transtiretina (TTR):** proteína sérica normal que liga y transporta la tiroxina y el retinol. Las cantidades excesivas de TTR normal pueden depositarse en el corazón de personas ancianas (amiloidosis sistémica senil), mientras

TABLA 6-8 Clasificación de la amiloidosis

Categoría clínico-patológica	Enfermedades asociadas	Proteína fibrilar principal	Proteína precursora con relación química
Amiloidosis sistémica (generalizada)			
Discrasias de los inmunocitos con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de linfocitos B	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas, principalmente del tipo λ
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Enfermedades inflamatorias crónicas	AA	SAA
Amiloidosis asociada a hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	$A\beta_2m$	β_2 -microglobulina
Amiloidosis hereditaria			
Fiebre mediterránea familiar		AA	SAA
Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos)		ATTR	TTR
Amiloidosis senil sistémica		ATTR	TTR
Amiloidosis localizada			
Cerebral senil	Enfermedad de Alzheimer	$A\beta$	APP
Amiloidosis auricular aislada	Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de la válvula mitral	AANF	Factor natriurético auricular
Endocrina			
Islotes de Langerhans	Diabetes mellitus de tipo 2	AIAPP	Péptido amiloide de los islotes
	Carcinoma medular de tiroides	A Cal	Calcitonina

que las formas mutadas de la proteína se depositarán en un grupo de enfermedades hereditarias llamadas *polineuropatía amiloide familiar*.

- *Microglobulina β_2* : componente peptídico no polimórfico de las moléculas de la clase I del HLA y proteína normal en el suero; se deposita en una forma de amiloidosis que complica a la hemodiálisis prolongada.

Patogenia y clasificación de la amiloidosis (p. 258)

Las proteínas que forman el amiloide son:

- Proteínas normales que tienden a tener un plegamiento anómalo y se asocian para formar fibrillas; la producción excesiva (o el catabolismo defectuoso) lleva, de esta manera, a su depósito.
- Proteínas mutadas que tienden a plegarse y agregarse de forma inadecuada; incluso una síntesis «normal» puede dar lugar a su depósito.

La amiloidosis se subdivide en las formas *sistémica* (generalizada) y *localizada* (específica de tejidos) y a su vez se clasifica en función de los trastornos predisponentes (v. tabla 6-8).

La amiloidosis sistémica se asocia a los siguientes trastornos:

- *Amiloidosis primaria: las discrasias del inmunocito con amiloidosis* se deben al amiloide del tipo AL; ocurren en el 5 al 15% de los pacientes con mieloma múltiple (v. capítulo 13). Las células plasmáticas malignas sintetizan cantidades anómalas de una inmunoglobulina (*pico M* en la electroforesis de las proteínas séricas) o de cadena ligera de inmunoglobulinas (proteína de *Bence Jones*). La gran mayoría de los casos de amiloidosis sistémica de tipo AL *no* se asocian a ninguna neoplasia de linfocitos B *manifiesta*, pero tienen un aumento de inmunoglobulinas monoclonales, cadenas ligeras o ambas.
- *Amiloidosis secundaria reactiva*: se debe a amiloide del tipo AA. La amiloidosis secundaria se asocia a estados inflamatorios crónicos (infecciosos y no infecciosos) (p. ej., artritis reumatoide, esclerodermia, dermatomiositis, bronquiectasias, osteomielitis crónica) y tumores de otras células diferentes al inmunocito (p. ej., linfoma de Hodgkin y carcinoma de célula renal).
- *Amiloidosis heredofamiliares*: entre ellas se encuentran varias entidades raras, limitadas a menudo a localizaciones geográficas específicas. La forma más frecuente y mejor caracterizada es la *fiebre mediterránea familiar*, una enfermedad febril recurrente causada por una producción excesiva de IL-1; se debe a mutaciones en la proteína *pirina*, implicada en la regulación de la producción de citocinas. El amiloide es del tipo AA, lo que indica que la inflamación crónica desempeña un papel central.
- *Amiloidosis asociada a la hemodiálisis*: se debe al depósito (en las articulaciones, la sinovial y en las vainas tendinosas) de microglobulina β_2 no filtrada por las membranas de diálisis normales; los filtros mejorados han reducido la incidencia de esta entidad.

La *amiloidosis localizada* es el amiloide confinado a un solo órgano o tejido:

- Formas localizadas de amiloide AL derivado del inmunocito con infiltrados asociados de células plasmáticas; pueden producirse depósitos nodulares en el pulmón, en la laringe, en la piel, en la vejiga, y en la lengua y la zona periorbitaria.
- El *amiloide endocrino* aparece en tumores asociados a la síntesis hormonal (p. ej., el carcinoma medular de tiroides que sintetiza procalcitonina, que se deposita en forma de fibrillas de amiloide).
- El *amiloide del envejecimiento* es típico en la octava y novena décadas de la vida y se asocia con mayor frecuencia al depósito de TTR no mutada. Aunque la distribución del amiloide es sistémica, la afectación dominante es la cardíaca, que se manifiesta en forma de una miocardiopatía restrictiva o de arritmias. Además de la amiloidosis sistémica senil esporádica, hay otra forma –más frecuente en sujetos de raza negra– debida a una TTR mutada.

Morfología (p. 260)

Generalmente no hay ningún patrón constante o especial de afectación orgánica en las amiloidosis sistémicas, excepto quizá el amiloide asociado a la hemodiálisis. Macroscópicamente, los tejidos afectados aparecen aumentados de tamaño, cerosos y duros. Microscópicamente, las tinciones habituales solo revelan material extracelular amorfo, acelular, hialino y eosinófilo. Con tinciones especiales (p. ej., rojo Congo), el amiloide tiene un tono salmón, y con luz polarizada, una birrefringencia característica amarillo verdosa.

- **Riñones:** el depósito inicial mesangial y subendotelial progresa a una hialinización glomerular completa. Los depósitos peritubulares comienzan en la membrana basal tubular y se extienden gradualmente al intersticio. El engrosamiento hialino de las paredes arteriales y arteriolas con estrechamiento de la luz causa isquemia con atrofia tubular y fibrosis intersticial.
- **El bazo** puede aumentar de tamaño (hasta 800 g). Los depósitos de amiloide empiezan entre las células. Con el tiempo surge uno de dos patrones:
 - **Bazo de sagú:** los depósitos se limitan a los folículos esplénicos, lo que da lugar a gránulos *en forma de tapioca* en la inspección macroscópica.
 - **Bazo lardáceo:** el amiloide respeta en gran medida los folículos y se deposita en la pulpa roja. La fusión de los depósitos forma zonas geográficas grandes de amiloide.
- El **hígado** muestra hepatomegalia. Microscópicamente, el amiloide se deposita primero en el espacio de Disse y afecta de forma gradual al parénquima y a los sinusoides para producir una atrofia por presión con una sustitución masiva del hígado.
- **Corazón:** son características (aunque no están siempre presentes) las gotículas muy pequeñas subendocárdicas de color rosado y grisáceo, habitualmente auriculares, que representan acumulaciones focales de amiloide. También puede haber depósitos vasculares y subepicárdicos. Microscópicamente, hay depósitos intersticiales y alrededor del miocito que conducen a una atrofia por presión.
- **Otros órganos:** los depósitos nodulares en la lengua pueden causar macroglosia (*amiloide pseudotumoral de la lengua*). Los depósitos en el ligamento del carpo de la muñeca (p. ej., en el amiloide asociado a la hemodiálisis) pueden dar lugar a un síndrome del túnel carpiano.

Características clínicas (p. 262)

- La afectación renal puede dar lugar a proteinuria y síndrome nefrótico (v. capítulo 20). El amiloide cardíaco puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva insidiosa o arritmias, y la amiloidosis digestiva, con malabsorción. La afectación vascular puede inducir fragilidad de los vasos, con ocasional hemorragia masiva asociada a un traumatismo relativamente leve. El amiloide AL también se une al factor de coagulación X, inactivándolo y favoreciendo la diátesis hemorrágica.
- El diagnóstico se establece en función de la biopsia y de la característica tinción con rojo Congo. Las zonas a biopsiar de elección son el riñón (cuando hay manifestaciones renales) y el recto o la encía (en las enfermedades sistémicas). Los aspirados de grasa abdominal pueden proporcionar tejido diagnóstico, pero tienen poca sensibilidad.
- En la amiloidosis asociada a discrasias de linfocitos B están indicadas la electroforesis del suero y la orina, y la biopsia de médula ósea (para la plasmocitosis).
- En la amiloidosis sistémica, el pronóstico es malo. La mediana de supervivencia después del diagnóstico en el contexto de discrasias de linfocitos B es de alrededor de 2 años, y es peor en la amiloidosis asociada a mieloma. La amiloidosis reactiva puede tener un pronóstico algo mejor, en función de la capacidad de controlar el trastorno subyacente.

Neoplasias

Nomenclatura (p. 266)

Los términos *neoplasia* (literalmente «nuevo crecimiento») y *tumor* se utilizan indistintamente; ambos hacen referencia a masas anómalas de tejido, cuyo crecimiento es prácticamente autónomo y superior al de los tejidos normales. A diferencia de las proliferaciones no neoplásicas, el crecimiento de los tumores persiste después del cese del estímulo inicial. Una definición más moderna incluye la nueva perspectiva según la cual el crecimiento tumoral se ve impulsado por mutaciones adquiridas, que confieren ventaja proliferativa y son transmitidas a la descendencia de forma clonal a partir de una sola célula maligna inicial.

Los tumores se clasifican a grandes rasgos según su comportamiento clínico:

- *Benignos*, con comportamiento «inocente», caracterizados por lesión localizada, sin diseminación a otras localizaciones y susceptibles de resección quirúrgica; el paciente normalmente sobrevive, aunque hay excepciones.
- *Maligos*, a los que se hace referencia como *cánceres*, con comportamiento agresivo, que incluye invasión y destrucción de tejidos adyacentes y capacidad de diseminación a otras localizaciones (*metástasis*).

Todos los tumores tienen dos componentes básicos:

- Expansiones clonales de células neoplásicas que constituyen el parénquima tumoral.
- Estroma de soporte compuesto por tejido conjuntivo no neoplásico y vasos sanguíneos; el abundante estroma colágeno se denomina *desmoplasia* y este tipo de tumores son duros (*escirros*).

El tipo de neoplasia se basa en las características de su parénquima. La nomenclatura de los tumores se resume en la tabla 7-1.

Los *tumores benignos* (p. 266) suelen terminar con el sufijo *-oma*; son tumores mesenquimatosos benignos los lipomas, fibromas, angiomas, osteomas y leiomiomas. La nomenclatura de los tumores epiteliales benignos también utiliza en general el sufijo *-oma*, aunque además incorpora elementos de histogenia, aspecto macroscópico y arquitectura microscópica:

- *Adenomas*: tumores epiteliales que se originan en las glándulas o forman patrones glandulares.
- *Cistoadenomas*: adenomas caracterizados por grandes masas quísticas, frecuentes en el ovario.
- *Papilomas*: tumores epiteliales con proyecciones macroscópicas o microscópicas digitiformes.
- *Pólipos*: tumores que se proyectan macroscópicamente por encima de la mucosa (p. ej., pólipos de colon).

Cabe destacar que algunos tumores no siguen la regla del sufijo *-oma*; por ejemplo, el melanoma, el linfoma y el mesotelioma son todos malignos.

Los *tumores malignos* (p. 266) se clasifican de la siguiente manera:

- *Carcinomas* derivados de células epiteliales.
- *Sarcomas* con origen en células mesenquimatosas.

TABLA 7-1 Nomenclatura de los tumores

Tejido de origen	Benigno	Maligno
<i>Compuestos por un solo tipo de célula parenquimatosa</i>		
Tumores de origen mesenquimatoso		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Sarcoma osteógeno
Vasos y recubrimientos superficiales		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Mesotelio	Tumor fibroso benigno	Mesotelioma
Meninges	Meningioma	Meningioma invasivo
Células sanguíneas y afines		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfático		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tumores de origen epitelial		
Escamosos estratificados	Papiloma escamoso	Carcinoma epidermoide
Células basales de la piel o anejos		Carcinoma basocelular
Revestimiento epitelial de las glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma
Vías respiratorias	Adenoma bronquial	Carcinoma broncogéno
Epitelio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
Células hepáticas	Adenoma hepático	Hepatocarcinoma
Epitelio de vías urinarias (transicional)	Papiloma de células transicionales	Carcinoma de células transicionales
Epitelio placentario	Mola hidatidiforme	Coriocarcinoma
Epitelio testicular (células germinales)		Seminoma
Tumores de melanocitos	Nevo	Carcinoma embrionario Melanoma maligno
Tumores mixtos con más de un tipo de célula neoplásica, derivados, en general, de una capa germinal		
Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de origen salival)	Tumor mixto maligno originado en las glándulas salivales
Primordio renal		Tumor de Wilms
Tumor derivado de más de una célula neoplásica de más de una capa germinal, teratógena		
Células totipotenciales de las gónadas o restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

- Tumores mesenquimatosos de células formadoras de sangre, que se denominan *leucemias*, y tumores de linfocitos o sus precursores, que reciben el nombre de *linfomas*.

La nomenclatura de tumores malignos específicos se basa en su aspecto y/o en la presunta célula de origen (v. tabla 7-1). Los tumores epiteliales malignos que se asemejan al epitelio escamoso estratificado reciben el nombre de *carcinoma escamoso* o *epidermoide*, mientras que aquellos con

patrones de crecimiento glandular se denominan *adenocarcinomas*. Los sarcomas se designan con el prefijo celular pertinente (p. ej., los tumores malignos del músculo liso son *leiomiomas*). Con cierta frecuencia, los tumores compuestos por células poco diferenciadas e irreconocibles se designan como tumores malignos indiferenciados.

Algunos tumores parecen tener más de un tipo de células parenquimatosas:

- *Tumores mixtos*: derivan de un clon neoplásico de una sola capa de células germinales, que se diferencian en más de un tipo celular (p. ej., tumores mixtos de glándulas salivales, que contienen células epiteliales y estroma mixoide).
- *Teratomas*: se componen de varios tipos de células parenquimatosas representativas de más de una capa de células germinales. Surgen de células totipotenciales capaces de formar tejidos endodérmicos, ectodérmicos y mesenquimatosos, con formas tanto benignas como malignas. Tales tumores se presentan típicamente en testículos u ovarios y, ocasionalmente, en los restos embrionarios de la línea media.

Hay dos lesiones *no neoplásicas* que no deben confundirse con neoplasias malignas:

- *Coristomas*: restos ectópicos de tejidos no transformados (p. ej., células pancreáticas bajo la mucosa del intestino delgado).
- *Hamartomas*: masas de tejido propio de una localización particular, pero desorganizado (p. ej., los hamartomas de pulmón presentan cartílago, bronquios y vasos sanguíneos); muchos de ellos son clonales, con características anomalías cromosómicas adquiridas.

Características de las neoplasias benignas y malignas (p. 267)

La clasificación de un tumor como benigno o maligno depende, en última instancia, de su comportamiento clínico; no obstante, la evaluación morfológica y, cada vez más, el perfil molecular, permiten la clasificación según el grado de diferenciación, invasión local y metástasis. Aunque los tumores malignos tienden a crecer más rápidamente que los benignos, esto no es constante; de hecho, algunos tumores malignos tienen un crecimiento muy lento y poco activo.

Las características generales utilizadas para distinguir los tumores benignos de los malignos se resumen en la tabla 7-2 y en la figura 7-1. Cabe recordar que se trata de generalizaciones amplias y que *siempre* hay excepciones.

Diferenciación y anaplasia (p. 268)

El término *diferenciación* hace referencia al estrecho grado de similitud histológica (y funcional) entre las células tumorales y las homólogas normales. La falta de diferenciación se denomina *anaplasia*. En general, en las lesiones benignas las células neoplásicas están bien diferenciadas; en las neoplasias malignas pueden ser bien diferenciadas o completamente indiferenciadas. Los tumores bien diferenciados, ya sean benignos o malignos, tienden a mantener las características funcionales de los tejidos homólogos normales (p. ej., producción de hormonas por parte de tumores endocrinos o producción de queratina por parte de tumores epiteliales escamosos). Las células malignas vuelven a fenotipos embriológicos o bien expresan proteínas no elaboradas por la célula de origen inicial.

Los cambios histológicos en los tumores incluyen las siguientes características:

- *Pleomorfismo*: variación en forma y tamaño de las células y/o los núcleos.
- *Morfología nuclear anómala*: los núcleos se tiñen de oscuro (*hipercromáticos*), con cromatina en grumos irregulares, nucléolos evidentes

TABLA 7-2 Comparaciones entre tumores benignos y malignos

Características	Benigno	Maligno
Diferenciación o anaplasia	Bien diferenciado; ocasionalmente, estructura típica del tejido de origen	Cierta falta de diferenciación (anaplasia); estructura a menudo atípica
Velocidad de crecimiento	Habitualmente de crecimiento progresivo y lento; puede detenerse o remitir; figuras mitóticas infrecuentes y normales	Crecimiento errático, lento o rápido; puede haber numerosas figuras mitóticas anómalas
Invasión local	Generalmente, masas cohesivas expansivas, bien delimitadas y que no invaden ni infiltran tejidos sanos circundantes	Localmente invasivo, con infiltración del tejido circundante; a veces es equívocamente cohesivo y expandible
Metástasis	Ausentes	Frecuentes; más probables en tumores primarios indiferenciados grandes

y aumento de la relación núcleo/citoplasma (próxima a 1:1, frente a una relación normal de 1:4 o 1:6).

- *Mitosis abundantes y/o atípicas* que reflejan aumento de la actividad proliferativa y división celular anómala (p. ej., mitosis tripolares, el llamado signo de *Mercedes-Benz*).
- *Pérdida de polaridad*: orientación alterada y tendencia a formación de masas anárquicas, desorganizadas.
- *Tumor de células gigantes*, con núcleos poliploides individuales o núcleos múltiples.
- *Necrosis isquémica*, por insuficiente aporte vascular.

Metaplasia y displasia (p. 270)

La *metaplasia* se define como sustitución de un tipo celular maduro por otro tipo de célula madura, asociada a menudo a daño, reparación y regeneración tisulares (p. ej., la sustitución de epitelio respiratorio por epitelio escamoso estratificado en bronquiolos de fumadores [v. capítulo 2]).

Displasia (literalmente «crecimiento desordenado») es el término utilizado para describir la constelación de cambios histológicos observados en una neoplasia. Se refiere a la pérdida de uniformidad celular y de organización arquitectónica, y varía de leve a grave. La displasia puede producirse en un punto adyacente a la neoplasia maligna evidente y, en muchos casos, precede al desarrollo de cáncer. Sin embargo, *displasia no equivale a malignidad* y, por otra parte, las *células displásicas no progresan necesariamente a cáncer*. La eliminación del estímulo provocador del epitelio displásico (p. ej., irritación crónica) da lugar en ocasiones a la recuperación de la normalidad. Cuando los cambios displásicos son marcados y *afectan al epitelio en todo su grosor*, la lesión se considera una neoplasia preinvasiva y se conoce como *carcinoma in situ*. Esta lesión puede ser precursora de un carcinoma invasivo.

Invasión local (p. 271)

La mayoría de los tumores benignos crecen como masas cohesionadas y expansivas que desarrollan alrededor un borde de tejido conjuntivo condensado, o *cápsula*. Estos tumores no atraviesan la cápsula ni infiltran los tejidos circundantes sanos y el plano de separación entre la cápsula y los tejidos circundantes facilita la enucleación quirúrgica.

Las neoplasias malignas son típicamente invasivas e infiltrantes, destruyendo los tejidos normales de alrededor. Suelen carecer de cápsula bien

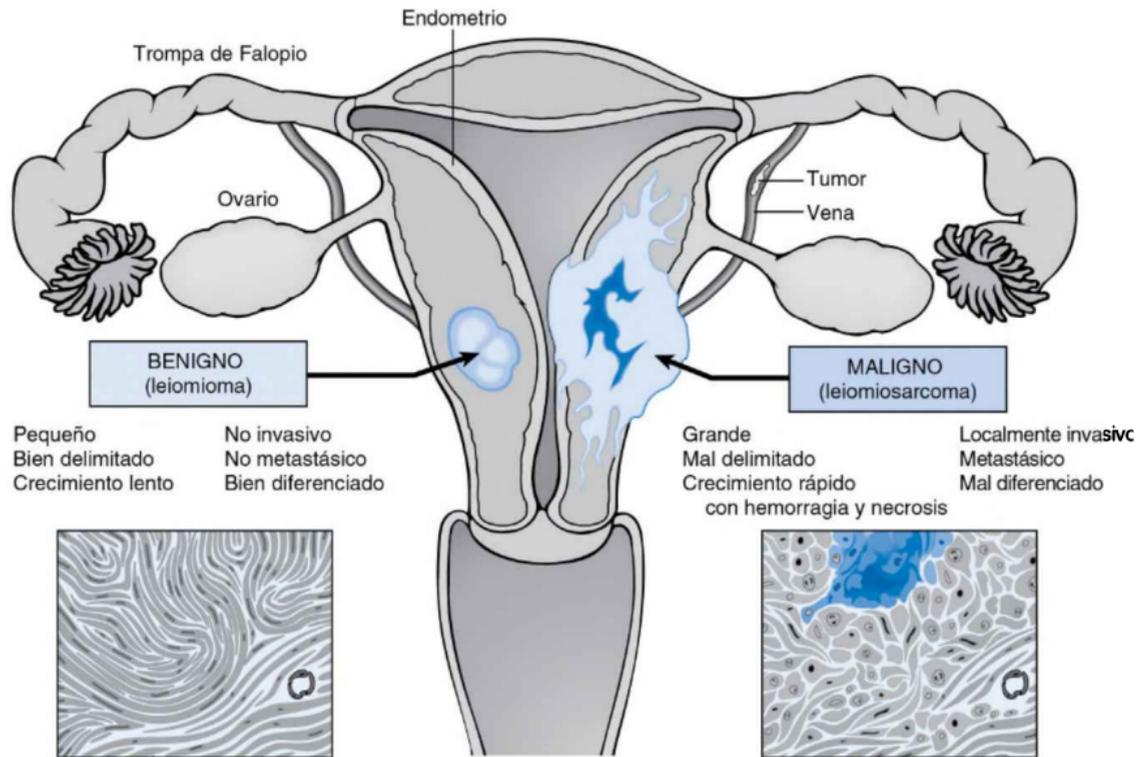


Figura 7-1 Comparación de las características generales de las neoplasias benignas y malignas, utilizando como ejemplos tumores miometriales uterinos. Un tumor benigno de miometrio es un leiomioma, mientras que uno maligno del mismo origen es un leiomiোসарcoma.

definida y de plano de escisión, haciendo imposible la resección simple. En consecuencia, la intervención quirúrgica requiere extirpación de un considerable margen de tejido sano, aparentemente no afectado.

Metástasis (p. 272)

La metástasis consiste en la invasión por parte del tumor de vasos linfáticos, vasos sanguíneos o cavidades corporales, seguida de transporte y crecimiento de masas de células tumorales secundarias, con discontinuidad respecto del tumor primario. *Esta es la característica más importante que diferencia los tumores benignos de los malignos.* En general, la probabilidad de diseminación metastásica aumenta con la falta de diferenciación, la invasión local, el crecimiento rápido y el tamaño grande. Casi todos los tumores malignos pueden dar lugar a metástasis. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los carcinomas basocelulares cutáneos lo hacen solo en contadas ocasiones.

Vías de propagación (p. 273)

La diseminación del cáncer se produce por tres vías:

- La *siembra de cavidades y superficies corporales* (p. 273) se produce por dispersión a los espacios peritoneal, pleural, pericárdico, subaracnoideo o articular. El carcinoma ovárico presenta una característica diseminación transperitoneal hasta la superficie de las vísceras abdominales, a menudo sin invasión profunda. Los carcinomas apendiculares secretores de moco pueden llenar el peritoneo con una masa neoplásica gelatinosa llamada *seudomixoma peritoneal*.
- La *diseminación linfática* (p. 273) transporta las células tumorales a los ganglios regionales y, en última instancia, a todo el cuerpo. Aunque los tumores no contienen vasos linfáticos funcionales, los existentes en los bordes del tumor son suficientes. Con frecuencia, los ganglios linfáticos que drenan tumores presentan tamaño aumentado; ello obedece a la proliferación de células tumorales metastásicas o a hiperplasia reactiva frente a antígenos tumorales. La biopsia del *ganglio linfático centinela* proximal que drena un tumor permite una evaluación precisa de la metástasis tumoral.
- La *diseminación hematógena* (p. 273) es característica de los sarcomas, aunque también es la vía preferida de ciertos carcinomas (p. ej., renales). Por sus paredes más delgadas, las venas resultan invadidas con mayor frecuencia que las arterias, y la metástasis sigue el patrón del flujo venoso. Parece lógico que el pulmón y el hígado sean las localizaciones más comunes de las metástasis hematógenas.

Epidemiología del cáncer (p. 275)

Los estudios epidemiológicos permiten la identificación de factores de riesgo ambientales, raciales, de sexo y culturales, y también aportan datos luz sobre la patogenia y sus mecanismos.

Impacto global del cáncer (p. 275)

En EE.UU., las neoplasias malignas de próstata, pulmón y colon o recto son los cánceres más frecuentes en el hombre; en la mujer, los más comunes son los de mama, pulmón y colon o recto (fig. 7-2). La buena noticia es que las tasas de mortalidad por cáncer en los países desarrollados se han reducido un 18,4% en hombres y un 10,4% en mujeres desde 1990.

En los países en vías de desarrollo, los cánceres de pulmón, estómago e hígado son los más frecuentes en el hombre, mientras que los de mama, cuello uterino y pulmón lo son en la mujer. La variación geográfica de la incidencia de tipos concretos de cáncer indica formas de exposición ambiental que pueden ser importantes, ya que son potencialmente evitables.

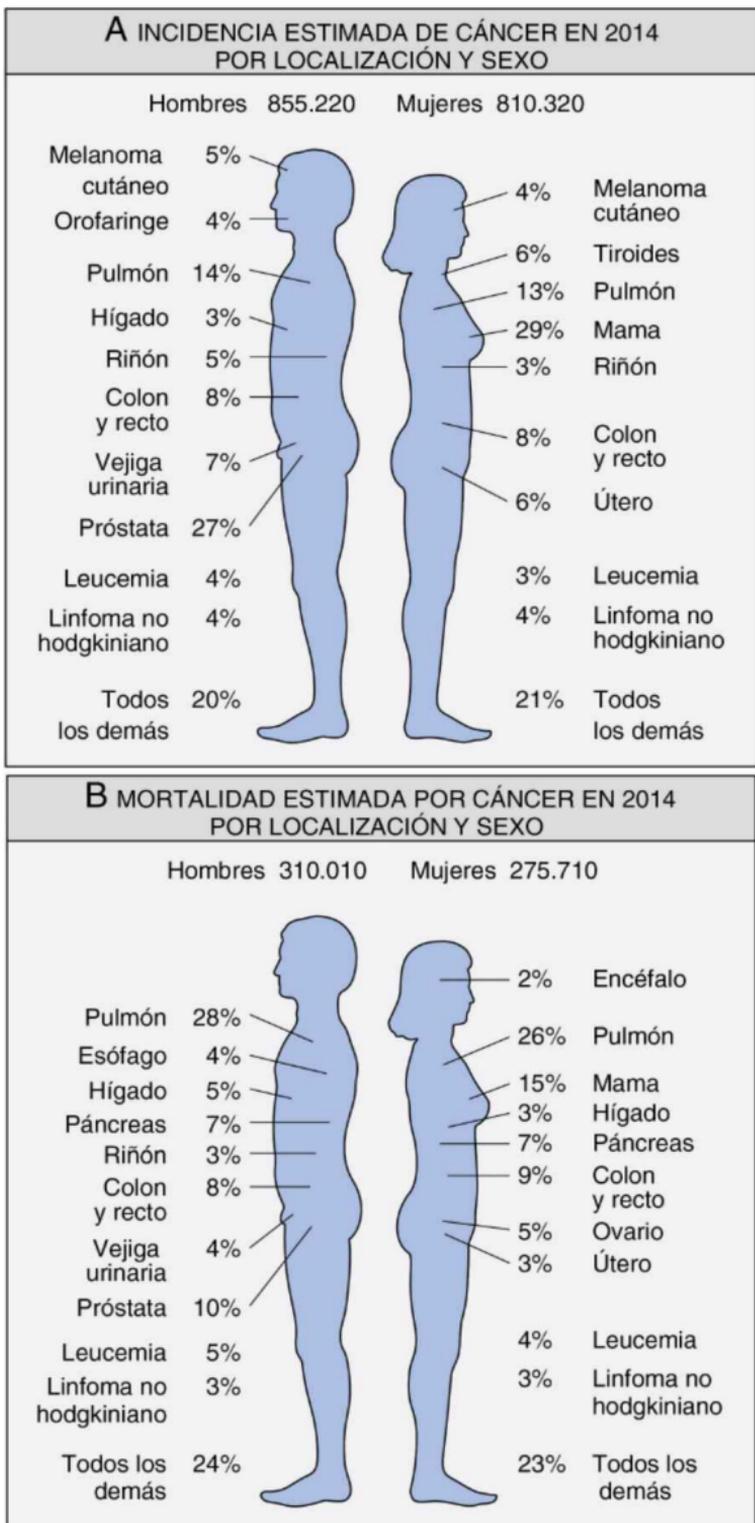


Figura 7-2 Incidencia (A) y mortalidad (B) del/por cáncer por localización y sexo en la población estadounidense. Los datos no incluyen los carcinomas basocelulares y epidermoides cutáneos ni carcinomas *in situ*, excepto el de vejiga. (Adaptado de American Cancer Society Cancer Statistics, 2011).

Factores ambientales (p. 276)

Las influencias ambientales parecen ser factores de riesgo dominantes para la mayoría de las neoplasias malignas; ello se traduce en la amplia variación geográfica en la incidencia de determinadas formas de cáncer. Se han establecido los siguientes factores de riesgo ambientales:

- Los *agentes infecciosos* son, directa o indirectamente, causantes del 15% de los cánceres en todo el mundo (v. más adelante).
- El *consumo de tabaco* está implicado en el cáncer de orofaringe, laringe, esófago, páncreas y vejiga, además de ser la causa subyacente de alrededor del 90% de las muertes por cáncer de pulmón.
- El *consumo de alcohol* aumenta el riesgo de neoplasias malignas de orofaringe y, al causar cirrosis alcohólica, contribuye al carcinoma hepatocelular.
- Los *factores dietéticos* se asocian a cánceres colorrectal, de próstata y de mama.
- La *obesidad* se encuentra ligada al 14% de las muertes por cáncer en hombres y al 20% en mujeres.
- La *exposición a estrógenos*, particularmente si no son contrarrestados por la progesterona, aumenta el riesgo de cáncer de mama y de endometrio; por tanto, el momento y el número de embarazos influye en el riesgo de cáncer durante toda la vida de la mujer.
- Los *carcinógenos* están presentes en el lugar de trabajo, en los alimentos y en el agua o bien forman parte del entorno (p. ej., radiación ultravioleta [UV] del sol o radón) (tabla 7-3).

Edad (p. 278)

La mayoría de los casos de cáncer se presentan en personas mayores de 55 años; es la principal causa de muerte en mujeres de 40 a 79 y en hombres de 60 a 79. La incidencia creciente al aumentar la edad se atribuye a acumulación de mutaciones somáticas y a disminución de la vigilancia inmunitaria. Sin embargo, ciertos tipos de cáncer son particularmente frecuentes en niños, y el 10% de las muertes en pacientes menores de 15 años están relacionadas con él. Estas enfermedades no suelen ser carcinomas, sino leucemias, linfomas, tumores del sistema nervioso central y sarcomas.

Trastornos adquiridos predisponentes (p. 278)

Inflamación crónica (p. 279)

Tanto las formas infecciosas como las no infecciosas de lesión tisular inducen proliferación compensadora de las células en un medio de especies reactivas de oxígeno genotóxicas y de mediadores inflamatorios, que favorecen la supervivencia celular ante un daño genético. La inflamación también incrementa la reserva de células madre que son objeto de efectos de mutágenos. Cuando la inflamación persiste durante años, las células con mutaciones potencialmente oncógenas pueden sobrevivir y expandirse (tabla 7-4).

Lesiones precursoras (p. 279)

Se definen como cambios morfológicos locales que se asocian a un mayor riesgo de transformación maligna. Se incluyen entre ellas la metaplasia (p. ej., *esófago de Barrett* o metaplasia escamosa en el epitelio bronquial), la hiperplasia (p. ej., hiperplasia endometrial en respuesta a la acción prolongada de estrógenos sin oposición) y ciertas neoplasias benignas (p. ej., *adenoma vellosa* del colon que, si no se trata, evoluciona a cáncer en aproximadamente la mitad de los casos). Aunque el cáncer puede originarse a partir de tumores anteriormente benignos, tal circunstancia es poco frecuente y la mayoría de los tumores malignos surgen *de novo*.

TABLA 7-3 Cánceres de tipo ocupacional

Agentes o grupos de agentes	Cánceres humanos para los que existen evidencias razonables	Uso o aparición característicos
Amianto	Carcinoma pulmonar, esofágico, gástrico y de colon; mesotelioma	Anteriormente utilizado para numerosas aplicaciones por su resistencia al fuego, el calor y la fricción; aún se usa en la construcción, así como en tejidos ignífugos, materiales de fricción (p. ej., revestimientos de freno), revestimientos aislantes para suelos y techos, y baldosas
Arsénico y compuestos de arsénico	Carcinoma pulmonar, carcinoma cutáneo	Derivados de la fundición de metales; componente de aleaciones, dispositivos eléctricos y semiconductores, fármacos y herbicidas, fungicidas y líquidos para baños de inmersión para ganado
Benceno	Leucemia mieloide aguda	Principal componente de los aceites ligeros; a pesar de su riesgo conocido, aún son varias sus aplicaciones en imprenta y litografía, pinturas, gomas, productos de limpieza en seco, adhesivos y revestimientos, y detergentes; anteriormente se utilizaba mucho como disolvente y fumigante
Berilio y derivados del berilio	Carcinoma pulmonar	Combustible de cohetes y vehículos espaciales; endurecedor de aleaciones ligeras, sobre todo en la industria aeroespacial y los reactores nucleares
Cadmio y compuestos de cadmio	Carcinoma prostático	Presente en pigmentos amarillos y fósforos; productos para soldadura, baterías y aleaciones, y en cromados y revestimientos metálicos
Cromo, compuestos	Carcinoma pulmonar	Componente de aleaciones metálicas, pinturas, pigmentos y conservantes
Níquel, compuestos	Carcinoma pulmonar y orofaríngeo	Niquelado de metales; componentes de aleaciones ferrosas, cerámicas y baterías; subproductos de soldadura con arco de acero inoxidable
Radón y sus productos de desintegración	Carcinoma pulmonar	Desintegración de minerales que contienen uranio; riesgos potencialmente graves en canteras y minas
Vinilo, cloruro	Angiosarcoma hepático	Refrigerante; monómero de polímeros de vinilo; adhesivo para plásticos; antiguamente propulsor inerte de los aerosoles en envases presurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. *CA Cancer J Clin* 1996;46:70.

Estados de inmunodeficiencia (p. 279)

La afectación inmunitaria, especialmente la relacionada con déficits en la inmunidad de los linfocitos T, incrementa el riesgo de neoplasias malignas, sobre todo de aquellas causadas por virus oncogénos (p. ej., linfomas asociados al virus de Epstein-Barr [VEB]).

TABLA 7-4 Estados de inflamación crónica y cáncer

Estado patológico	Neoplasias asociadas	Agente etiológico
Asbestosis, silicosis	Mesotelioma, carcinoma pulmonar	Fibras de amianto, partículas de sílice
Enfermedad intestinal inflamatoria	Carcinoma colorrectal	
Liquen escleroso	Carcinoma epidermoide vulvar	
Pancreatitis	Carcinoma pancreático	Alcoholismo, mutaciones en línea germinal (p. ej., en el gen del tripsinógeno)
Colecistitis crónica	Cáncer de vesícula biliar	Ácidos biliares, bacterias, cálculos vesicales
Esofagitis por reflujo, esófago de Barrett	Carcinoma esofágico	Ácido gástrico
Síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto	Linfoma MALT	
Opistorquiasis, colangitis	Colangiocarcinoma, carcinoma de colon	Duelas hepáticas (<i>Opisthorchis viverrini</i>)
Gastritis y úlceras	Adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	<i>Helicobacter pylori</i>
Hepatitis	Carcinoma hepatocelular	VHB y/o VHC
Osteomielitis	Carcinoma de trayectos fistulosos	Infección bacteriana
Cervicitis crónica	Carcinoma cervicouterino	VPH
Cistitis crónica	Carcinoma vesical	Esquistosomiasis

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2006;1:119.

Predisposición genética e interacciones entre los factores ambientales y hereditarios (p. 279)

Aproximadamente el 95% de los tumores malignos surgen de manera esporádica (es decir, no tienen una base familiar hereditaria evidente). No obstante, se producen mutaciones en la línea germinal que incrementan el riesgo de cáncer, a menudo en genes supresores de tumores. Es importante destacar que la presencia de un componente hereditario no condena necesariamente a padecer cáncer, ni la falta de antecedentes familiares excluye una mutación hereditaria, en particular cuando el desarrollo del tumor depende de la interacción de múltiples genes o requiere factores ambientales adicionales.

Base molecular del cáncer: importancia de las alteraciones genéticas y epigenéticas (p. 280)

En la figura 7-3 se ilustra un esquema de la patogenia molecular del cáncer; estos son sus principios fundamentales:

- *Un daño genético no letal subyace a la carcinogénesis*; la lesión genética puede ser heredada en la línea germinal o adquirida por células somáticas por mutación espontánea o exposición ambiental.
- Los tumores se desarrollan como descendencia clonal de una sola célula progenitora genéticamente dañada. Aunque comienzan como proliferaciones monoclonales, en el momento en el que los tumores son clínicamente manifiestos (alrededor de 1 g o 10^9 células) resultan extremadamente heterogéneos.

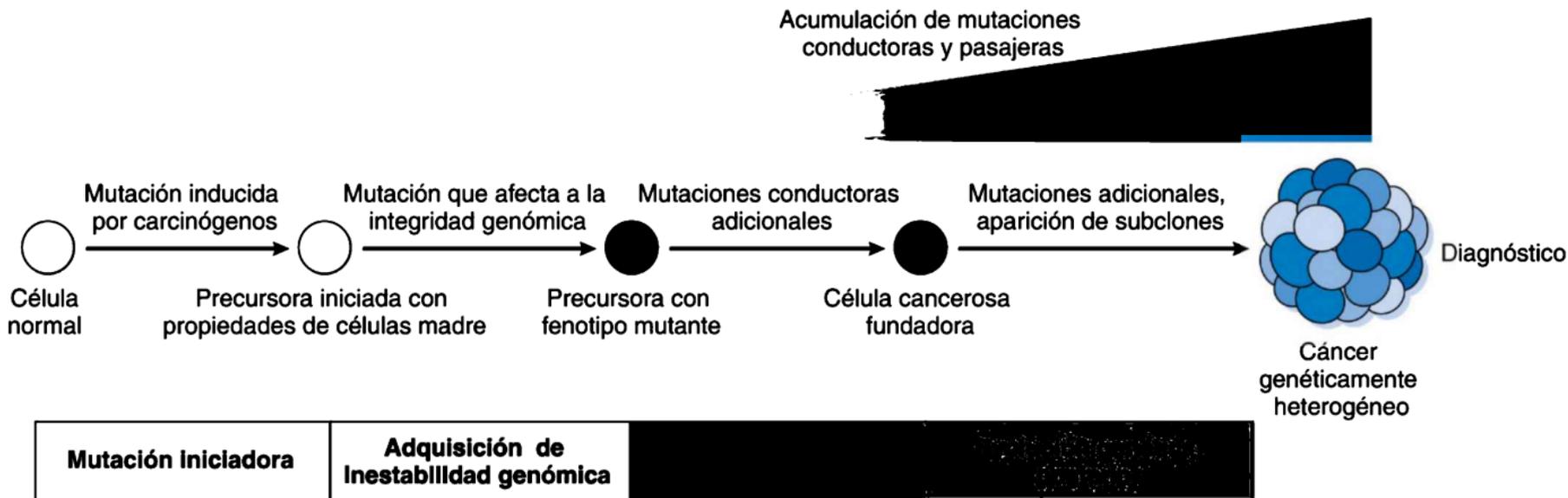


Figura 7-3 Desarrollo de un cáncer por adquisición progresiva de mutaciones complementarias. El orden en el que las diversas mutaciones conductoras se producen en células precursoras iniciadas no se conoce y varía de un tumor a otro.

- Cuatro clases de genes reguladores normales son objetivo de potencial daño genético:
 - Protooncogenes promotores del crecimiento.
 - Genes supresores de tumores por inhibición del crecimiento.
 - Genes que regulan la apoptosis.
 - Genes que regulan la reparación de ADN; la reparación de ADN defectuoso predispone a mutaciones genómicas (*fenotipo mutador*).
- La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos. Los atributos de malignidad (*distintivos de cáncer*)—capacidad de invasión, crecimiento excesivo, elusión del sistema inmunitario— se adquieren de forma gradual, en proceso llamado *progresión tumoral*. Desde el punto de vista genético, la progresión es el resultado de la acumulación de sucesivas mutaciones. Los tumores «evolucionan» además genéticamente hacia una supervivencia darwiniana de los más aptos, porque las células neoplásicas malignas compiten ante lo limitado de los recursos metabólicos, y las células defectuosas mueren por apoptosis. Así, los tumores se tornan progresivamente más agresivos; la quimioterapia y la radioterapia también seleccionan los clones resistentes.
- Las *mutaciones conductoras* contribuyen al desarrollo de un fenotipo maligno (a diferencia de las *mutaciones pasajeras*, que se producen por inestabilidad genética pero que pueden no tener ninguna consecuencia fenotípica). La primera mutación conductora de una célula hacia la malignidad es una *mutación iniciadora*, que se mantiene de forma característica en todas las células de la descendencia. Debido a que ninguna mutación aislada es totalmente transformadora, el desarrollo de cáncer requiere que la célula «iniciadora» adquiera conductores adicionales gradualmente. La permanencia relativa de tales células «iniciadas» avala el principio de que el cáncer puede surgir a partir de células asimilables a células madre, con capacidad de persistencia a largo plazo y de autorrenovación.
- Las mutaciones de *pérdida de función* en los genes responsables del mantenimiento de la integridad genómica son frecuentes como primeros pasos; conducen a inestabilidad genómica e incrementan la probabilidad de desarrollo de mutaciones conductoras adicionales.
- Además de las mutaciones del ADN, los cambios epigenéticos (p. ej., metilación del ADN y modificación de histonas) también contribuyen a la condición maligna, por alteración de la transcripción génica (p. ej., silenciando supresores tumorales).

Rasgos celulares y moleculares característicos del cáncer (p. 282)

Ciertos cambios fundamentales en la fisiología celular contribuyen al desarrollo del fenotipo maligno:

- La autosuficiencia en las señales de crecimiento (proliferación sin estímulos externos).
- Insensibilidad ante las señales inhibitorias del crecimiento.
- Alteración del metabolismo celular (cambio a glucólisis aeróbica, *efecto Warburg*).
- Evasión de la apoptosis.
- Ausencia de limitación del potencial de replicación (relacionada con el mantenimiento de los telómeros).
- Angiogénesis sostenida para proporcionar una nutrición y una eliminación de residuos adecuadas.
- Capacidad de invasión y metástasis.
- Capacidad para eludir el reconocimiento y la regulación del sistema inmunitario.

Autosuficiencia de las señales de crecimiento: oncogenes (p. 283)

La proliferación celular normal implica los pasos siguientes:

- Factor de crecimiento de unión a receptor de superficie celular.

- Activación transitoria y limitada del receptor y de las proteínas de transducción de señal citoplásmicas o de membrana.
- Transmisión nuclear a través de segundos mensajeros.
- Inducción y activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Entrada en el ciclo celular y progresión a través del mismo.

El cáncer se caracteriza por proliferación en ausencia de señales promotoras del crecimiento. Los *oncogenes* son genes que promueven el crecimiento autónomo en las células cancerosas; sus homólogos normales no mutados son los *protooncogenes*. Las proteínas codificadas por protooncogenes actúan como factores de crecimiento o sus receptores, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Las *oncoproteínas* son productos proteínicos de los oncogenes, similares a los productos normales de los protooncogenes, excepto porque están desprovistos de elementos reguladores normales y su síntesis puede ser independiente de los estímulos de crecimiento normales.

Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas (p. 284)

Las mutaciones convierten los protooncogenes en oncogenes constitutivamente activos, que dotan a la célula de autosuficiencia en el crecimiento. Pueden encuadrarse en una de las siguientes categorías (tabla 7-5), descritas más adelante.

TABLA 7-5 Oncogenes selectos, modo de activación y tumores humanos asociados

Categoría	Protooncogén	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Factores de crecimiento			
Cadena β de PDGF	<i>PDGFB</i>	Sobreexpresión	Astrocitoma
Factores de crecimiento de fibroblastos	<i>HST1</i>	Sobreexpresión	Osteosarcoma
	<i>FGF3</i>	Amplificación	Cáncer gástrico Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
TGF- α	<i>TGFA</i>	Sobreexpresión	Astrocitomas
HGF	<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Carcinomas hepatocelulares Cáncer tiroideo
Receptores de factores de crecimiento			
Familia del receptor EGF	<i>ERBB1 (EGFR)</i>	Mutación	Adenocarcinoma pulmonar
Tirosina cinasa 3 similar a FMS	<i>ERBB2 (HER)</i>	Amplificación	Carcinoma de mama
	<i>FLT3</i>	Mutación puntual	Leucemia
Receptor de factores neurotróficos	<i>RET</i>	Mutación puntual	Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas medulares tiroideos familiares
Receptor PDGF	<i>PDGFRB</i>	Sobreexpresión, translocación	Gliomas, leucemias
Receptor del ligando KIT	<i>KIT</i>	Mutación puntual	Tumores estromales gastrointestinales, seminomas, leucemias
Receptor de ALK	<i>ALK</i>	Translocación, formación de genes de fusión Mutación puntual	Adenocarcinoma pulmonar, ciertos linfomas Neuroblastoma

(Continúa)

TABLA 7-5 Oncogenes selectos, modo de activación y tumores humanos asociados (cont.)

Categoría	Protooncogén	Modo de activación en el tumor	Tumor humano asociado
Proteínas que participan en la transducción de las señales			
Proteínas (G) de unión a GTP	<i>KRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y páncreas
	<i>HRAS</i>	Mutación puntual	Tumores de vejiga y riñón
	<i>NRAS</i>	Mutación puntual	Melanomas, cánceres hematológicos
	<i>GNAQ</i>	Mutación puntual	Melanoma uveal
	<i>GNAS</i>	Mutación puntual	Adenoma hipofisario, otros tumores endocrinos
Tirosina cinasa no receptora	<i>ABL</i>	Translocación	Leucemia mielógena crónica
		Mutación puntual	Leucemia linfoblástica aguda
<i>BRAF</i>	Mutación puntual, translocación	<i>BRAF</i>	Melanomas
Transducción de señal Notch	<i>NOTCH1</i>	Mutación puntual, translocación	Leucemias, linfomas, carcinoma de mama
Transducción de señal JAK-STAT	<i>JAK2</i>	Reordenamiento génico	
		Translocación	Trastornos mieloproliferativos
			Leucemia linfoblástica aguda
Proteínas reguladoras nucleares			
Activadores transcripcionales	<i>MYC</i>	Translocación	Linfoma de Burkitt
	<i>N-MYC</i>	Amplificación	Neuroblastoma
Reguladores del ciclo celular			
Ciclinas	<i>CCND1</i> (ciclina D1)	Translocación	Linfoma de células del manto, mieloma múltiple
		Amplificación	Cánceres de mama y esófago
CDK	<i>CDK4</i>	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Factores de crecimiento (p. 285)

Los tumores adquieren capacidad de producción de factores de crecimiento, a los que también son sensibles, dando lugar a un bucle de estimulación autocrina. En la mayoría de los casos, el gen del factor de crecimiento no está mutado. La división controlada por el factor de crecimiento no es en sí suficiente para la transformación neoplásica, sino que más bien aumenta el riesgo de adquirir mutaciones durante la proliferación incrementada.

Receptores de los factores de crecimiento (p. 285)

Varios oncogenes codifican receptores del factor de crecimiento; las mutaciones de estos pueden conducir a transformación maligna, al inducir su activación constitutiva:

- Activación en ausencia de unión del ligando (p. ej., las mutaciones puntuales en *ERBB1* [que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico] se producen en un subgrupo de adenocarcinomas de pulmón).

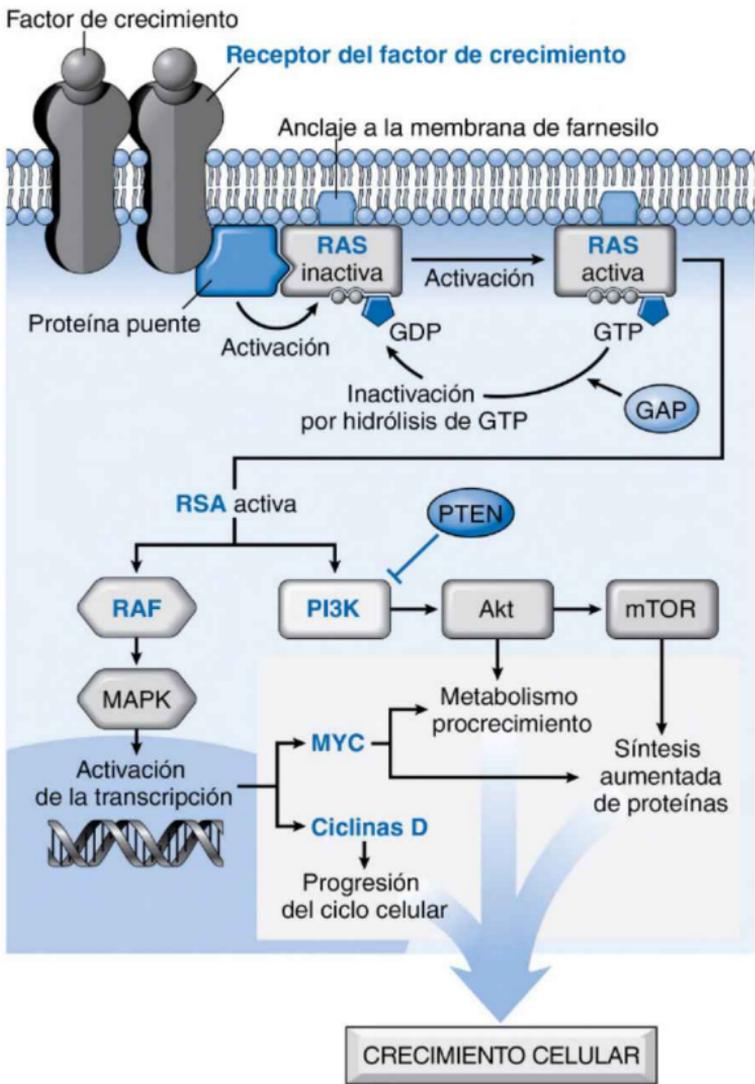


Figura 7-4 Vías de señalización de los factores del crecimiento en el cáncer.

Los receptores de factores de crecimiento, como RAS, PI3K, MYC y las ciclinas D, son protooncogenes que son afectados por mutaciones en varios cánceres. Los GAP incrementan la hidrólisis de GDP e inactivan la RAS; PTEN realiza la misma función para PI3K. *mTOR*, diana de rapamicina en mamíferos.

- Sobreexpresión que hace a las células más sensibles a pequeñas cantidades de factor de crecimiento (p. ej., *ERBB2*, que codifica receptores tirosina cinasa HER2 en cánceres de mama).
- Reordenamientos de genes que activan las tirosina cinasas receptoras (p. ej., fusión de proteína de tipo 4 asociada a microtúbulo de equinodermo [EML4] con cinasa de linfoma anaplásico [ALK] en un subgrupo de adenocarcinomas de pulmón).

El bloqueo por anticuerpos de receptores sobreexpresados o la inhibición por moléculas pequeñas de receptores constitutivamente activos permiten el *tratamiento dirigido* de tumores.

Componentes distales en la vía señalizadora de los receptores de tirosina cinasa (p. 286)

La activación de las tirosina cinasas receptoras estimula RAS, que a su vez pone en marcha la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y las vías de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)-AKT. Las mutaciones con ganancia de función en estas proteínas anterógradas pueden mediar en el crecimiento celular independiente de las interacciones entre la cinasa receptora y el ligando (fig. 7-4).

Mutaciones de RAS (p. 286)

RAS es una familia de proteínas de unión al trifosfato de guanina (GTP) (*proteínas G*); las proteínas RAS mutadas están presentes en el 15-20% de todos los tumores humanos, aunque la frecuencia puede ser mucho mayor (p. ej., 90% de tumores de páncreas y colangiocarcinomas, y 50% de cánceres de colon, endometrio y tiroides). La mayoría difieren de sus homólogas normales por mutaciones puntuales. Las proteínas RAS normales alternan entre formas en reposo inactivas (unidas a difosfato de guanosina [GDP]) y formas de transmisión de señal activadas (unidas a GTP). La conversión de RAS activa en inactiva es mediada por la actividad intrínseca de la GTPasa y aumenta por acción de las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP). Las proteínas RAS mutantes carecen de actividad GTPasa y, por tanto, están bloqueadas en la forma unida a GTP de transmisión de señal. La RAS activada a su vez activa la vía de la MAP cinasa, lo cual conduce a proliferación celular. Las mutaciones en GAP o en miembros de la cascada de señalización de RAS anterógrada (p. ej., RAF o MAP cinasa) conducen a un fenotipo proliferativo similar.

Mutaciones oncógenas de BRAF y PI3K (p. 286)

- BRAF (miembro de la familia de la RAF) es una proteína cinasa de serina/treonina que se halla en localizaciones proximales en varias vías de la MAP cinasa (v. fig. 7-4); se observan mutaciones en casi el 100% de las tricolecemias, en el 80% de los nevos benignos y en el 60% de los melanomas.
- PI3K es un heterodímero (subunidad reguladora y subunidad catalítica) que activa las serina/treonina cinasas, entre ellas la AKT (que a su vez activa las proteínas que estimulan la síntesis de proteínas y lípidos o inhiben la apoptosis). PI3K es regulada negativamente por el supresor de tumores homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN); así pues, la activación de mutaciones de PI3K o la inactivación de mutaciones de PTEN tiene efectos protumorales similares.

Alteraciones de las tirosina cinasas no asociadas a receptores (p. 287)

La actividad de estas tirosina cinasas influye en la proliferación celular. Así, *c-ABL* codifica una tirosina cinasa cuya actividad presenta normalmente una estrecha regulación. Sin embargo, en la leucemia mieloide crónica (LMC), la translocación de *c-ALB* con fusión al gen *BCR* produce una proteína híbrida que se autoasocia a través de la fracción BCR y muestra una potente actividad tirosina cinasa no regulada. Así pues, los inhibidores de la cinasa BCR-ABL tienen una elevada eficacia terapéutica en el tratamiento de la LMC. Otros ejemplos incluyen mutaciones puntuales activadoras en la tirosina cinasa JAK2. Estas formas mutadas activan constitutivamente factores de transcripción STAT y se asocian a policitemia vera y mielofibrosis primaria.

Factor de transcripción (p. 288)

La autonomía en el crecimiento también se produce por mutaciones en factores de transcripción nuclear (p. ej., oncogenes *MYC*, *JUN*, *FOS*, *REL* y *MYB*) que regulan la expresión de genes relacionados con el crecimiento.

Oncogén MYC (p. 288). El oncogén MYC, que interviene sobre todo en tumores humanos, resulta rápidamente inducido cuando células quiescentes son señalizadas para dividirse, y probablemente funciona por activación de genes implicados en la proliferación. Entre ellos se incluyen las ciclinas D, genes que dirigen la síntesis de ribosomas, proteínas implicadas en el cambio metabólico y la expresión de la telomerasa. La sobreexpresión de MYC (p. ej., por amplificación génica, translocaciones de genes o regulación alterada tras la traducción) induce neoplasias malignas.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (p. 289)

La pérdida de control del ciclo celular es esencial en la transformación maligna. El crecimiento autónomo puede producirse impulsado por sobreexpresión

o mutación (con aumento de la actividad) de ciclinas o de cinasas dependientes de ciclina (CDK), o bien por mutación (con pérdida de actividad) de inhibidores de CDK; de hecho, en la gran mayoría de los cánceres humanos se observa desregulación de la ciclina D, CDK 4, Rb, o del inhibidor de CDK p16/INK4a (v. capítulo 1 en relación con la regulación del ciclo celular). La transición G₁/S (donde el daño del ADN se debe identificar y reparar antes de la replicación) y la transición G₂/M (donde la fidelidad de la síntesis de ADN debe ser verificada antes de la mitosis) son los puntos críticos de control del ciclo celular. Las mutaciones en los detectores de daño o los mecanismos de reparación son una fuente importante de inestabilidad genética en las células cancerosas.

Falta de sensibilidad a la inhibición del crecimiento: genes supresores de tumores (p. 290)

Los supresores tumorales forman una red de puntos de control que impiden el crecimiento incontrolado. Las proteínas supresoras de tumores también pueden intervenir en la diferenciación celular. Muchos de estos supresores tumorales (p. ej., Rb y p53) detectan el estrés genotóxico y frenan la proliferación celular antes de que una nueva mutación se asiente de manera permanente en el genoma; por lo tanto, la pérdida de función puede conducir a un crecimiento celular descontrolado y a inestabilidad genética. Los productos proteínicos de los supresores tumorales son factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas de transducción de señales, receptores o productos implicados en la reparación del daño del ADN (tabla 7-6).

En general, los dos alelos de un gen supresor tumoral deben estar mutados para que se produzca la carcinogénesis; dado que las células heterocigóticas tienen una adecuada actividad supresora de tumores, la mutación del segundo supresor tumoral normal (que conduce a carcinogénesis) también se conoce como *pérdida de heterocigidad (LOH)*. En algunos casos existe

TABLA 7-6 Componentes del ciclo celular e inhibidores mutados con frecuencia en el cáncer

Componente del ciclo celular	Función principal
Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas	
CDK4; ciclinas D	Forman un complejo que fosforila la Rb, permitiendo que la célula evolucione al punto de restricción G ₁
Inhibidores del ciclo celular	
Familia CIP-KIP: p21, p27 (CDKN1A-D)	Bloquea el ciclo celular por unión a complejos ciclina-CDK p21 es inducida por el supresor tumoral p53 p27 responde a inhibidores del crecimiento como TGF-β
Familia INK4-ARF (CDKN2A-C)	p16/INK4a se une a ciclina D-CDK4 y fomenta los efectos inhibidores de Rb p14/ARF aumenta las concentraciones de p53 al inhibir la actividad de MDM2
Componentes de los puntos de control del ciclo celular	
Rb	Proteína supresora tumoral «de bolsillo» que se une a factores de transcripción E2F en su estado hipofosforilado, evitando la transición a G ₁ /S; también interactúa con varios factores de transcripción que regulan la diferenciación
p53	Supresor tumoral alterado en la mayoría de los cánceres; induce detención del ciclo celular y apoptosis. Actúa fundamentalmente a través de p21 para provocar dicha detención. Causa apoptosis por inducción de transcripción de genes proapoptóticos, como BAX. Las concentraciones de p53 son reguladas negativamente por MDM2, mediante un asa de retroalimentación. p53 es necesario para el punto de control G ₁ /S y es un componente esencial del G ₂ /M

una mutación de la línea germinal (p. ej., en el retinoblastoma familiar debido a mutaciones de *Rb*); la posterior mutación del gen *Rb* normal conduce a aumento de la proliferación celular a una frecuencia alta (10.000 veces mayor que en la población general). En comparación, el retinoblastoma esporádico es extremadamente infrecuente, ya que requiere mutación simultánea de ambos genes *Rb* en la misma célula.

Rb: el regulador de la proliferación (p. 292)

El gen *Rb* es el gen supresor tumoral prototípico. Entre otras actividades, su producto génico regula el avance de las células a través del punto de control G₁/S. Al secuestrar E2F de forma menos eficaz, las mutaciones *Rb* conducen a aumento de la actividad del factor de transcripción E2F y las células pueden entonces incorporarse al ciclo en ausencia de un estímulo de crecimiento. Varios virus ADN oncógenos (p. ej., el virus del papiloma humano [VPH]) sintetizan proteínas que se unen a *Rb* y desplazan los factores de transcripción de E2F, contribuyendo así a un ciclo celular persistente.

TP53: el guardián del genoma (p. 293)

La proteína p53 evita la propagación de células genéticamente defectuosas (p63 y p73 son miembros de la misma familia, con actividades similares). En más de 50% de los cánceres existen mutaciones con pérdida de función en *TP53*; los pacientes con mutaciones en *TP53* en línea germinal (p. ej., *síndrome de Li-Fraumeni*) están expuestos a un riesgo 25 veces mayor de neoplasia maligna (p. ej., leucemias, sarcomas, cáncer de mama y tumores cerebrales), por la inactivación del alelo normal en las células somáticas. Igual que la proteína *Rb*, p53 también puede ser funcionalmente desactivado por productos de virus ADN oncógenos.

- Cuando las células están sometidas a «estrés» (p. ej., por daño de ADN), p53 sufre fosforilación postraducciona, liberándose de una proteína MDM2 asociada que normalmente la dirige para su degradación. La detección de daño en el ADN se produce a través de dos proteínas cinasas, la *ataxia-telangiectasia mutada (ATM)*, y la *ataxia-telangiectasia y Rad3 relacionada (ATR)*.
- La p53 liberada actúa entonces como un factor de transcripción para genes adicionales (entre ellos miARN) que detienen el ciclo celular y promueven la reparación del ADN; por ejemplo, el ciclo celular G₁ está mediado en gran medida por la transcripción, dependiente de la p53, del inhibidor p21 de CDK.
- Si el ADN puede ser reparado durante la parada del ciclo celular, la transcripción de MDM2 aumenta y p53 es posteriormente degradada, lo cual permite que la célula avance hacia la fase S.
- Si el daño del ADN no puede ser reparado, p53 induce senescencia celular mediante alteración de las vías de señalización de E2F o genera apoptosis mediante aumento de la transcripción de genes proapoptóticos.

El estado de la p53 de un tumor tiene importantes implicaciones terapéuticas dado que la quimioterapia y la radioterapia ejercen sus efectos al inducir daño del ADN y provocar apoptosis impulsada por p53. Al perder su capacidad para dirigir la reparación del ADN o la muerte celular, la p53 defectuosa hace que las células se hagan relativamente resistentes a los tratamientos y favorece un «fenotipo mutador» propenso a acumulación rápida de mutaciones adicionales.

APC: el guardián de la neoplasia de colon (p. 296)

Los genes de la poliposis adenomatosa de colon (*APC*) conforman una clase de supresores tumorales que atenúan las señales promotoras del crecimiento en la vía de señalización WNT. La proteína *APC* es un regulador negativo de la actividad de la β -catenina, uniéndose a la β -catenina citoplásmica y regulando su degradación. Durante el desarrollo embrionario normal, la unión de WNT a su receptor de superficie

causa disociación de la APC y la β -catenina, dejando que esta penetre en el núcleo para dirigir la proliferación. En ausencia de APC normal, las células responden como si se hallaran bajo señalización de WNT continua. Las concentraciones citoplásmicas de β -catenina citoplásmica aumentan, intensificándose la translocación nuclear y, en última instancia, incrementando la transcripción, entre otros, de genes *c-MYC* o *ciclina D1*. Los nacidos con un alelo de APC mutante desarrollan miles de pólipos adenomatosos en el colon, de los que uno o más se transforman en cánceres de colon (v. capítulo 17). El 70-80% de los cánceres de colon esporádicos muestran también LOH de APC. También se observan mutaciones de la β -catenina en más del 50% de los hepatoblastomas y en más del 20% de los carcinomas hepatocelulares. Las cadherinas E, que facilitan las interacciones entre las células, también interactúan con la β -catenina; la pérdida de adhesión intercelular (por lesión o mutación) da lugar a aumento de la β -catenina citoplásmica que puede impulsar la proliferación celular.

CDKN2A (p. 297)

Este *locus* codifica dos proteínas: p16/INK4a, que es un inhibidor de CDK que bloquea la fosforilación de Rb y mantiene el punto de control de Rb, y p14/ARF, que inhibe la MDM2 e impide la destrucción de p53. Las mutaciones aparecen en tumores de vejiga, cabeza y cuello, así como en ciertas leucemias; la actividad génica también se silencia mediante hipermetilación epigenética en cánceres cervicouterinos.

Vía del TGF- β (p. 298)

La unión del receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) a su ligando genera señales intracelulares (p. ej., a través de SMAD 2 y SMAD 4) que aumentan la expresión de genes inhibidores del crecimiento, como los de CDK. Las mutaciones que afectan al receptor de TGF- β son comunes en las neoplasias de colon, estómago y endometrio; las inactivadoras de SMAD 4 son frecuentes en los cánceres pancreáticos.

PTEN (p. 298)

PTEN es una fosfatasa y un homólogo de la tensina; se trata de una fosfatasa asociada a membrana que actúa como freno supresor tumoral en la vía prosupervivencia/procrecimiento de PI3K cinasa/AKT. Mutaciones de línea germinal en *PTEN* producen el síndrome de Cowden, caracterizado por frecuentes tumores benignos en los anejos cutáneos y riesgo aumentado de neoplasias malignas epiteliales, como los cánceres de mama, endometrio y tiroides.

NF1 (p. 298)

NF1 es un gen supresor de tumores que codifica la *neurofibromina*. La proteína tiene actividad GTPasa, que regula la transducción de señal a través de RAS. La LOH del *NF-1* dificulta la conversión de RAS activa (unido a GTP) en RAS inactiva (unida a GDP). Así, las células se ven estimuladas continuamente para dividirse. La herencia en línea germinal de un alelo mutado de *NF-1* predispone al desarrollo de numerosos neurofibromas benignos cuando se pierde o muta el segundo gen *NF-1* (neurofibromatosis de tipo I); algunos progresan a neoplasias malignas.

NF2 (p. 298)

NF2 codifica la *neurofibromina 2* o *merlina*, una proteína relacionada con la proteína 4.1 eritrocítica y con las asociadas a membrana-citoesqueleto integradas en la familia de la ezrina, la radixina y la moesina. Las células que carecen de merlina no pueden constituir uniones intercelulares estables y son insensibles a las señales normales de detención del crecimiento establecidas entre células. Las mutaciones de línea germinal se asocian a schwannomas bilaterales benignos del nervio acústico, mientras que las somáticas se correlacionan con ependimomas y meningiomas esporádicos.

WT1 (p. 298)

La inactivación por mutación de *WT1* (en línea germinal o somática) se asocia a desarrollo de tumores de Wilms. La proteína WT1 es un activador transcripcional de genes implicados en la diferenciación renal y gonadal; la función oncogena del déficit de WT1 se relaciona con su papel en la diferenciación genitourinaria.

PATCHED (p. 298)

PTCH1 es un gen supresor tumoral que codifica la proteína de la membrana celular PATCHED1, regulador negativo de la vía de señalización Hedgehog. En ausencia de proteínas PATCHED, se produce una activación sin oposición de Hedgehog del receptor PATCH normal, induciendo mayor expresión de *N-myc* y ciclinas D. Las mutaciones en línea germinal de *PTCH1* causan el síndrome de Gorlin (síndrome de carcinoma basocelular nevoideo), con mayor riesgo de carcinomas basocelulares cutáneos y meduloblastomas. Las mutaciones en *PTCH1* se detectan también en casos esporádicos de carcinomas basocelulares y meduloblastomas.

von Hippel-Lindau (p. 299)

Las mutaciones de pérdida de función en línea germinal del gen de von Hippel-Lindau (VHL) se asocian a cáncer renal hereditario, feocromocitomas, hemangioblastomas del SNC y angiomas retinianos. La proteína VHL es parte de un complejo ubiquitina-ligasa, implicado en la degradación del factor de transcripción 1α inducible por hipoxia (HIF1 α). Las mutaciones en VHL causan aumento de HIF1 α citoplásmico y mayor translocación nuclear, que conduce a proliferación celular y producción de factores angiogénicos.

Serina/treonina cinasa 11 (p. 299)

La proteína serina/treonina cinasa 11 (STK11) participa en la regulación del metabolismo celular. Las mutaciones de pérdida de función provocan *síndrome de Peutz-Jeghers*, trastorno autosómico dominante asociado a pólipos gastrointestinales (GI), y riesgo aumentado de carcinomas GI y pancreáticos.

Alteraciones metabólicas promotoras del crecimiento: efecto Warburg (p. 300)

Incluso con una amplia disponibilidad de oxígeno, las células malignas (y todas las de división rápida) a menudo cambian su metabolismo, para fermentar la glucosa a lactosa (por glucólisis), en vez de metabolizarla por fosforilación oxidativa, con mayor producción de trifosfato de adenosina (ATP). Llamado *glucólisis aeróbica* o *efecto Warburg*, este fenómeno es la base a través de la cual los tumores pueden detectarse por tomografía por emisión de positrones tras captación ávida de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (derivado no metabolizable de la glucosa). La razón de este cambio a un metabolismo de menor eficacia energética es que la glucólisis aeróbica deriva más metabolitos a intermedios empleados para dar soporte a las vías sintéticas celulares. Simultáneamente, las mitocondrias se tornan menos importantes para la generación de ATP y más importantes para la de precursores metabólicos (fig. 7-5).

La vía PI3K-AKT es un significativo medio regulador de los cambios metabólicos que se producen, incrementando el transporte y la glucólisis de la glucosa y estimulando la síntesis de lípidos y proteínas. Otro mecanismo afecta a la activación de tirosina cinasas receptoras que fosforilan la isoforma M2 de la piruvato cinasa. Así se reduce la conversión de fosfoenolpiruvato en piruvato al final de la glucólisis, creándose un cuello de botella que permite la acumulación de intermedios glucolíticos de fase anterior para la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Por último, el MYC regula al alza diversas enzimas glucolíticas, así como la glutaminasa, siendo esta última esencial para la utilización mitocondrial de la glutamina. Es

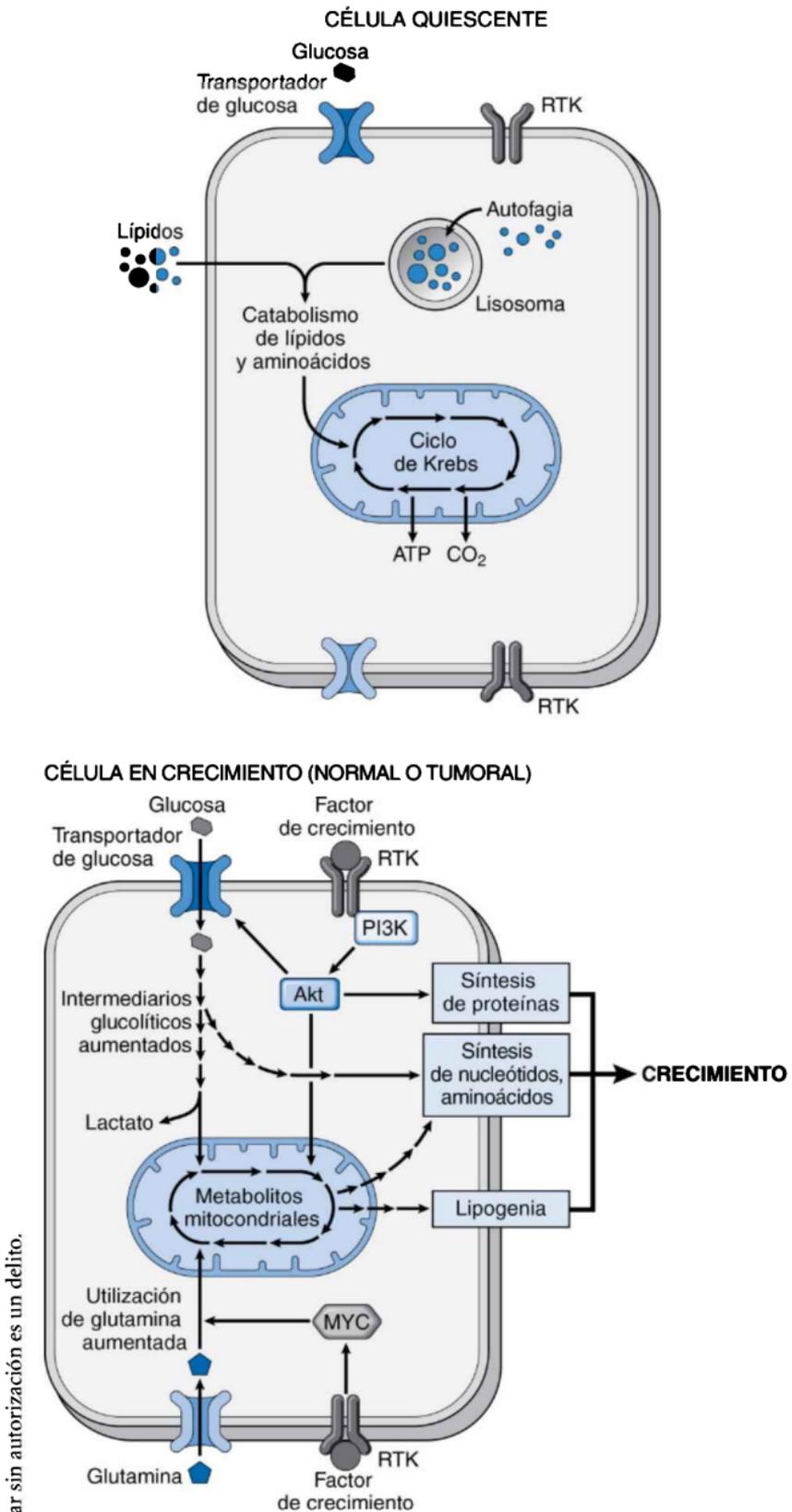


Figura 7-5 Metabolismo y crecimiento celular. Las células quiescentes dependen fundamentalmente del ciclo del ácido tricarbólico (TCA o Krebs) para la producción de ATP. En estado de inanición, la autofagia aporta sustratos metabólicos. Las células en proliferación incrementan el transporte de glucosa y glutamina, lo que aporta el carbono necesario para nucleótidos, proteínas y lípidos. En los cánceres, las mutaciones oncogénicas (p. ej., en vías de factores del crecimiento o MYC) desregulan las vías y generan glucólisis aeróbica (efecto Warburg).

interesante destacar que numerosos genes supresores tumorales ejercen actividades opuestas al efecto Warburg.

Autofagia (p. 301)

Las células que agotan sus nutrientes pueden perdurar canibalizando sus propios contenidos intracelulares, en una adaptación llamada *autofagia*. Las vías autofágicas, a menudo reguladas por genes tumorales, en ocasiones se alteran en las células tumorales, que proliferan con independencia de las condiciones metabólicas marginales. A la inversa, la autofagia ayuda a veces a que dichas células tumorales se tornen latentes, entrando en un estado de hibernación que las hace resistentes a tratamientos que, de otro modo, destruirían las células en división.

Evasión de la muerte celular programada (apoptosis) (p. 301)

La acumulación de células neoplásicas no solo requiere activación de oncogenes y/o inactivación de genes supresores tumorales, sino también mutaciones en las vías que, en otras condiciones, inducirían apoptosis en la célula aberrante (p. ej., por daño del ADN o pérdida de adhesión). Las principales vías de apoptosis se describen en el capítulo 2 y se resumen en la figura 7-6. Entre las vías extrínsecas e intrínsecas de muerte celular apoptótica, estas últimas suelen estar inhabilitadas en las neoplasias malignas con mayor frecuencia.

La proteína antiapoptótica prototípica es BCL2; esta y las moléculas relacionadas (p. ej., BCL-XL) impiden la muerte celular programada, limitando la salida del citocromo c de las mitocondrias (cabe recordar que los complejos del citocromo c y el factor activador de peptidasa apoptótica 1 [APAF-1] activan la vía de la enzima proteolítica caspasa 9). La sobreexpresión de *BCL2* alarga la supervivencia celular; si las células muestran ya inestabilidad génica, continuarán acumulando mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales. La expresión aumentada de *BCL2* en los linfomas B foliculares es el ejemplo clásico de este mecanismo antiapoptótico. El 85% de estos linfomas tienen una translocación t(14;18) que yuxtapone *BCL2* a un locus activo de cadena pesada de inmunoglobulina; el resultado es la sobreexpresión de *BCL2*. Otros genes de la familia *BCL2* (p. ej., *BAX* y *BAK*) son proapoptóticos y las también llamadas proteínas con *solo-BH3* (*BH3-only*) perciben señales de daño intracelular y neutralizan la actividad de BCL2 y BCL-XL.

Los genes que no se relacionan directamente con la familia *BCL2* regulan asimismo la apoptosis. Así, *p53* normalmente induce muerte celular programada cuando la reparación del ADN es ineficaz. Las concentraciones bajas de Fas (CD95) hacen que las células tumorales sean menos sensibles a la apoptosis mediante vías extrínsecas que afectan al ligando Fas (FasL).

Potencial ilimitado de replicación: propiedades de las células cancerosas afines a las de las células madre (p. 303)

Todos los cánceres contienen células inmortales con potencial replicativo ilimitado. Los motivos de ello son los siguientes:

- *Evasión de la senescencia.* Las células humanas normales se dividen 60 o 70 veces y, a continuación, se hacen senescentes, sin capacidad para continuar dividiéndose. Ello puede deberse a la regulación al alza de *p53* e *INK4a/p16*, manteniendo la Rb en estado hipofosforilado. En las neoplasias malignas, el punto de control de ciclo celular G_1/S de Rb es alterado por cambios genéticos y epigenéticos adquiridos que permiten rondas adicionales de replicación.
- *Evasión de la crisis mitótica.* El aumento de la capacidad replicativa es insuficiente por sí solo para conferir inmortalidad. La telomerasa (normalmente expresada solo en células germinales y células madre) no es activa en la mayoría de las células somáticas. En consecuencia, los telómeros cromosómicos se acortan progresivamente con cada división hasta que la replicación del ADN ya no continúa. De hecho, los telómeros

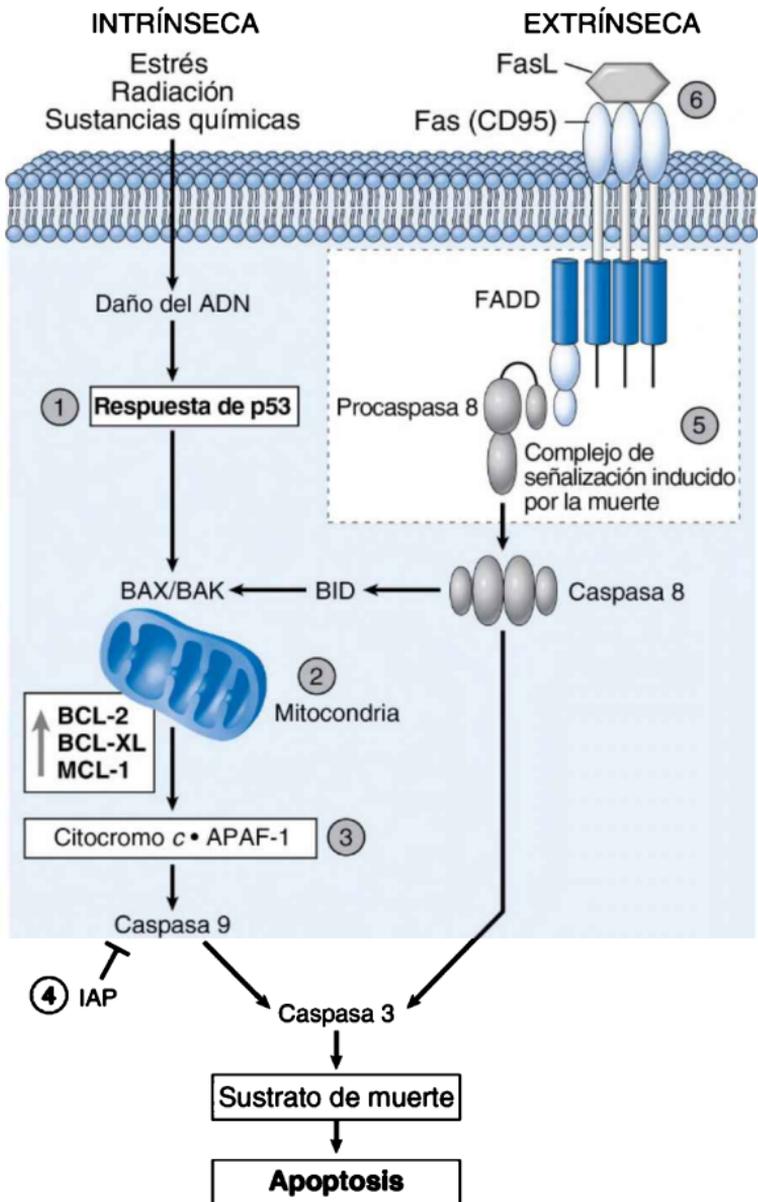


Figura 7-6 Vías intrínsecas y extrínsecas de la apoptosis y mecanismos utilizados por las células tumorales para eludir la muerte celular. 1) La pérdida de p53 reduce la función de los factores proapoptóticos, como BAX. 2) El aumento de BCL-2, BCL-XL y MCL-1 reduce la salida de citocromo de las mitocondrias. 3) Reducción de APAF-1. 4) Aumento de inhibidores de la apoptosis (IAP). 5) Expresión reducida de Fas. 6) Inactivación del complejo de señalización inducido por muerte. *FADD*, proteína con dominio de muerte asociado a Fas.

acortados son interpretados por la maquinaria de reparación del ADN como roturas de la doble cadena, lo que conduce a *crisis mitóticas*, con parada del ciclo celular a través de p53 y Rb. Si las mutaciones de p53 y Rb inhabilitan estos puntos de control, entran en acción vías de unión terminal no homólogas, lo que induce fusión de los extremos acortados de dos cromosomas. Esta activación inadecuada del sistema de reparación da paso a formación de cromosomas dicéntricos, separados en la anafase, lo que provoca nuevas roturas de la doble cadena. La inestabilidad genética resultante de múltiples ciclos de puente-fusión-rotura causa muerte celular. Las células cancerosas superan estas limitaciones al reactivar la telomerasa o, en ocasiones, por recombinación del ADN, que también alarga los telómeros; más del 90% de los tumores humanos muestran actividad aumentada de la telomerasa.

- **Autorrenovación.** Además de expresar la telomerasa y evitar las alteraciones genéticas y epigenéticas que determinan la senescencia, las *células madre* son inmortales porque también son capaces de autorrenovarse (es decir, que experimentan *división asimétrica* para generar una célula madre «hija», que sigue una particular vía de diferenciación). Dado que los cánceres son igualmente inmortales, la conclusión lógica es que también han de contener células que se autorrenuevan, las llamadas *células madre cancerosas*. Ello sucede por transformación de una célula madre tisular o por conversión de una célula somática convencional en otra con la condición adquirida de célula madre. El concepto de célula madre cancerosa es importante en los tratamientos oncológicos. Las células madre (cancerosas o no) son intrínsecamente resistentes a la mayoría de los tratamientos citotóxicos, por su baja velocidad de proliferación y porque expresan factores (p. ej., de resistencia a múltiples fármacos) que contrarrestan la acción de los quimioterápicos.

Angiogenia (p. 305)

A pesar de las mutaciones genéticas que dirigen la proliferación y favorecen la supervivencia, los tumores (como los tejidos sanos) requieren nutrientes y eliminación de los residuos; por ello no pueden crecer más de 1-2 mm sin inducir crecimiento de vasos sanguíneos del anfitrión (*angiogenia*). La neovascularización también estimula el crecimiento tumoral a través de la producción por las células endoteliales de factores como el factor de crecimiento similar a la insulina y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Sin vasos nuevos, el tumor no accede al sistema vascular, de manera que la angiogenia influye claramente en el potencial metastásico.

El crecimiento tumoral es un equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos. La mayoría de los tumores no inducen inicialmente angiogenia y, por tanto, se mantienen pequeños o *in situ*. El ulterior *cambio angiogénico* implica producción de factores angiogénicos o pérdida de inhibidores como trombospondina 1 (normalmente inducida por p53), angiotatina o endostatina. Los tumores y/o las células estromales e inflamatorias del anfitrión son fuentes de factores proangiogénicos o antiangiogénicos. La hipoxia es un importante impulsor de la angiogenia, sobre todo a través de la acción del factor de transcripción HIF1 α . Las proteínas que favorecen el crecimiento endotelial son el *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)* y el *factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF)* (v. capítulo 2). Las proteasas también liberan mediadores angiogénicos preformados (p. ej., bFGF) de la MEC. Es reseñable que los nuevos vasos tumorales difieren de la vasculatura normal, por ser dilatados y porosos, con flujo lento y anómalo.

Los inhibidores de la angiogenia (p. ej., el anticuerpo monoclonal bevacizumab, que neutraliza la actividad del VEGF) no han sido tan eficaces como se preveía en el tratamiento del cáncer, en comparación con otras estrategias destinadas a favorecer la angiogenia o el acceso a los vasos.

Invasión y metástasis (p. 306)

Las etapas de la invasión y las metástasis se muestran en la figura 7-7. Las células de un tumor primario son heterogéneas con respecto a los diversos atributos metastásicos exigidos; en consecuencia, solo una minoría bien definida de ellas completa todos los pasos y forma tumores a distancia.

Invasión de la matriz extracelular (p. 306)

Para metastatizar, las células tumorales deben disociarse de las adyacentes y degradar la MEC, adherirse a ella y migrar a través de ella.

- **Desprendimiento:** en las células epiteliales normales, la pérdida de unión de integrinas a la MEC suele inducir la muerte celular programada. Claramente, las células tumorales se hacen resistentes a tales vías apoptóticas. Las células epiteliales también se unen a través de moléculas de adhesión, como las de la familia de glucoproteínas llamada *cadherinas*. En varios

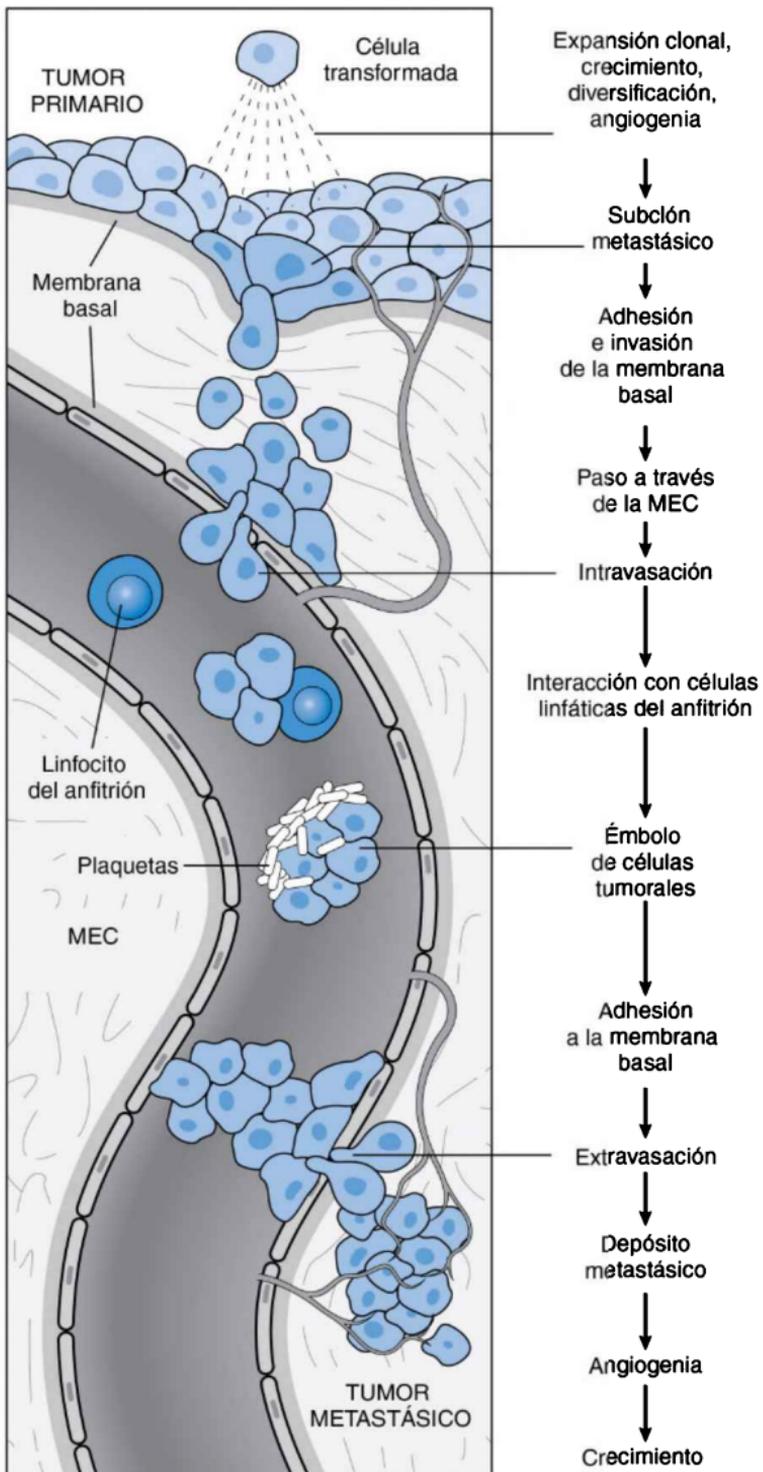


Figura 7-7 Cascada metastásica: pasos secuenciales implicados en la diseminación hematogénica de un tumor.

carcinomas hay reducción de cadherinas epiteliales (E) (o de sus anclajes intracelulares, las *cateninas*), disminuyendo la cohesión celular.

- **Degradación de la MEC:** los tumores elaboran proteasas o inducen su producción en la célula estromal. Aunque las células tumorales pueden introducirse rápidamente entre las fibras, la degradación de la matriz abre un camino fácil para la migración; además, la degradación de la MEC libera gran cantidad de factores de crecimiento. Así, la metaloproteinasas de matriz 9 (MMP9) degrada el colágeno de tipo IV de la membrana

basal epitelial y vascular, además de liberar reservas de VEGF secuestradas por la MEC.

- **Unión a la MEC:** las células invasivas deben expresar moléculas de adhesión que las permitan interactuar con la MEC. Por el contrario, el catabolismo de la MEC (p. ej., a través de MMP9) crea nuevos lugares de unión que promueven la migración de la célula tumoral.
- **Migración:** junto con la menor adhesividad, las células tumorales presentan mayor motilidad, atribuible en parte a citocinas autocrinas y a factores de motilidad. También migran en respuesta a factores quimio-tácticos de la célula estromal, componentes de la MEC degradada y factores de crecimiento estromales liberados.

Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales (p. 308)

Las células tumorales embolizan en el torrente sanguíneo en forma de pequeños agregados y se adhieren a leucocitos y plaquetas circulantes. Ello aporta cierta protección frente a los mecanismos efectores antitumorales. El lugar exacto en el que los émbolos de células tumorales se alojan y comienzan a crecer es influido por:

- Drenaje vascular y linfático de la zona del tumor primario (tratado anteriormente).
- Interacción con receptores específicos. Ciertas células tumorales expresan la molécula de adhesión CD44, que se une con avidéz a las vénulas endoteliales altas en los ganglios linfáticos. Otros tumores presentan receptores específicos de quimiocinas, que interaccionan con ligandos expresados solo en ciertos lechos vasculares (p. ej., CXCR4 y CCR7 en el cáncer de mama).
- Microentorno del órgano o su localización (p. ej., un tejido rico en inhibidores de proteasa podría ser resistente al paso de células tumorales a través de él).

Genética molecular de las metástasis (p. 309)

En relación con el número de células de un tumor o con el de células tumorales presentes en la circulación en un momento dado, la frecuencia global de metástasis es muy pequeña. Esta ineficacia metastásica se ha atribuido habitualmente a las múltiples mutaciones que deben acumularse en cualquier célula individual. Sin embargo, algunos tumores muestran frecuencias elevadas de células con la «firma metastásica» requerida, pero no experimentan diseminación secundaria por mecanismos estromales e inflamatorios del anfitrión. Las metástasis también pueden exigir que cualquier mutación ocurra específicamente en células madre tumorales y no solo en las células de la descendencia. Finalmente, se han descrito «metástasis de genes supresores» o «de genes promotores» específicas (p. ej., miARN), que afectan a la capacidad de las lesiones primarias de propagarse de forma secundaria.

Importancia de los elementos del estroma en las metástasis (p. 309)

Los tumores influyen claramente en el estroma circundante (p. ej., por inducción de neovascularización y matriz desmoplásica). Por su parte, las células estromales, la MEC y las células estromales del anfitrión modulan (inhiben e intensifican) el crecimiento tumoral (p. ej., por secreción de proteasas degradadoras de la matriz y descomposición de la MEC para liberar factores angiogénicos y de crecimiento). Los tumores que progresan asimilan estas vías; sin embargo, dado que estos son productos de las células normales no transformadas, también dificultan los objetivos de su tratamiento.

Evasión de las defensas del anfitrión (p. 310)

Hay sustanciales evidencias de que, normalmente, el sistema inmunitario es capaz de reconocer y eliminar las células malignas (*vigilancia inmunitaria*):

- Los linfocitos infiltran los tumores y hay hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos que drenan los cánceres.

- Los sistemas experimentales demuestran que la inmunidad del anfitrión puede eliminar los tumores.
- Existe una creciente incidencia de ciertos tumores en inmunodeprimidos.
- Constatación directa de presencia en los pacientes de linfocitos T y anticuerpos específicos de tumores.
- Respuesta de las neoplasias malignas a la modulación inmunitaria.

El hecho de que los tumores se desarrollen en personas inmunocompetentes supone que la vigilancia es imperfecta y que las neoplasias malignas inhiben en cierto modo a los inmunocitos o se hacen «invisibles» a ellos.

Antígenos tumorales (p. 310)

Las principales clases de antígenos tumorales que desencadenan respuestas inmunitarias son los siguientes:

- *Productos de genes mutados*, esencialmente variantes de proteínas que el sistema inmunitario no ha «visto» anteriormente. Pueden ser procesados proteolíticamente y asociarse a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y son reconocidos por linfocitos T citotóxicos CD8+. Las células que procesan los antígenos también fagocitan las células tumorales necróticas y presentan variantes peptídicas que forman complejos con moléculas del CPH de clase II para estimular la formación de linfocitos T colaboradores CD4+.
- *Proteínas celulares sobreexpresadas o expresadas de manera aberrante*. Se trata de proteínas celulares normales que, por sobreproducción local (p. ej., tirosinasa en el melanoma) o producción en nuevas localizaciones no inmunoprivilegiadas (p. ej., antígenos del cáncer de testículo), pueden alterar la tolerancia o inducir otras respuestas inmunitarias.
- *Antígenos tumorales producidos por virus oncógenos*. Los virus (particularmente los de ADN, como el del papiloma humano y el VEB) originan diversas proteínas específicas de cada uno de ellos inductoras de potentes respuestas inmunitarias.
- *Antígenos oncofetales*. Normalmente, estas proteínas son expresadas en concentraciones elevadas durante el desarrollo fetal, pero solo en concentraciones muy bajas (si es el caso) en tejidos adultos sanos. Dado que tales antígenos no han sido previamente reconocidos por el sistema inmunitario «maduro», su expresión tumoral es en ocasiones percibida como extraña. Aunque muchos antígenos oncofetales provocan respuestas inmunitarias, también pueden elevarse en localizaciones de inflamación y lesión. En consecuencia, es probable que *no* sean objetivos importantes en estados inflamatorios de inmunidad antitumoral, aunque se emplean como biomarcadores en el diagnóstico o el tratamiento (caso, p. ej., del antígeno carcinoembrionario [CEA] y la α -fetoproteína [AFP]).
- *Glucolípidos y glucoproteínas alterados de la superficie celular*. Las formas anómalas o las concentraciones superiores a las normales de glucoproteínas y glucolípidos de superficie se usan como objetivos terapéuticos y como marcadores diagnósticos.
- *Antígenos de diferenciación específicos del tipo celular*. Las proteínas habitualmente presentes en la célula de origen de un determinado tumor (p. ej., CD20 en los linfocitos B) no generan respuestas inmunitarias. Sin embargo, pueden utilizarse para identificar el origen de un cáncer o como dianas de la inmunoterapia (p. ej., anticuerpos monoclonales).

Mecanismos efectores antitumorales (p. 312)

La inmunidad celular, mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+, linfocitos citolíticos naturales (NK) y macrófagos activados, es el mecanismo antitumoral dominante. En general, los anticuerpos antitumorales desempeñan un papel mucho menor.

Vigilancia inmunitaria y escape (p. 312)

La heterogeneidad de los tumores y las presiones de selección impuestas por la vigilancia inmunitaria permiten el desarrollo de variantes celulares

malignas que pueden eludir el reconocimiento o la destrucción inmunitarios. Entre los mecanismos de evasión inmunitaria se cuentan los siguientes:

- *Crecimiento selectivo de variantes que no expresan el antígeno.*
- *Pérdida de expresión del CPH.* Aunque puede disminuir el efecto de la lisis provocada por los linfocitos T citotóxicos, el de los linfocitos NK aumenta en un contexto de expresión de CPH reducida.
- *Activación de vías inmunorreguladoras.* Este mecanismo comprende disminución de los coestimuladores o aumento de las proteínas de superficie, que inducen muerte de linfocitos (PD-L1 o PD-L2). Los tumores también activan la producción de linfocitos T reguladores.
- *Secreción de factores inmunodepresores,* como TGF- β , interleucina 10 y prostaglandina E₂.

Inestabilidad genómica (p. 314)

Las vías de reparación del ADN no influyen directamente en la proliferación celular, sino que actúan de modo indirecto corrigiendo errores en el ADN producidos espontáneamente durante la división celular o por sustancias químicas mutágenas o radiación. Así pues, *los genes de reparación del ADN no son directamente oncógenos* y las proteínas defectuosas permiten que aparezcan mutaciones en otros genes. Las mutaciones heredadas en las proteínas que reparan el ADN aumentan sensiblemente el riesgo de carcinogénesis (*síndromes de inestabilidad genómica*), y también se producen defectos en las vías de reparación del ADN en neoplasias malignas esporádicas. Los defectos pueden darse en tres tipos de sistemas de reparación del ADN:

- Reparación de los errores de emparejamiento.
- Reparación de la escisión de nucleótidos.
- Reparación de la recombinación.

Síndrome hereditario de cáncer de colon sin poliposis (p. 314)

Los pacientes heredan una copia defectuosa de los genes de reparación del ADN implicados en la *reparación de los errores de emparejamiento* (p. ej., *MSH2* y *MLH1*) y se produce un segundo golpe (*hit*) en una célula epitelial del colon. La pérdida de la función normal de «corrección ortográfica» de las enzimas de reparación de emparejamiento lleva a una acumulación gradual de errores en múltiples genes, como los protooncogenes y los genes supresores tumorales. Las mutaciones de la reparación del emparejamiento se heredan por una *inestabilidad de microsatélites*. Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos, dispersas a través del genoma; en los tejidos normales, su longitud permanece constante. La variación de la longitud del microsatélite es una característica de los defectos en la reparación del emparejamiento.

Xerodermia pigmentaria (p. 314)

Los genes de la reparación de escisión de nucleótidos son específicamente necesarios para corregir la formación de dímeros de pirimidina inducida por luz UV. Los pacientes con defectos en estos genes padecen cánceres por efectos mutágenos de la misma.

Enfermedades con defectos de la reparación del ADN por recombinación homóloga (p. 314)

Estos trastornos autosómicos recesivos (p. ej., síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia) se caracterizan por hipersensibilidad a procesos que dañan el ADN (p. ej., radiación ionizante o compuestos químicos que producen entrecruzamiento). En la ataxia-telangiectasia, las mutaciones del gen *ATM* generan una proteína cinasa incapaz de percibir roturas en la doble cadena del ADN. Mientras que la proteína ATM normal fosforila p53, provocando parada del ciclo celular y apoptosis, la ATM defectuosa permite a las células con ADN dañado proliferar y acumular mutaciones adicionales. En el síndrome de Bloom, la proteína

mutada es una helicasa que suele intervenir en la reparación del ADN por recombinación homóloga.

Las mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* son responsables del 25% de los casos de cáncer de mama familiar. Los pacientes que heredan copias defectuosas de *BRCA1* también presentan mayor riesgo de cáncer de ovario o próstata, mientras que los que tienen defectos de *BRCA2* en línea germinal están expuestos a mayor riesgo de cáncer de ovario, próstata, páncreas, estómago, vías biliares y melanocitos. Ambos genes participan en la reparación de roturas de ADN de doble cadena por recombinación homóloga. Es interesante reseñar que estos genes rara vez son inactivados en los cánceres de mama esporádicos.

Cánceres debidos a mutaciones inducidas por inestabilidad genómica regulada: neoplasias linfoides (p. 315)

La inmunidad adaptativa normal requiere que los linfocitos B y T diversifiquen su repertorio de receptores antigénicos, mediante productos génicos de recombinasa (*RAG1* y *RAG2*) y citosina desaminasa inducida por antígenos (*AID*). Los errores sobrevenidos durante estos reordenamientos génicos normales son, paradójicamente, responsables de inducir muchas de las mutaciones que causan las neoplasias linfáticas (v. capítulo 13).

Inflamación favorecedora del cáncer (p. 315)

Los cánceres infiltrantes provocan respuestas inflamatorias crónicas que no solo generan signos y síntomas sistémicos (anemia, fatiga y caquexia), sino que pueden favorecer el desarrollo tumoral mediante:

- Liberación de factores de crecimiento que promueven la proliferación o de proteasas que liberan factores de la MEC.
- Eliminación de supresores de la proliferación (p. ej., degradación de moléculas de adhesión).
- Potenciación de la resistencia a la muerte celular (p. ej., por interacciones celulares y estromales que promueven la supervivencia en situaciones de estrés, como el inducido por daño del ADN).
- Inducción de angiogenia.
- Facilitación de la invasión y la metástasis (p. ej., por degradación de la MEC o inducción de movilidad celular tumoral).
- Contribución a la evasión de la inmunidad (p. ej., por activación de macrófagos M2 [v. capítulo 3]).

Desregulación de los genes asociados al cáncer (p. 316)

Además de la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores, los grandes cambios cromosómicos (visibles en el cariotipo) y epigenéticos (p. ej., metilación del ADN) pueden inducir neoplasias malignas.

Cambios cromosómicos (p. 316)

Las *translocaciones* (p. 316; frecuentes en las neoplasias malignas hematopoyéticas) y las *inversiones* activan protooncogenes mediante:

- Desvío de protooncogenes lejos de elementos reguladores normales, que da lugar a sobreexpresión aumentada. En el caso de la translocación t(8:14)(q24;q32) en el linfoma de Burkitt, el gen *c-myc*, estrechamente regulado, se mueve al *locus* del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina, lo que determina su mayor expresión.
- Formación de nuevos genes híbridos que codifican de forma fortuita moléculas quiméricas promotoras del crecimiento. En la translocación recíproca t(9:22) (*cromosoma Filadelfia*), una porción truncada del protooncogén *c-abl* se une al gen *BCR* (región agrupada de puntos de rotura) para formar una proteína de fusión con actividad cinasa constitutiva.
- Los factores de transcripción (activadores o represores) son a menudo importantes complementos en las fusiones génicas en células cancerosas. Un ejemplo es una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y

17, que genera una proteína quimérica PML-RAR α (receptor α del ácido retinoico promielocítico). La oncoproteína resultante recluta represores transcripcionales que interfieren con la expresión de los genes necesarios para la diferenciación mielóide, causando leucemia promielocítica aguda. Afortunadamente, este bloqueo funcional se supera tratándolo con ácido todo-*trans*-retinoico, causante de un cambio conformacional que desplaza los complejos represores y consigue una diferenciación normal.

Deleciones (p. 317)

Las deleciones son más frecuentes en tumores sólidos no hematopoyéticos y suelen atribuirse a pérdida de un gen supresor de tumores crítico (p. ej., deleciones 13q14 que contienen el gen *Rb* o la deleción del gen supresor tumoral *VHL* en el cromosoma 3p en carcinomas de células renales).

Amplificación génica (p. 318)

La duplicación y amplificación de secuencias de ADN pueden subyacer a la activación de protooncogenes asociada a la sobreexpresión. Ejemplos de ello son la sobreexpresión de *N-myc* en el 25-30% de los neuroblastomas y la de *ERB-B2* en el 20% de los cánceres de mama.

Cromotripsis (p. 318)

Significa etimológicamente «destrucción cromosómica». La cromotripsis es un drástico conjunto de reordenamientos cromosómicos, que solo se aprecia mediante secuenciación cromosómica completa. Estos episodios catastróficos se observan en el 1-2% de los cánceres, aunque son frecuentes en osteosarcomas y gliomas. En estos tumores, los mecanismos de reparación del ADN parecen unir al azar las secuencias de ADN, originando activación oncogénica aleatoria e inactivación de genes supresores tumorales.

Cambios epigenéticos (p. 319)

La modificación postraduccional de histonas (p. ej., acetilación) y la metilación del ADN –sin cambios en la secuencia primaria del ADN– influyen en la expresión génica, incluyendo el silenciamiento de genes supresores tumorales (p. ej., *p14ARF* en cánceres digestivos y *p16INK4a* en varias neoplasias malignas). Las estrategias terapéuticas para desmetilar secuencias seleccionadas de ADN pueden ser eficaces en estos casos.

ARN no codificantes y cáncer (p. 320)

Los micro-ARN (miARN) son pequeños ARN monocatenarios no codificantes que se incorporan a complejos silenciadores y median el silenciamiento postranscripcional de genes (v. capítulo 1). Las deleciones de secuencias de miARN provocan expresión de oncogenes, mientras que su sobreexpresión inhibe la función de genes supresores tumorales. El miRNA-200 es importante en la invasión y la metástasis, mientras que el miRNA-155 regula al alza los genes que promueven la proliferación, como el *MYC*. A la inversa, las deleciones de miRNA-15 y miRNA-16 incrementan la BCL-2 apoptósica en las leucemias linfocíticas crónicas.

Los ARN no codificantes largos intercalados (ARNlinc) regulan la actividad de los «escritores» de la cromatina, que modifican las histonas y, en consecuencia, controlan la expresión génica. Otros ARN no codificantes también intervienen en el silenciamiento génico postranscripcional o afectan a la maduración de los ribosomas.

Base molecular de la oncogenia en varias etapas (p. 320)

Ninguna alteración genética aislada es suficiente para inducir cánceres *in vivo*. Deben perderse diversos controles influidos por múltiples categorías de genes –oncogenes y genes supresores tumorales, reguladores de la apoptosis o moduladores de la senescencia– para que surjan células cancerosas. La secuencia adenoma-carcinoma de colon es un ejemplo de esta situación (fig. 7-8).

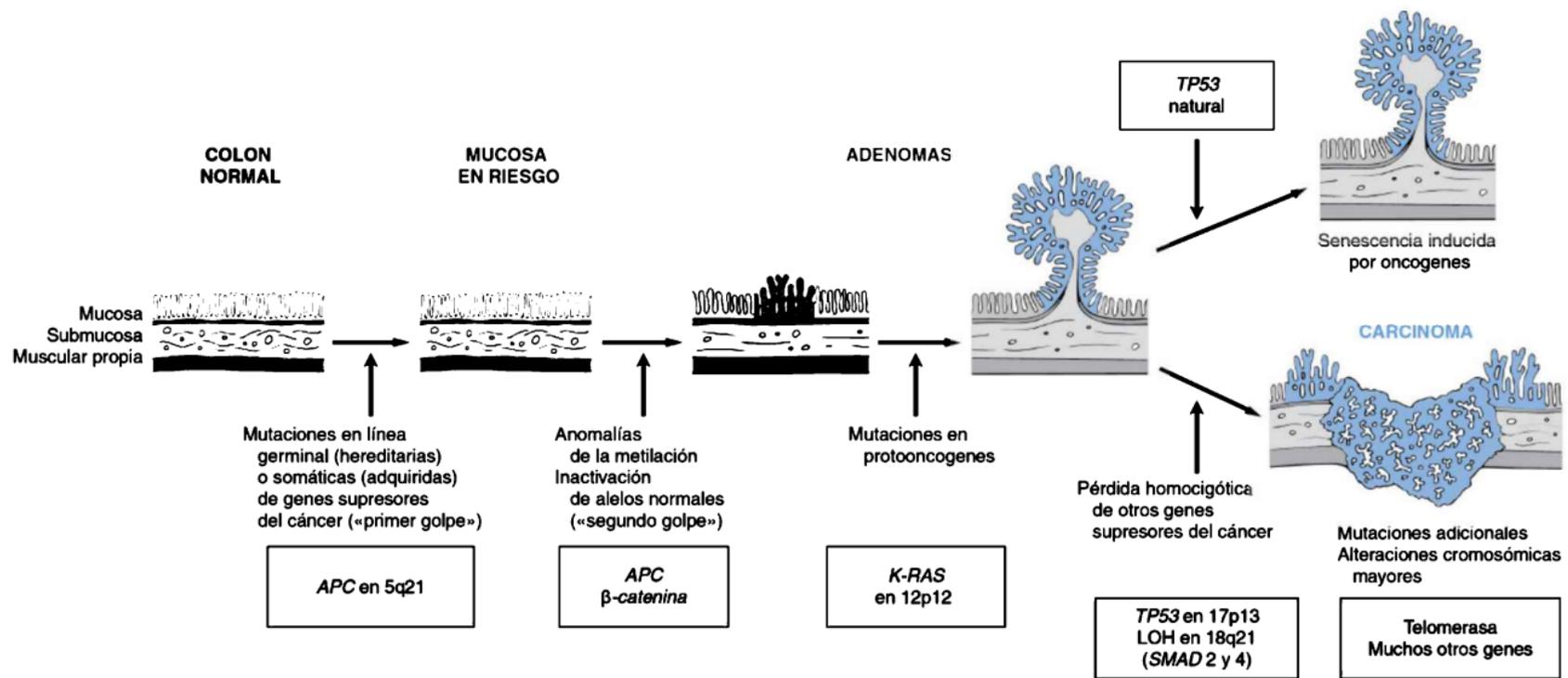


Figura 7-8 Modelo molecular de la evolución de los cánceres colorrectales en la secuencia adenoma-carcinoma. Aunque la mutación de *APC* es un episodio temprano y la pérdida de *p53* ocurre tarde en la oncogenia, el momento en que se producen otros cambios es muy variable. Obsérvese, además, que los tumores individuales pueden no tener todos los cambios enumerados o presentar «mutaciones pasajeras» generadas por inestabilidad genómica, pero no necesariamente con relación causal con la oncogenia. *Parte superior derecha*, las células que adquieren señalización oncogénica sin pérdida de *TP53* finalmente experimentan senescencia inducida por oncogenes.

La evolución de adenomas benignos a carcinomas se caracteriza por efectos crecientes y aditivos de las mutaciones. La acumulación de mutaciones con inestabilidad genética creciente se ve favorecida por la pérdida de *p53*, de los genes de reparación del ADN o ambos. Con el tiempo, los tumores adquieren cambios adicionales que inducen mayor potencial maligno, con crecimiento acelerado, carácter invasivo, angiogenia y capacidad de formar metástasis a distancia. A pesar de que los tumores inicialmente son *monoclonales en origen, cuando se hacen sintomáticos, son sumamente heterogéneos*.

Agentes cancerígenos y sus interacciones celulares (p. 321)

Las sustancias ambientales que causan alteraciones genéticas e inducen transformación neoplásica son:

- Carcinógenos químicos.
- Radiación.
- Virus oncogénicos y otros microbios.

Etapas de la carcinogénesis química (p. 322)

La transformación neoplásica producida por sustancias químicas se divide a grandes rasgos en dos fases:

- El término *iniciación* se refiere a la inducción de ciertos cambios irreversibles (mutaciones) en el genoma. Todos los carcinógenos químicos iniciales son electrófilos altamente reactivos dirigidos al ADN, el ARN y las proteínas nucleófilas, induciendo un daño no letal que no puede repararse adecuadamente. Las células mutadas transmiten a continuación los cambios a las células hijas. Las células iniciadas no son células transformadas; no tienen autonomía de crecimiento ni características fenotípicas únicas. No obstante, al contrario que las células normales, generan tumores cuando son estimuladas apropiadamente por sustancias promotoras.
- El término *promoción* hace referencia al proceso de inducción tumoral en *células iniciadas previamente*. Tal proceso sucede al potenciar la proliferación de las células iniciadas. El efecto de los promotores tiene una duración relativamente corta y es reversible; no afectan al ADN ni son tumorigénicos por sí mismos.

Los iniciadores se encuadran en dos categorías:

- Los **agentes de acción directa** (p. 322) no precisan ninguna conversión metabólica para hacerse cancerígenos (p. ej., numerosos alquilantes usados en quimioterapia).
- Los **agentes de acción indirecta** (p. 322) requieren conversión metabólica, habitualmente por las oxidasas de función mixta citocromo P-450. Ejemplos de estos agentes son los hidrocarburos policíclicos y el benzo[*a*]pireno. Estas enzimas tienen polimorfismos que pueden influir en su actividad. Así, los fumadores con una cierta forma altamente inducible del gen *CYP1A1* de P-450 presentan un riesgo 7 veces mayor de sufrir cáncer de pulmón que los fumadores con genotipo diferente.

Las vías metabólicas también inactivan cancerígenos y el potencial cancerígeno de cualquier molécula dada es, por tanto, un equilibrio entre la activación y la inactivación.

Dianas moleculares de los carcinógenos químicos (p. 323)

La interacción de los carcinógenos con el ADN induce mutaciones, alterando la secuencia primaria. Aunque cualquier gen puede mutar, los oncogenes y los genes supresores tumorales son dianas especialmente importantes (p. ej., *RAS* y *p53*). Como diferentes sustancias químicas tienen secuencias diana específicas diferentes, un análisis de las mutaciones encontradas en tumores humanos identifica a veces un agente cancerígeno.

Promoción de la carcinogénesis química (p. 324)

Las alteraciones *no reparadas* del ADN son primeros pasos esenciales para el *inicio* de los tumores; sin embargo, la plantilla de ADN dañado también debe replicarse para hacer permanentes los cambios. Para que se produzca la iniciación, las células alteradas por carcinógenos deben sufrir al menos un ciclo de replicación para «fijar» el cambio en el ADN. Las células quiescentes nunca se ven afectadas por los carcinógenos químicos, a menos que exista un estímulo mitótico.

Así pues, el episodio mutágeno inicial en la mayoría de los casos exige exposición posterior a *promotores*, con el fin de inducir la proliferación celular. Estos pueden ser varios fármacos, fenoles y ésteres de forbol. Otros ejemplos de promotores son la estimulación estrogénica sin oposición de endometrio y mama, y los procesos inflamatorios crónicos asociados a reparación tisular en curso (p. ej., hepatitis crónica y enfermedad inflamatoria intestinal).

Carcinogénesis de la radiación (p. 324)

La energía radiante, en forma de rayos UV o radiación ionizante, es cancerígena.

Radiaciones ultravioleta (p. 324)

La radiación UV derivada del sol, especialmente la UVB (280-320 nm), puede causar cáncer de piel. Las personas con la piel clara que viven en climas soleados o tienen menor protección frente al ozono están expuestas a mayor riesgo. Los carcinomas y los melanomas de la piel expuesta son particularmente frecuentes en Australia y Nueva Zelanda. El riesgo de cánceres de piel diferentes al melanoma se asocia a exposición acumulada. El riesgo de melanoma se relaciona con exposiciones intermitentes intensas (p. ej., baños de sol). El daño del ADN ocurre por formación de dímeros de pirimidina. Su reparación requiere mecanismos de escisión de nucleótidos, que pueden estar mutados en la *xerodermia pigmentaria* o verse saturados, lo que activa los mecanismos de reparación del ADN que incrementan los errores.

Radiación ionizante (p. 325)

La radiación de fuentes electromagnéticas (p. ej., rayos X) y partículas (p. ej., partículas α y β o neutrones) es cancerígena. El potencial cancerígeno de la radiación ionizante deriva de su capacidad para inducir mutaciones en el ADN; estas sobrevienen, directa o indirectamente, por generación de radicales libres a partir del agua o del oxígeno.

En humanos, hay una jerarquía de vulnerabilidad celular a las neoplasias inducidas por radiación:

- Las más frecuentes son las leucemias mieloides, seguidas del cáncer de tiroides en niños.
- Los cánceres de mama y pulmón son inducidos por radiación con menor frecuencia.
- La piel, el hueso y el intestino son los menos sensibles a la carcinogénesis por radiación.

Carcinogénesis microbiana (p. 325)

Aunque numerosos virus ADN y ARN provocan cánceres en animales, son pocos los implicados en las neoplasias humanas.

Virus ARN oncogénicos (p. 325)

El virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), retrovirus que causa leucemia/linfoma de linfocitos T, es endémico en Japón y el Caribe, siendo esporádico en otros lugares. El HTLV-1 tiene tropismo por el linfocito T CD4+ y la infección requiere transmisión de las células infectadas (p. ej., relación sexual, hemoderivados o lactancia materna). La leucemia aparece en el 3-5% de los infectados tras una latencia de 40 a 60 años. La actividad

transformadora reside en una proteína Tax codificada por el virus que inactiva p16/INK4a y potencia la activación de la ciclina D, lo que provoca aumento de la replicación celular. Tax también interfiere en los mecanismos de reparación del ADN, generando inestabilidad genómica y activando NF- κ B, factor de transcripción que regula varios genes proapoptóticos y antiapoptóticos. La proliferación resultante de los linfocitos T y la inestabilidad genómica dan lugar, finalmente, a la aparición de una población neoplásica monoclonal.

Virus ADN oncógenos (p. 326)

Los virus ADN oncógenos se integran en el genoma de la célula del anfitrión y forman una asociación estable. El virus no completa su ciclo replicativo porque se interrumpen genes víricos esenciales durante la integración del ADN vírico. En consecuencia, el virus puede permanecer latente durante años. Los genes víricos que se transcriben pronto en el ciclo vital del virus suelen ser importantes para la transformación celular.

Virus del papiloma humano (p. 326)

Se han identificado unos 70 tipos de VPH genéticamente diferenciados. Algunos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) causan papilomas escamosos benignos (verrugas) en humanos; el genoma vírico no suele integrarse y queda como epísoma. La integración parece un paso necesario en la oncogenia:

- Los condilomas acuminados con bajo potencial maligno se deben a tipos de VPH diferentes (tipos *de riesgo bajo*, p. ej., VPH-6 y VPH-11).
- Los cánceres escamosos cervicouterinos contienen los tipos 16 o 18 del VPH en más del 90% de los casos.
- En los carcinomas cervicales asociados al VPH se produce una integración aleatoria del genoma vírico en el ADN de la célula del anfitrión que interrumpe el ADN vírico dentro del marco de lectura abierto E1/E2, lo que induce pérdida del represor vírico E2 y la consiguiente sobreexpresión de las proteínas víricas E6 y E7. Estas proteínas transforman las células al unirse a ellas y aumentar la degradación de las proteínas supresoras tumorales Rb y p53, respectivamente. E7 también inactiva los inhibidores de CDK p21 y p27.
- La infección por el VPH por sí sola no es suficiente para la carcinogénesis. En la patogenia del carcinoma cervicouterino están implicados también tabaquismo, coinfecciones, carencias dietéticas y hormonas. La inmunodepresión (p. ej., por el VIH) aumenta igualmente el riesgo de cáncer cervicouterino.

Virus de Epstein-Barr (p. 327)

Se trata de un virus herpes que infecta los linfocitos B y el epitelio orofaríngeo. Los linfocitos B se infectan de forma latente, se immortalizan y adquieren capacidad de propagación indefinida. La immortalización es mediada en gran medida por la acción de la proteína de membrana latente 1 del virus de Epstein-Barr (VEB) (LMP-1), que activa constitutivamente las vías NF- κ B y JAK/STAT para promover la proliferación de linfocitos B y la supervivencia. Un segundo gen, *EBNA-2*, codifica una proteína nuclear que también activa de forma constitutiva diversas proteínas como la ciclina D y los protooncogenes *src*. En personas inmunocompetentes se controla fácilmente la proliferación de los linfocitos B dirigida por el VEB; la inactivación del sistema inmunitario es clave en la oncogenia relacionada con el VEB, asociado a diversos cánceres humanos:

- El *linfoma de Burkitt* es un tumor de linfocitos B asociado a translocación t(8;14) o a otras translocaciones que activan el *c-MYC*; no necesita asociarse al VEB y, de hecho, en zonas no endémicas, el 80% de los tumores no contienen el genoma del VEB. Sin embargo, en África central y Nueva Guinea, donde el linfoma de Burkitt es la principal neoplasia maligna infantil, el 90% de los tumores contienen el genoma del VEB. De este modo, este virus no causa por sí solo el linfoma de

Burkitt. Sin embargo, en pacientes con una alteración inmunitaria sutil o clara (p. ej., por paludismo crónico) la proliferación descontrolada de linfocitos B induce mutaciones adicionales (incluida la translocación t[8;14]), que se replican de forma autónoma.

- Los *linfomas de linfocitos B en pacientes inmunodeprimidos* (pacientes con sida, receptores de trasplantes) presentan proliferaciones policlonales de linfocitos B que se transforman en linfomas monoclonales. En receptores de trasplantes, la retirada de los fármacos inmunodepresores induce regresión de tales proliferaciones debidas al VEB.
- Un subgrupo de *linfomas de Hodgkin* se asocia al VEB (v. capítulo 13); en él se integran formas infrecuentes de linfomas de linfocitos T y linfocitos NK.
- El *carcinoma nasofaríngeo* es endémico en el sur de China y en algunas otras zonas; el genoma del VEB se encuentra en estos tumores y la LMP-1 está implicada en la proliferación celular. Como en el linfoma de Burkitt, el VEB actúa probablemente en unión de otros factores para inducir transformación maligna.

Virus B y C de la hepatitis (p. 328)

El 70-85% de los carcinomas hepatocelulares en todo el mundo se deben a infecciones por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC). El mecanismo es multifactorial, aunque el efecto dominante es la inflamación crónica inmunomediada:

- Al causar lesión hepatocelular y la consiguiente hiperplasia regenerativa, la reserva de células en mitosis sometida a daño por agentes cancerígenos aumenta.
- Los inmunocitos activados producen también numerosos mediadores mutágenos (p. ej., especies reactivas del oxígeno).
- El VHB codifica un elemento regulador llamado *HBx* que inactiva la p53 e induce la activación transcripcional de varios protooncogenes.

Helicobacter pylori (p. 329)

Helicobacter pylori no produce consecuencias clínicas en la mayoría de los infectados; sin embargo, en el 3% de los casos la infección genera carcinoma gástrico a través de vías en las que participa la inflamación crónica prolongada. Las cepas asociadas a adenocarcinoma también expresan un gen A asociado a citotoxina (*CagA*), que induce proliferación descontrolada.

H. pylori se asocia asimismo a linfomas gástricos. La infección prolongada induce linfocitos T reactivos frente a *H. pylori* que secretan citocinas favorecedoras de la proliferación policlonal de los linfocitos B. Estas células en proliferación se hacen en última instancia monoclonales e independientes de los linfocitos T al acumular mutaciones (p. ej., translocaciones t[11;18]). El tumor resultante se llama *linfoma de zona marginal* o *MALToma* (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas; v. capítulo 13).

Aspectos clínicos de las neoplasias (p. 330)

Aunque los tumores malignos son más amenazantes que los benignos, todos los tumores generan morbilidad y mortalidad.

Efectos locales y hormonales (p. 330)

- **Localización:** los tumores intracraneales (p. ej., el adenoma hipofisario) se expanden y destruyen la glándula hipofisaria, originando un trastorno endocrino. Los tumores del tubo digestivo pueden obstruir el intestino o ulcerarse y producir hemorragia.
- **Producción hormonal:** puede causar síndromes paraneoplásicos, como hipoglucemia (producción de insulina) o hipercalcemia (tumores productores de hormona paratiroidea [PTH]).

Caquexia cancerosa (p. 330)

La pérdida de grasa corporal, la masa corporal magra y la debilidad profunda definen conjuntamente la *caquexia cancerosa*. Su causa es multifactorial, pero se debe en gran medida al TNF y a otras citocinas elaboradas por células inflamatorias en respuesta a tumores:

- Pérdida de apetito.
- Cambios metabólicos que reducen la síntesis y el depósito de grasa, y que aumentan la movilización de los ácidos grasos desde los adipocitos.
- Aumento del catabolismo del tejido muscular y adiposo por vías de ubiquitina-proteosoma.

Síndromes paraneoplásicos (p. 330)

Se trata de síndromes asociados a tumores en los que los síntomas no se relacionan directamente con la diseminación del tumor o la elaboración de hormonas propias del tejido tumoral; ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer. A veces, los síndromes paraneoplásicos son las primeras manifestaciones clínicas de una neoplasia y simulan diseminación a distancia (tabla 7-7). Los síndromes más frecuentes son los siguientes:

- *Endocrinopatías*: algunos cánceres no endocrinos producen hormonas o factores similares a hormonas (producción de hormonas ectópicas). Así, el cáncer microcítico pulmonar causa *síndrome de Cushing* al elaborar hormona adrenocorticotropa (ACTH); el 50% de los pacientes con esta endocrinopatía padecen carcinoma pulmonar.
- La *hipercalcemia* es el síndrome paraneoplásico más frecuente. Se debe a la reabsorción ósea resultante de la elaboración de péptidos similares a la PTH. La hipercalcemia asociada a cáncer y debida a la osteólisis inducida por metástasis óseas *no* se considera un síndrome paraneoplásico.
- Los *síndromes paraneoplásicos neuropáticos* comprenden neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa cortical y síndromes miasténicos. En la mayoría de los casos, se cree que en sus mecanismos participan autoanticuerpos contra antígenos tumorales que muestran reactividad cruzada con los tejidos normales del anfitrión.
- Las *diátesis trombóticas* obedecen a producción de sustancias tromboplásicas por las células tumorales y se manifiestan como coagulación intravascular diseminada, tromboflebitis migratoria (*síndrome de Trousseau*) o vegetaciones valvulares (*endocarditis trombótica no bacteriana*).

Gradación y estadificación de los tumores (p. 332)

Esta evaluación proporciona una estimación semicuantitativa del comportamiento clínico de un tumor. La gradación histológica y la estadificación clínica son útiles para el pronóstico y la planificación del tratamiento, aunque se ha demostrado que la estadificación tiene mayor valor clínico.

- La *gradación* se basa sobre todo en el grado de diferenciación (en qué grado se parece el tumor a su homólogo normal) y, en ocasiones, en las características de su arquitectura o su número de mitosis. En general, los tumores de mayor grado (menos diferenciados) son más malignos que los de bajo grado.
- La *estadificación* se basa en el tamaño del tumor primario y el alcance de la diseminación local y a distancia. El principal sistema usado en la actualidad es la estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC); la clasificación implica una designación TNM, T por tumor (tamaño e invasión local), N por afectación de ganglios linfáticos regionales y M por metástasis a distancia.

Diagnóstico del cáncer en el laboratorio (p. 332)**Métodos histológicos y citológicos** (p. 332)

El *estudio histológico* es el método diagnóstico más importante. Junto con los cortes tradicionales fijados con formol e incluidos en parafina, los

TABLA 7-7 Síndromes paraneoplásicos

Síndromes clínicos	Formas principales de cáncer subyacente	Mecanismo causal
Endocrinopatías		
Síndrome de Cushing	Carcinoma microcítico de pulmón Carcinoma pancreático Tumores neurales	ACTH o sustancia similar a ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	Carcinoma microcítico de pulmón Neoplasias intracraneales	Hormona antidiurética u hormonas natriuréticas auriculares
Hipercalcemia	Carcinoma epidermoide de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
Hipoglucemia	Carcinoma ovárico Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimatosos	Insulina o sustancia similar a la insulina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebeloso Carcinoma hepatocelular	Eritropoyetina
Síndromes nerviosos y musculares		
Miastenia	Carcinoma broncogénico Neoplasias tímicas	Inmunológico
Trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico	Carcinoma de mama	
Trastornos dermatológicos		
Acanthosis <i>nigricans</i>	Carcinoma gástrico	Inmunológico; secreción de factor de crecimiento epidérmico
Dermatomiositis	Carcinoma pulmonar Carcinoma uterino Carcinoma broncogénico Carcinoma de mama	Inmunológico
Alteraciones óseas, articulares y de partes blandas		
Osteoartropatía hipertrófica y dedos en palillo de tambor	Carcinoma broncogénico Neoplasias tímicas	Desconocido
Cambios vasculares y hematológicos		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático	Productos tumorales (mucinas que activan la coagulación)
Coagulación intravascular diseminada	Carcinoma broncogénico Otros cánceres	Productos tumorales que activan la coagulación
Endocarditis trombótica no bacteriana	Leucemia promielocítica aguda Carcinoma prostático	Hipercoagulabilidad
Aplasia eritrocítica	Cánceres avanzados	
Otros	Neoplasias tímicas	Desconocido
Síndrome nefrótico	Varios cánceres	Antígenos tumorales, inmunocomplejos

ACTH, corticotropina; IL, interleucina; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral.

cortes congelados de inmediato proporcionan diagnósticos rápidos. El diagnóstico histológico adecuado exige datos clínicos completos (edad, sexo, localización, tratamiento anterior, etc.), buena conservación tisular y una toma de muestras adecuada.

La *interpretación citológica* se basa sobre todo en el aspecto de las células individuales. En manos expertas son infrecuentes los falsos resultados positivos, aunque se registran falsos negativos por errores en la toma de muestras. Cuando sea posible, el diagnóstico citológico debe confirmarse mediante biopsia antes de la intervención terapéutica.

- La *punción-aspiración con aguja fina* consiste en la aspiración de células y líquidos de los tumores o masas; la mejora de las técnicas de imagen permite tomar muestras tanto de lesiones profundas como de las que se palpan fácilmente.
- El *frotis citológico (triple toma cervicovaginal)* consiste en examinar células desprendidas. El estudio citológico exfoliativo se usa sobre todo en el diagnóstico del cáncer cervicouterino y en tumores de estómago, bronquios, endometrio y vejiga urinaria.

Inmunohistoquímica (p. 333)

La inmunohistoquímica detecta productos celulares o marcadores de superficie usando anticuerpos específicos. El anticuerpo unido se visualiza mediante sondas fluorescentes o reacciones químicas que generan un producto coloreado. El estudio inmunohistoquímico es útil en los siguientes contextos:

- Diagnóstico de tumores indiferenciados mediante detección de filamentos intermedios específicos de tejidos u otros marcadores.
- Determinación del lugar de origen de las metástasis, usando reactivos que identifican tipos específicos de células (p. ej., antígeno prostático específico en el cáncer de próstata).
- Detección de moléculas de relevancia pronóstica o terapéutica (p. ej., detección inmunohistoquímica de receptores hormonales en el cáncer de mama) o productos de protooncogenes (p. ej., *ERB-B2*, en los cánceres de mama).

Citometría de flujo (p. 334)

La citometría de flujo se usa para medir rápida y cuantitativamente la presencia de antígenos de membrana o el contenido en ADN en células tumorales. Habitualmente se aplica al diagnóstico y clasificación de leucemias y linfomas.

Células tumorales circulantes (p. 334)

Las células tumorales circulantes pueden obtenerse y aislarse utilizando cámaras de flujo tridimensional recubiertas con anticuerpos específicos de las células tumorales de interés. Aunque actualmente solo se emplean en investigación, estos dispositivos facilitan el diagnóstico precoz, la evaluación del riesgo de metástasis y el análisis de la respuesta terapéutica.

Diagnóstico molecular y citogenético (p. 334)

- *Diagnóstico de neoplasias malignas*: en lesiones linfocíticas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite distinguir las proliferaciones monoclonales (neoplásicas) y policlonales (reactivas). La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o la detección con PCR de translocaciones características también diagnostican neoplasias malignas específicas, y las translocaciones singulares detectadas por PCR diferencian tumores de aspecto parecido (p. ej., tumores de células azules pequeñas y redondas en niños). El *cariotipo espectral* permite analizar todos los cromosomas de una sola célula usando un juego de fluorocromos; detecta incluso translocaciones pequeñas o inserciones y determina el origen de fragmentos cromosómicos.

- **Pronóstico de la neoplasia maligna:** ciertas alteraciones genéticas se asocian a mal pronóstico; su identificación permite estratificar el tratamiento. Así, las amplificaciones de N-myc son un indicio negativo en neuroblastomas y la sobreexpresión de HER-2-NEU en el cáncer de mama es indicación para tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al receptor de ERBB2.
- **Detección de enfermedad residual:** la capacidad para detectar un número extremadamente pequeño de células malignas es útil para evaluar la eficacia terapéutica o la recidiva tumoral. Así, la detección con PCR del producto génico de fusión *BCR-ABL* ayuda a determinar si la destrucción del tumor ha sido eficaz o si este ha recidivado.
- **Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer:** el diagnóstico de predisposición al cáncer (p. ej., cáncer de mama o neoplasias endocrinas) puede establecerse mediante análisis de mutaciones de genes *BRCA1*, *BRCA2* y *RET*, lo que favorece el cribado familiar y la estratificación del riesgo.

Perfiles moleculares de los tumores: el futuro del diagnóstico del cáncer (p. 335)

Actualmente, la innovación tecnológica permite la secuenciación del genoma completo, la valoración a nivel genómico de las modificaciones epigenéticas (*epigenoma*), la evaluación de los transcritos de ARN (*transcriptoma*), el análisis de múltiples proteínas (*proteoma*) o la caracterización de metabolitos celulares (*metaboloma*). Dado que el ARN es propenso a degradarse, su secuenciación es menos aplicable a las diversas muestras clínicas. En consecuencia, la secuenciación masiva de ADN en paralelo (secuenciación de próxima generación) es la base para la catalogación de las alteraciones genómicas en los cánceres humanos. Aunque la secuenciación del genoma completo es posible, la mayoría de los estudios clínicos en este contexto se centran en la secuenciación de lesiones genéticas terapéuticamente «accionables». Así, la mayor parte de los laboratorios diagnósticos han desarrollado estrategias para secuenciar simultáneamente varios cientos de exones de genes clave. Las matrices de ADN también se emplean para identificar cambios en el número de copias (amplificaciones y deleciones).

Marcadores tumorales (p. 337)

Los marcadores tumorales son moléculas derivadas de tumores o asociadas a ellos que se detectan en sangre u otros líquidos corporales. No son métodos primarios de diagnóstico, sino complementos aplicables al cribado de grandes poblaciones. También son útiles para determinar las respuestas terapéuticas o la recidiva tumoral. En la mayoría de los casos, los marcadores tumorales no son específicos de neoplasias malignas concretas, de manera que las concentraciones altas deben interpretarse en el contexto de otras posibles enfermedades (tabla 7-8).

Ejemplos de ellos son los siguientes:

- **Antígeno prostático específico (PSA)**, elaborado por el epitelio de la próstata; sus concentraciones altas reflejan neoplasia maligna o se registran en la hipertrofia prostática benigna o la inflamación prostática.
- **CEA**, producido normalmente por el intestino, el hígado y el páncreas fetales. Pueden elaborarlo los cánceres de colon, páncreas, estómago y mama, y también trastornos no neoplásicos (p. ej., cirrosis alcohólica, hepatitis y colitis ulcerosa).
- **AFP**, normalmente producida por el saco vitelino y el hígado del feto; las concentraciones altas aparecen en tumores hepáticos y de células germinales testiculares, pero también en trastornos no neoplásicos, como cirrosis y hepatitis.

TABLA 7-8 Algunos marcadores tumorales

Marcadores tumorales	Tipos tumorales
Hormonas	
Gonadotropina coriónica humana	Tumores trofoblásticos, tumores testiculares no seminomatosos
Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
Catecolamina y metabolitos	Feocromocitoma y tumores relacionados
Hormonas ectópicas	Hormona adrenocorticotropa (ACTH) en cáncer microcítico de pulmón
Antígenos oncofetales	
AFP	Cáncer hepatocelular, tumores testiculares de línea germinal no seminomatosos
CEA	Carcinomas de colon, páncreas, pulmón, estómago y corazón
Isoenzimas	
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata
Enolasa específica de neuronas	Cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma
Proteínas específicas	
Inmunoglobulinas	Mieloma múltiple y otras gammopatías
Antígeno prostático específico y antígeno prostático específico de membrana	Cáncer de próstata
Mucinas y otras glucoproteínas	
CA-125	Cáncer de ovario
CA-19-9	Cáncer de colon, cáncer de páncreas
CA-15-3	Cáncer de mama
Marcadores acelulares del ADN	
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>APC</i> , <i>RAS</i> en heces y suero	Cáncer de colon
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>RAS</i> en heces y suero	Cáncer pancreático
Mutantes de <i>TP53</i> , <i>RAS</i> en esputo y suero	Cáncer de pulmón
Mutantes de <i>TP53</i> en orina	Cáncer de vejiga

Enfermedades infecciosas

Principios generales de patogenia microbiana (p. 341)

A pesar de las vacunas y los antibióticos, las enfermedades infecciosas contribuyen significativamente a la mortalidad de ancianos, inmunodeprimidos o afectados por enfermedades crónicas. En los países en desarrollo, las patologías infecciosas, favorecidas por la malnutrición y las deficientes condiciones de vida, representan 6 de las 10 principales causas de mortalidad, correspondiendo la mayoría a afecciones respiratorias o diarreas infantiles.

Cómo provocan enfermedades los microorganismos (p. 341)

Los humanos albergan un complejo ecosistema de flora bacteriana (el *microbioma*), con un número de microbios 10 veces mayor que el de las células humanas. La mayoría de ellos son comensales y ocupan nichos que podrían ser invadidos por patógenos. No obstante, cuando las defensas normales decaen, incluso la flora microbiana «saludable» produce infecciones. La mayoría de las enfermedades infecciosas son provocadas por microorganismos no comensales, con amplio espectro de virulencia. Los microbios más infecciosos causan enfermedades en personas sanas, mientras que otros son mínimamente patógenos y requieren exposiciones prolongadas y/o alteraciones importantes de las defensas.

Vías de penetración de los microbios (p. 342)

Las barreras que impiden a los microbios entrar en el cuerpo son las superficies cutáneas y mucosas intactas, sus productos secretorios (lisozima en las lágrimas, ácido en el estómago) y las células y proteínas de la inmunidad del anfitrión. En la piel y el tubo digestivo, una población sustancial de flora normal impide también que nuevos microbios accedan al eliminar nichos vacíos. Los microorganismos que tienen éxito aprovechan un fallo en una barrera o tienen factores de virulencia que los capacitan para evitarla.

- La *piel* (p. 342) consiste en una capa externa queratinizada, ácidos grasos y un pH bajo.
 - Estas barreras pueden romperse directamente (p. ej., esquistosomiasis) o puede que una lesión en la piel deje paso a otros microbios menos virulentos (p. ej., piel macerada, cortes, quemaduras, vías intravenosas [i.v.] o picaduras de insectos).
- El *tubo digestivo* (p. 342) consiste en el ácido gástrico, la bilis pancreática, las enzimas líticas, una capa de moco, las defensinas y la inmunoglobulina A (IgA) secretada.
 - Estas barreras se pierden en el contexto de la acidez gástrica baja, con los antibióticos que alteran la flora normal, con la pérdida de la función pancreática o con la disminución de la función intestinal.

- El *aparato respiratorio* (p. 343) incluye la actividad ciliar del epitelio bronquial, la capa de moco, las defensinas, la IgA secretada y los macrófagos alveolares.
 - La afectación de estas barreras comprende casos de perturbación del aclaramiento mucociliar (p. ej., por tabaquismo) y de ineficacia de la eliminación por macrófagos (p. ej., en la tuberculosis).
- El *tracto urogenital* (p. 343) comprende el lavado frecuente de la vejiga con orina; en la vagina, el catabolismo del glucógeno por lactobacilos comensales normales reduce el pH y, por tanto, el crecimiento de los hongos.
 - Estas barreras se pierden con la atonía vesical, la obstrucción al flujo o el reflujo; los antibióticos matan a los lactobacilos y hacen a la vagina proclive a las infecciones por *Candida*.
- La *transmisión vertical* (p. 344) es la infección pasada de la madre al feto o al recién nacido.
 - Transmisión placentario-fetal durante el embarazo. Los efectos sobre el desarrollo fetal dependen de en qué fase de la gestación se produce la infección; los de la infección por rubéola en el primer trimestre son devastadores, mientras que en el tercer trimestre son leves.
 - Transmisión durante el parto (p. ej., gonococos y clamidias).
 - Transmisión posnatal por leche materna (p. ej., citomegalovirus [CMV], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y virus de la hepatitis B [VHB]).

Diseminación de los microbios dentro del cuerpo (p. 344)

Algunos microbios proliferan localmente; otros atraviesan la barrera epitelial y se diseminan distalmente por vasos linfáticos, sangre o nervios, por lo que las manifestaciones patológicas son distantes en relación con el punto de penetración. Tras acceder a un nuevo anfitrión, la mayoría de los microorganismos tiene preferencia por una o varias localizaciones específicas, lo que se conoce como *tropismo*. Las consecuencias de la diseminación de patógenos dependen de su magnitud y su patrón, de la virulencia microbiana y de la respuesta inmunitaria contra los microorganismos. Así, la dispersión esporádica en el torrente circulatorio de microbios de baja virulencia (como la que se produce al cepillarse los dientes) suele ser bien tolerada. No obstante, la bacteriemia diseminada puede causar una sustancial morbilidad, e incluso mortalidad, por posible síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (v. capítulo 4).

Liberación desde el organismo y transmisión de los microbios (p. 345)

Para la propagación de los microbios, es tan importante una estrategia de salida como una entrada en el anfitrión. Los microbios pueden transmitirse de persona a persona por vía respiratoria, fecal-oral, sexual o transplacentaria. La transmisión de un animal a un ser humano puede tener lugar por contacto directo o ingestión (*infecciones zoonóticas*); por otra parte, los insectos o artrópodos vectores pueden propagar de forma pasiva la infección o servir como anfitriones necesarios para la replicación y desarrollo de los microorganismos patógenos.

Algunos microbios son duros y pueden sobrevivir períodos largos en el polvo, los alimentos o el agua; otros pueden necesitar una transmisión rápida y requieren el contacto directo de persona a persona.

Interacciones anfitrión-patógeno (p. 345)

Defensas del anfitrión frente a la infección (p. 345)

Junto con la función de barrera del anfitrión, los sistemas inmunitarios innato y adaptativo son fundamentales para evitar la infección o erradicarla en último caso (v. capítulo 6). En algunos casos, un punto muerto entre el anfitrión y el microorganismo da lugar a un estado de latencia microbiana sin muchas alteraciones morbosas. Sin embargo, la disminución posterior

de la inmunidad del anfitrión puede dar lugar a una reactivación acentuada y a la enfermedad (p. ej., infecciones latentes por el virus de Epstein-Barr [VEB] o la tuberculosis).

Evasión del sistema inmunitario por parte de los microbios (p. 345)

La evasión inmunitaria es un determinante importante de la virulencia microbiana. Los mecanismos son (fig. 8-1):

- **Variación antigénica:** se trata de un elemento importante para eludir las defensas del anfitrión mediadas por anticuerpos, que bloquean la adhesión microbiana o favorecen la fagocitosis y la activación del complemento. Los mecanismos de variación antigénica comprenden conmutación genética generalizada, episodios de recombinación y mutación (tabla 8-1).
- **Resistencia a péptidos antimicrobianos** (p. ej., defensinas y catelicidinas): se establece alterando la carga superficial de la membrana y la hidrofobia

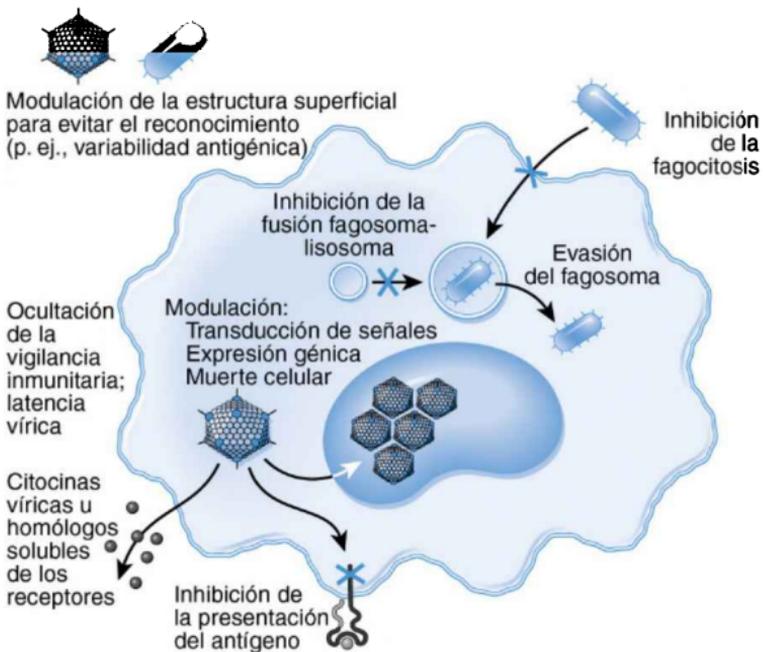


Figura 8-1 Visión general de los mecanismos usados por los patógenos víricos y bacterianos para evadir la inmunidad innata y adaptativa. (Modificado con autorización de Finlay B, Mcfadden G: *Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens*. Cell 2006;124:767-782.)

TABLA 8-1 Mecanismos de variación antigénica

Tipo	Ejemplo	Enfermedad
Alta frecuencia de mutación	VIH Virus de la gripe	Sida Gripe
Redistribución genética	Virus de la gripe Rotavirus	Gripe Diarrea
Reordenamiento genético (p. ej., recombinación o conversión génica, inversión específica de segmentos)	<i>B. burgdorferi</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Plasmodium</i> spp.	Enfermedad de Lyme Gonorrea Enfermedad del sueño africana Paludismo
Gran diversidad de serotipos	Rinovirus <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Resfriado Neumonía Meningitis

para inhibir la unión a péptidos, o produciendo proteasas, para degradar péptidos o bombearlos al exterior.

- **Resistencia a la fagocitosis:** los componentes de ciertas cápsulas microbianas impiden la fagocitosis o la lisis mediada por el complemento. Los microbios también pueden resistir la citotoxicidad o producir proteínas que destruyen los fagocitos, prevenir su migración o disminuir su estado oxidativo.
- **Bloqueo de la apoptosis y manipulación del metabolismo celular del anfitrión:** las proteínas que modulan la apoptosis celular o las vías de la autofagia dan a los virus o a otros patógenos intracelulares el tiempo suficiente para replicarse, entrar en estado latente o incluso transformar la célula.
- **Resistencia a las defensas del anfitrión mediadas por citocinas, quimiocinas y complemento:** las proteínas microbianas degradan o inhiben los mediadores de la inmunidad de las células a las que atacan. Los virus pueden producir homólogos de las citocinas que actúan como antagonistas.
- **Camuflaje ante el reconocimiento por parte de los linfocitos T colaboradores CD4+ y los linfocitos T citotóxicos CD8+:** este proceso se produce por regulación a la baja de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) requeridas para la presentación de fragmentos antigénicos a los linfocitos T.
- **Explotación de los mecanismos autorreguladores para reducir las respuestas de los linfocitos T:** el «agotamiento de los linfocitos T» es consecuencia de infecciones crónicas, por intensificación de las vías inhibitoras inmunitarias, como la PD-1 (v. capítulo 6).
- **Ocultación:** replicación en lugares inaccesibles a la respuesta inmunitaria del anfitrión, invasión rápida de las células antes de que las respuestas inmunitarias sean eficaces, infecciones víricas latentes, quistes parasitarios e infección de leucocitos con su consiguiente disfunción.

Efectos nocivos de la respuesta inmunitaria del anfitrión (p. 347)

Las respuestas inmunitarias del anfitrión frente a los microbios causan alteraciones patológicas:

- Las respuestas granulomatosas secuestran microorganismos patógenos, pero también inducen lesión tisular secundaria y fibrosis (p. ej., por *Mycobacterium tuberculosis*).
- La lesión hepática que sigue a la infección por el VHB se debe a destrucción inmunitaria de los hepatocitos infectados.
- Los anticuerpos dirigidos contra antígenos bacterianos muestran reactividad cruzada con las moléculas del anfitrión (p. ej., cardiopatía reumática) o forman inmunocomplejos alojados en los lechos vasculares (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica).
- La inflamación crónica y la lesión epitelial pueden provocar una neoplasia maligna (p. ej., *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico).

Infecciones en personas con inmunodeficiencias (p. 347)

La naturaleza de tales infecciones depende de qué mecanismos efectores estén alterados.

- **Inmunodeficiencias genéticas:**
 - **Defectos de los anticuerpos:** la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se asocia a infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, rotavirus y enterovirus.
 - **Proteínas del complemento:** asociadas a infecciones por bacterias encapsuladas (p. ej., *S. pneumoniae* para los primeros elementos del complemento y *Neisseria meningitidis* para los últimos [de C5 a C9]).
 - **Función de los neutrófilos:** infecciones por *S. aureus*, bacterias gramnegativas y hongos.
 - **Alteraciones de los linfocitos T:** infecciones por microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., virus y algunos parásitos); los defectos en la generación de T_H1 aumentan el riesgo de infección por micobacterias atípicas y los de la generación de T_H17 se asocian a candidiasis mucocutánea crónica.

- Inmunodeficiencias adquiridas: la aniquilación de los linfocitos T cooperadores por parte del VIH se asocia a diversas infecciones; muchas se debían a microorganismos patógenos bien conocidos antes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), mientras que otros (virus del herpes del sarcoma de Kaposi [VHSK], criptococo y *Pneumocystis*) eran infrecuentes. La malnutrición también altera en gran medida las defensas inmunitarias.
- La inmunodepresión en el trasplante de órganos o durante el de médula ósea vuelve a los pacientes sensibles a casi cualquier microorganismo, incluidos microbios ambientales frecuentes (*Aspergillus* y *Pseudomonas*).
- Las enfermedades de órganos diferentes a los del sistema inmunitario también hacen a los pacientes vulnerables a microorganismos específicos. La falta de función esplénica en la anemia falciforme aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*) y los pacientes con fibrosis quística con frecuencia adquieren infecciones por *Pseudomonas*.

Lesiones del anfitrión (p. 348)

La enfermedad infecciosa se debe a la interacción de las características de la virulencia microbiana y las respuestas inmunitarias del anfitrión. Los microorganismos infecciosos causan daño según los siguientes procesos:

- Entrada en las células y provocación directamente de la muerte celular.
- Liberación de toxinas que matan células a distancia.
- Liberación de enzimas que degradan los componentes tisulares.
- Lesión de los vasos sanguíneos, causante de necrosis isquémica.
- Inducción de respuestas de células inflamatorias del anfitrión que dañan directa o indirectamente los tejidos.

Mecanismos lesivos de los virus (p. 348) (fig. 8-2)

Los virus muestran *tropismos* que establecen el tejido o tejidos que se dañan. Entre los determinantes de los tropismos víricos se cuentan los siguientes:

- Unión a proteínas específicas de la superficie celular (el VIH se une a CD4 y al receptor de quimiocinas CXCR4 de los linfocitos T).
- Para facilitar la unión pueden ser necesarias proteasas de tipos específicos de células (activación de proteasas del anfitrión por la hemaglutinina del virus de la gripe).
- Factores de transcripción específicos de tipos celulares (el virus JC prolifera solo en la oligodendroglía).
- Barreras físicas, temperatura local y pH (los enterovirus resisten al ácido y las enzimas digestivos).

Una vez dentro de las células, el virus daña o destruye las células mediante:

- Efectos citopáticos directos:
 - Inhibición de la síntesis de ADN, ARN o proteínas del anfitrión.
 - Producción de enzimas de degradación o proteínas tóxicas.
 - Inducción de apoptosis.
 - Daño de la membrana plasmática (VIH).
 - Lisis celular (rinovirus y virus de la gripe).
- Inducción de respuesta inmunitaria antivírica:
 - Linfocitos T citotóxicos o citolíticos naturales (NK).
- Transformación de las células infectadas (v. capítulo 7).

Mecanismos lesivos bacterianos (p. 349)

Virulencia bacteriana (p. 349)

El daño microbiano depende de la capacidad de las bacterias infecciosas de adherirse a las células del anfitrión, invadir células y tejidos o liberar toxinas.

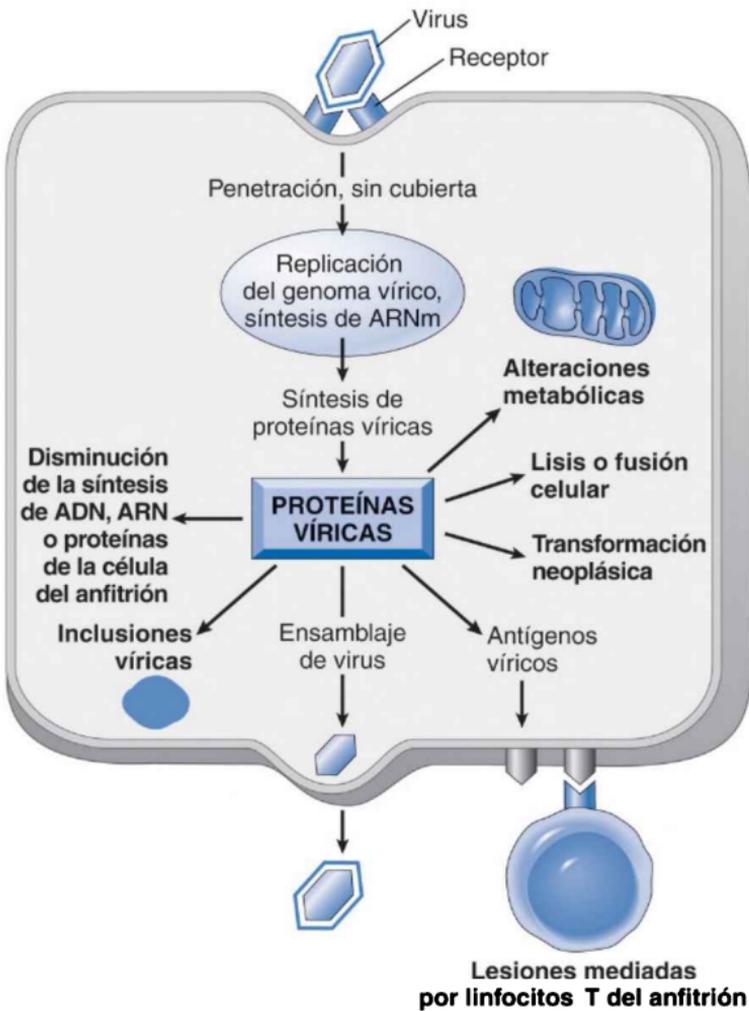


Figura 8-2 Mecanismos por los que los virus provocan lesión celular.

- Los genes de virulencia se agrupan con frecuencia en el genoma microbiano como *islas de patogenicidad*.
- Los plásmidos y los bacteriófagos son elementos genéticos móviles que codifican y transfieren factores de virulencia entre diferentes bacterias (p. ej., toxinas o resistencia a antibióticos).
- En grandes poblaciones microbianas, la expansión del factor de virulencia es coordinada por secreción de péptidos autoinductores que activan genes específicos en la población, proceso llamado *percepción de quórum*.
- Las comunidades de bacterias –en particular asociadas a superficies artificiales (p. ej., catéteres y articulaciones artificiales)– forman biopelículas (*biofilms*) en las que los microorganismos viven dentro de un «limo» viscoso de polisacáridos que facilita la adhesión y frustra los intentos de eliminación por parte de las células inmunitarias o la penetración de antibióticos.

Adhesión de las bacterias a las células del anfitrión (p. 350)

Las *adhesinas* bacterianas son moléculas de superficie que se unen a células específicas o a la matriz. Además de constituir el primer paso de la infección, las especificidades de las adhesinas también influyen en los tropismos tisulares.

Los *pili* constan de proteínas filamentosas de la superficie bacteriana que actúan como mediadores de la adhesión. Además, pueden ser el objetivo de respuestas inmunitarias; la variación del *pilus* es un mecanismo usado por *Neisseria gonorrhoeae* para impedir la eliminación inmunitaria.

Virulencia de las bacterias intracelulares (p. 350)

Las bacterias intracelulares destruyen células mediante replicación rápida y lisis (*Shigella* y *Escherichia coli*). También permiten la viabilidad celular continua mientras eluden las defensas intracelulares y proliferan dentro de los endosomas (*M. tuberculosis*) o el citoplasma (*Listeria monocytogenes*).

Toxinas bacterianas (p. 350)

Las toxinas bacterianas pueden ser endotoxinas (componentes intrínsecos de la pared celular) o exotoxinas (secretadas por las bacterias).

- La *endotoxina* (lipopolisacárido [LPS]) es un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas compuesto de un ácido graso de cadena larga común (lípidos A) y una cadena de hidratos de carbono variable (antígeno O). Las dosis bajas del componente lípidos A inducen reclutamiento de células inflamatorias protectoras y la producción de citocinas. Sin embargo, dosis mayores contribuyen al desarrollo de shock séptico, coagulación intravascular diseminada y síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Las *exotoxinas* dañan los tejidos del anfitrión por varios mecanismos:
 - Las enzimas destruyen la integridad tisular al digerir las proteínas estructurales.
 - Las exotoxinas alteran las señales intracelulares; varias exotoxinas tienen una subunidad de unión (B) que libera un componente tóxico activo (A) al citoplasma, donde modifica las vías de señalización, provocando disfunción o muerte celulares (p. ej., en difteria, carbunco o cólera).
 - Las neurotoxinas bloquean la liberación de neurotransmisores y causan parálisis (p. ej., en el botulismo y el tétanos).
 - Los superantígenos estimulan gran número de linfocitos T al unirse a receptores de estos con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en las células presentadoras de antígeno. Ello provoca proliferación masiva de linfocitos T y liberación de citocinas (p. ej., síndrome del shock tóxico por *S. aureus*).

Enfermedades de transmisión sexual

(p. 351; v. capítulos 21 y 22) (tabla 8-2)

- Los grupos de mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual (ETS) son adolescentes, hombres con relaciones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas. Las ETS infantiles, salvo las contraídas durante el parto, son indicio de abusos sexuales.
- La transmisión de ETS requiere contacto directo de persona a persona, ya que los patógenos no sobreviven en el entorno; a menudo se origina en personas asintomáticas.
- La infección por un microorganismo asociado a ETS aumenta el riesgo de ETS adicionales, ya que los factores de riesgo son los mismos y la lesión mucosa facilita la coinfección por múltiples vectores.
- Las ETS durante el embarazo pueden transmitirse al feto intrauterinamente o en el parto, provocando graves daños.

Tipos de respuesta inflamatoria ante las infecciones (p. 352)

Aunque los microbios tienen una gran diversidad molecular, las respuestas tisulares frente a ellos siguen cinco patrones histológicos básicos (v. más adelante; tabla 8-3). Salvedades importantes son que:

- Puede haber patrones análogos secundarios a lesiones físicas o químicas o en trastornos inflamatorios primarios.
- Se registran frecuentes reacciones de diversos tipos, por solapamiento de infecciones o procesos.
- El mismo microbio puede causar diferentes patrones en diferentes pacientes debido a respuestas idiosincrásicas del anfitrión (p. ej., granulomas en pacientes que exhiben la *lepra tuberculoides* y la necrosis tisular en aquellos que exhiben la *lepra lepromatosa*).

TABLA 8-2 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual importantes

Patógenos	Enfermedad o síndrome y población a la que afecta principalmente		
	Hombres	Mujeres	Ambos
Virus			
VHS			Herpes primario y recurrente, herpes neonatal
VHB			Hepatitis
Virus del papiloma humano	Cáncer de pene (algunos casos)	Displasia y cáncer de cuello uterino, cáncer vulvar	Condiloma acuminado
VIH			Sida
Clamidias			
<i>C. trachomatis</i>	Uretritis, epididimitis, proctitis	Síndrome uretral, cervicitis, bartolinitis, salpingitis y secuelas	Linfogranuloma venéreo
Micoplasmas			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretritis		
Bacterias			
<i>N. gonorrhoeae</i>	Epididimitis, prostatitis, estenosis uretral	Cervicitis, endometritis, bartolinitis, salpingitis y secuelas (infertilidad, embarazo ectópico, salpingitis recurrente)	Uretritis, proctitis, faringitis, infección gonocócica diseminada
<i>T. pallidum</i>			Sífilis
<i>H. ducreyi</i>			Chancroide
<i>K. granulomatis</i>			Granuloma inguinal (donovanosis)
Protozoos			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretritis, balanitis	Vaginitis	

Inflamación supurativa (purulenta) (p. 352)

La inflamación supurativa (purulenta) se debe a bacterias piógenas, sobre todo cocos grampositivos y bacilos gramnegativos extracelulares.

- Aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de neutrófilos por medio de sustancias quimiotácticas bacterianas.
- Las lesiones varían desde microabscesos muy pequeños a la consolidación de lóbulos pulmonares completos; esto puede resolverse sin secuelas (neumonía neumocócica) o dejar cicatriz (*Klebsiella*).

Inflamación mononuclear y granulomatosa (p. 353)

La inflamación mononuclear y granulomatosa son patrones típicos de virus, bacterias intracelulares, espiroquetas, parásitos intracelulares y helmintos.

- El tipo de célula que predomina depende de la respuesta del anfitrión a un microorganismo patógeno particular: las células plasmáticas en los chancros de la sífilis primaria, los linfocitos en las infecciones víricas del encéfalo o los macrófagos en las infecciones por *M. avium-intracellulare* de pacientes con sida.
- La inflamación granulomatosa, caracterizada por la acumulación de macrófagos activados, ocurre con microorganismos resistentes que dan lugar a una fuerte respuesta de linfocitos T (*M. tuberculosis*).

TABLA 8-3 Tipos de respuesta inflamatoria frente a las infecciones

Tipo de respuesta	Patogenia	Ejemplos
Infección supurativa (purulenta)	Permeabilidad vascular aumentada Infiltración leucocítica (neutrófilos) Quimiotácticos de bacterias Formación de «pus»	Neumonía estafilocócica Abscesos tisulares
Inflamación mononuclear y granulomatosa	Infiltrados en células mononucleares (monocitos, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos) Respuesta inmunitaria celular a microorganismos patógenos («antígeno persistente») Formación de granulomas	Sífilis Tuberculosis
Reacciones citopático-citoproliferativas	Transformación vírica de células Necrosis o proliferación (incluida la multinucleación) Asociadas a neoplasia	Virus del papiloma humano Virus del herpes
Necrosis tisular	Destrucción mediada por toxinas o lisis Ausencia de células inflamatorias Progresión rápida	<i>C. perfringens</i> Hepatitis B
Inflamación crónica o cicatrización	Lesión repetida inductora de fibrosis Pérdida de parénquima normal	Hepatitis crónica (cirrosis)
Ninguna reacción	Inmunodepresión profunda	<i>M. avium</i> en sida no tratado (deficiencia de linfocitos T) Mucormicosis en pacientes trasplantados de médula ósea (neutropenia)

Reacción citopático-citoproliferativa (p. 353)

La reacción citopático-citoproliferativa suele producirse en infecciones víricas; hay una proliferación celular y necrosis con inflamación escasa.

- Otra característica es la de los cuerpos de inclusión (virus del herpes), las células fusionadas (virus del sarampión), las ampollas (virus del herpes) o las excrescencias verrugosas (virus del papiloma).

Necrosis tisular (p. 353)

La necrosis tisular se debe a infecciones víricas no controladas (infección fulminante por el VHB), toxinas bacterianas secretadas (p. ej., *Clostridium perfringens*) o citólisis directa por los protozoos de las células del anfitrión (*Entamoeba histolytica*); hay una necrosis tisular intensa a menudo sin inflamación.

Inflamación crónica y cicatrización (p. 353)

Los resultados van desde la curación completa a la cicatriz; la cicatrización excesiva puede causar una disfunción. La inflamación puede ser intensa a pesar de la escasez de microorganismos (*M. tuberculosis*).

Técnicas especiales para el diagnóstico de los agentes infecciosos (p. 354)

Algunos microorganismos infecciosos se observan directamente en cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (p. ej., cuerpos de inclusión de

CMV, *Candida* y *Mucor*, la mayoría de los protozoos y todos los helmintos). No obstante, la mayor parte de los microbios se visualizan mejor con tinciones especiales que aprovechan la ventaja de las características de la pared celular. Pueden obtenerse cultivos de líquidos o tejidos de la lesión para determinar la especie del microorganismo y su antibiograma. Es posible, asimismo, utilizar los títulos de anticuerpos frente a microorganismos patógenos específicos para diagnosticar la infección; los anticuerpos IgM indican infección aguda, mientras que los anticuerpos IgG apuntan a afectación más lejana. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se usan para diagnosticar *M. tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, así como para cuantificar el VIH, el VHB y el VHC, con objeto de controlar la respuesta al tratamiento.

Infecciones víricas (p. 354; tabla 8-4)

Las infecciones víricas pueden ser transitorias, latentes crónicas o productivas crónicas o pueden promover la transformación celular y las neoplasias malignas.

Infecciones agudas (pasajeras) (p. 354)

Los virus que causan infecciones transitorias tienen estructuras diversas, pero cada uno desencadena una respuesta inmunitaria que elimina eficazmente el virus.

TABLA 8-4 Algunos virus y enfermedades víricas humanas

Sistema orgánico	Especie	Enfermedad
Respiratorio	Adenovirus	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas, conjuntivitis, diarrea
	Rinovirus	Infección de vías respiratorias altas
	Virus de la gripe A, B	Gripe
	Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía
Digestivo	Virus de la parotiditis	Parotiditis, pancreatitis, orquitis
	Rotavirus	Gastroenteritis infantil
	Norovirus	Gastroenteritis
	Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica aguda
	Virus de la hepatitis B	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis D	Con el VHB, hepatitis aguda o crónica
Sistémico con erupciones cutáneas	Virus de la hepatitis C	Hepatitis aguda o crónica
	Virus de la hepatitis E	Hepatitis transmitida por vía entérica
	Virus del sarampión	Sarampión
	Virus de la rubéola	Rubéola
	VZV	Varicela, herpes zóster
Sistémico con trastornos hematopoyéticos	VHS-1	Herpes oral («calenturas»)
	VHS-2	Herpes genital
	CMV	EIC
Fiebres arbovíricas y hemorrágicas	VEB	Mononucleosis infecciosa
	VIH-1 y VIH-2	Sida
Verrugas cutáneas o genitales	Virus del dengue 1-4	Fiebre hemorrágica del dengue
	Virus de la fiebre amarilla	Fiebre amarilla
SNC	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma cervicouterino
	Poliovirus	Poliomielitis
	Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)

Sarampión (p. 355)

El sarampión es una enfermedad causada por un paramixovirus ARN transmitido por gotículas respiratorias; es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo que puede prevenirse con vacunas.

- La replicación inicial se produce dentro de las células epiteliales respiratorias superiores, con la propagación posterior al tejido linfático local y después por vía sistémica.
- Las lesiones ulceradas de la mucosa oral cerca de los conductos de Stensen forman las *manchas de Koplik*, que son patognomónicas. Hay una hiperplasia acentuada folicular linfática y de centros germinales, con células gigantes multinucleadas patognomónicas con cuerpos de inclusión eosinófilos, lo que se llama *células de Warthin-Finkeldey* (que también se observan en los pulmones y el esputo).
- La infección puede provocar una laringotraqueítis, una neumonía, una diarrea, una queratitis (con cicatriz y ceguera) y una encefalitis.
- Las respuestas mediadas por linfocitos T controlan la infección inicial; el exantema característico del sarampión se debe a una hipersensibilidad a las células cutáneas infectadas por el sarampión. La inmunidad mediada por anticuerpos protege frente a la reinfección.
- La panencefalitis esclerosante subaguda y la encefalitis por cuerpos de inclusión (en sujetos inmunodeprimidos) son complicaciones tardías raras.

Parotiditis (p. 355)

La parotiditis es una enfermedad causada por paramixovirus que se disemina por medio de gotículas respiratorias.

- La replicación inicial se produce en los ganglios linfáticos que drenan la vía respiratoria superior, seguida de la diseminación hematogena hasta las glándulas salivales y otros lugares.
- La infección del epitelio ductal de las glándulas salivales lleva a la descamación, al edema y a la inflamación y, de este modo, a la tumefacción y al dolor clásicos de la glándula salival.
- La diseminación también puede llegar a los testículos, al ovario, al páncreas y al sistema nervioso central (SNC); la meningitis aséptica es la complicación extrasalival más frecuente (10% de las infecciones).
- En la orquitis por parotiditis, la tumefacción contenida dentro de la túnica albugínea puede afectar al aporte vascular y causar un infarto.

Infección por poliovirus (p. 356)

El poliovirus es un enterovirus ARN esférico y no encapsulado, transmitido por vía fecal-oral; otros enterovirus causan diarrea y exantemas (virus de Cocksackie A), conjuntivitis (enterovirus 70), meningitis (virus de Cocksackie y virus Echo) y miopericarditis (virus de Cocksackie B).

- El virus infecta a través de CD155, una molécula de superficie que no está presente en otras especies; no hay reservorios fuera del ser humano.
- La multiplicación en la mucosa intestinal y los ganglios linfáticos se sigue de una viremia transitoria y de fiebre; la afectación del sistema nervioso puede producirse por la viremia sistémica o por un transporte retrógrado a través de las neuronas motoras. Los anticuerpos antivíricos controlan la enfermedad.
- Aunque la infección suele ser asintomática, el poliovirus invade el SNC en 1 de cada 100 personas infectadas y se replica en las neuronas motoras de la médula espinal (lo que provoca una parálisis muscular) o del tronco del encéfalo (*poliomielitis bulbar*).

Virus del Nilo occidental (p. 356)

El virus del Nilo occidental es un flavivirus (*arbovirus*) transportado por artrópodos; el grupo abarca también los virus patógenos que causan el dengue y la fiebre amarilla. Lo transmiten los mosquitos (las aves son los principales reservorios del virus), pero también se ha transmitido

mediante transfusión, trasplante de órganos, la leche materna y por vía transplacentaria.

- La replicación inicial ocurre en las células dendríticas de la piel, que transportan el virus a los ganglios linfáticos para una expansión adicional; la diseminación hematogena posterior puede dar lugar a una infección neuronal del SNC. Complicaciones infrecuentes son la hepatitis, la miocarditis o la pancreatitis. Los pacientes inmunodeprimidos y de edad avanzada tienen el mayor riesgo.
- Aparecen complicaciones en el SNC (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis) en alrededor de 1 de cada 150 infecciones sintomáticas. La meningoencefalitis tiene una mortalidad del 10%; los supervivientes pueden mostrar un deterioro cognitivo y neurológico prolongado.

Fiebre hemorrágica vírica (p. 357)

La fiebre hemorrágica vírica (p. ej., Ébola, Marburg y Lassa) es una infección sistémica causada por virus ARN con cubierta de cuatro familias diferentes (arenavirus, filovirus, bunyavirus y flavivirus).

- La transmisión se produce a través del contacto con insectos o animales infectados. En consecuencia, habitualmente los virus se restringen a los hábitats geográficos de sus anfitriones; los seres humanos no son el reservorio natural, pero a menudo la infección se transmite entre ellos.
- Las manifestaciones van de la enfermedad aguda leve (fiebre, cefalea, exantema, mialgias, neutropenia y trombocitopenia) al deterioro hemodinámico con amenaza vital y shock.
- La mayor parte de estos virus infectan las células endoteliales y, por tanto, las manifestaciones hemorrágicas pueden ser secundarias a la disfunción endotelial o plaquetaria. Sin embargo, la infección del macrófago y la célula dendrítica también pueden dar lugar a una liberación de abundantes citocinas.

Infecciones latentes (infecciones por virus del herpes) (p. 357)

La latencia se define como la persistencia de genomas víricos que no producen virus infecciosos. Las posteriores diseminación y/o lesión tisular se originan por reactivación del virus latente. Hay ocho tipos de virus del herpes humano (VHH), que son virus ADN de doble cadena encapsulados grandes. Se definen tres subgrupos en función de las células más habitualmente infectadas y la localización de la latencia.

- El grupo α infecta el epitelio y produce infecciones latentes de neuronas (virus del herpes simple [VHS] 1, VHS-2 y virus de la varicela-zóster [VVZ]).
- El grupo β infecta linfocitos y se mantiene latente en diversos tipos celulares (CMV, VHH-6 y VHH-7).
- El grupo γ causa latencia en células linfoides (VEB y VHSK/VHH-8).

Virus del herpes simple (p. 357)

El VHS se replica en la piel y las mucosas en la zona de la inoculación inicial (habitualmente la orofaríngea o los genitales), lo que provoca lesiones vesiculares.

- Tras la infección epitelial, el virus se propaga a las neuronas sensitivas y después por transporte axónico retrógrado hasta los ganglios de las neuronas sensoriales para establecer infecciones latentes. Durante la reactivación, lo hace desde los ganglios regionales de nuevo a la piel o las mucosas.
- Las lesiones del VHS van desde úlceras frías autolimitadas y gingivoestomatitis (VHS-1) a úlceras genitales (principalmente VHS-2) o infecciones viscerales diseminadas (hepatitis y bronconeumonitis) y encefalitis que amenazan la vida.

- El VHS-1 es también la principal causa infecciosa de ceguera corneal en EE. UU. La *queratitis epitelial herpética* refleja la citólisis inducida por el virus del epitelio corneal superficial. La *queratitis estromal herpética* da lugar a infiltrados de células mononucleares alrededor de los queratinocitos y las células endoteliales; la neovascularización, cicatrización y opacificación corneal posteriores llevan a la ceguera.
- Las lesiones clásicas del VHS son inclusiones intranucleares grandes que contienen viriones de color púrpura (*inclusiones del tipo A de Cowdry*), así como sincitios multinucleados portadores de inclusiones.

Virus de la varicela-zóster (p. 358)

El VVZ se transmite mediante aerosoles, se disemina por vía hematogena y causa lesiones vesiculares en la piel. La infección aguda por el VVZ causa la *varicela*; la reactivación del VVZ latente causa el *herpes zóster*.

- Como el VHS, el VVZ infecta las mucosas, la piel y las neuronas, con lo que produce una infección latente en los ganglios sensitivos.
- El herpes zóster aparece cuando se reactiva el VVZ latente en los ganglios radiculares dorsales e infecta los nervios sensitivos, que llevan el virus hasta la piel, donde causa lesiones vesiculares dolorosas, habitualmente distribuidas en un dermatoma.
- El VVZ también puede causar una neumonía intersticial, una encefalitis, una mielitis transversa y lesiones viscerales necrosantes, en particular en inmunodeprimidos.
- Las lesiones cutáneas evolucionan rápidamente desde máculas a vesículas, con un aspecto clásico parecido a una «gota de rocío sobre un pétalo de rosa». Microscópicamente, las vesículas contienen ampollas de células epiteliales e inclusiones intranucleares similares a las del VHS.

Citomegalovirus (p. 359)

El CMV está presente en la leche materna, las gotículas respiratorias, la sangre y la saliva, y puede transmitirse por vía transplacentaria («congénita»), venérea, fecal-oral, transfusional o por trasplante de órganos.

- Las infecciones suelen ser asintomáticas en los individuos inmunocompetentes, pero pueden manifestarse en forma de síndrome de tipo mononucleosis (fiebre, linfocitosis atípicas, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia). El CMV puede infectar a las células dendríticas y causar una inmunodepresión transitoria pero intensa; el virus permanece latente en los leucocitos.
- En los pacientes inmunodeprimidos, el CMV puede causar una colitis o una neumonitis que ponga en peligro la vida; la hepatitis, la coriorretinitis y la meningoencefalitis también son trastornos significativos. El CMV es el virus patógeno oportunista más frecuente en el sida.
- Aunque el 95% de los lactantes con infecciones congénitas son asintomáticos, el CMV puede producir una *enfermedad de inclusión citomegálica (EIC)*; las manifestaciones son similares a la eritroblastosis fetal y comprenden el retraso del crecimiento intrauterino, la anemia hemolítica, la ictericia y la encefalitis. Los lactantes que sobreviven suelen tener déficits permanentes, incluidos sordera y retraso mental.
- La infección por el CMV causa un aumento de tamaño acentuado de la célula con inclusiones intranucleares grandes características rodeadas de un halo transparente e inclusiones citoplásmicas basófilas de menor tamaño.

Infecciones productivas crónicas (p. 360)

En algunas infecciones, el sistema inmunitario no puede eliminar el virus, lo que da lugar a una viremia persistente. La frecuencia de mutaciones (p. ej., en el VIH y el VHB) puede ser un mecanismo para evadirse del sistema inmunitario. El VIH se estudia en el capítulo 6 y el VHB en el capítulo 18.

Infecciones víricas transformantes (p. 360)

Se trata de virus implicados en el cáncer humano (v. capítulo 7).

Virus de Epstein-Barr (p. 360)

Las infecciones por el VEB se producen por un contacto cercano, como la saliva, la sangre o la transmisión venérea.

- La infección por el VEB comienza en las células epiteliales de la nasofaringe y la orofaringe, seguida de la infección de los linfocitos B en los tejidos linfáticos subyacentes; el virus se une a CD21, receptor del C3d del complemento.
- En una minoría de los linfocitos B infectados, el VEB tiene una infección lítica productiva, que libera más viriones. En la mayoría de las células, el VEB establece una infección latente a través de genes, la cual puede inducir una proliferación de linfocitos B, así como la producción de anticuerpos inespecíficos (*anticuerpos heterófilos*); estos anticuerpos pueden aglutinar eritrocitos de oveja o caballo en el laboratorio (lo que permite el diagnóstico de presunción del VEB), pero no reaccionan con el VEB.
- El VEB causa la *mononucleosis infecciosa*, una enfermedad autolimitada y benigna caracterizada por fiebre, astenia, dolor de garganta, linfocitosis, linfadenopatía generalizada y esplenomegalia; también puede haber hepatitis y exantema. Los síntomas son secundarios a la respuesta inmunitaria del anfitrión:
 - Los linfocitos T CD8+ citotóxicos (los *linfocitos atípicos* que se observan en la sangre) reconocen y lisan linfocitos B infectados por el VEB.
 - La proliferación de estos linfocitos T provoca linfadenopatía y esplenomegalia.
- La persistencia reactiva del VEB en una población pequeña de células con una infección latente puede dar lugar a la reactivación tardía y a la proliferación de los linfocitos B. En los sujetos inmunodeprimidos, el VEB se asocia a un linfoma de linfocitos B (v. capítulo 13); el VEB también contribuye a algunos casos de linfoma de Burkitt.

Infecciones bacterianas (p. 362; tabla 8-5)

Infecciones por bacterias grampositivas (p. 363)

Infecciones estafilocócicas (p. 363)

Las infecciones estafilocócicas se caracterizan por la destrucción local; los microorganismos son cocos piógenos (formadores de pus) que crecen en grupos.

- *S. aureus* causa diversas infecciones cutáneas (*forúnculos*, *carbuncos*, *impétigo*), osteomielitis, neumonía, endocarditis, intoxicación alimentaria y síndrome del shock tóxico.
- Los estafilococos menos virulentos causan infecciones oportunistas en consumidores de drogas intravenosas y en pacientes con catéteres o válvulas cardíacas protésicas (*Staphylococcus epidermidis*); *Staphylococcus saprophyticus* es una causa frecuente de infecciones de la vía urinaria.
- Entre los factores de virulencia están:
 - Proteínas de superficie que permiten la adhesión a la célula del anfitrión.
 - Enzimas que degradan las proteínas del anfitrión, y promueven la invasión y la destrucción tisular.
 - Toxinas que dañan las membranas celulares del anfitrión (*hemolisinas*) o inducen el desprendimiento de la piel (toxinas exfoliativas), vómitos (enterotoxinas) o shock (superantígenos).

TABLA 8-5 Algunas bacterias patógenas humanas y enfermedades asociadas

Sistema orgánico	Especie	Formas frecuentes de presentación de la enfermedad
Respiratorio	<i>S. pyogenes</i>	Faringitis
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria
	<i>B. pertussis</i>	Tosferina
	<i>S. pneumoniae</i>	Neumonía lobular
	<i>M. tuberculosis</i>	Tuberculosis
	<i>Legionella pneumophila</i>	Legionelosis
Digestivo	<i>H. pylori</i>	Úlcera péptica
	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i> enterotoxigena	Gastroenteritis no inflamatoria
	<i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>E. coli</i> enterohemorrágica	Gastroenteritis inflamatoria
	<i>Salmonella typhi</i>	Fiebre entérica (tifoidea)
	<i>C. difficile</i>	Colitis pseudomembranosa
Nervioso	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Meningitis aguda
	<i>C. tetani</i> , <i>C. botulinum</i>	Intoxicaciones paralíticas, tétanos y botulismo
Urogenital	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp.	Infecciones urinarias
	<i>N. gonorrhoeae</i>	Gonorrea
	<i>C. trachomatis</i>	Clamidiosis
	<i>T. pallidum</i>	Sífilis
Piel y partes blandas adyacentes	<i>S. aureus</i>	Absceso, celulitis
	<i>S. pyogenes</i>	Impétigo, erisipela, fascitis necrosante
	<i>C. perfringens</i>	Gangrena gaseosa
	<i>B. anthracis</i>	Carbunco cutáneo
	<i>P. aeruginosa</i>	Infecciones de quemaduras
	<i>M. leprae</i>	Lepra
Infecciones diseminadas	<i>Y. pestis</i>	Peste
	<i>B. burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme
	<i>Brucella</i> spp.	Brucelosis (fiebre recurrente)
Infección neonatal diseminada	<i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Bacteriemia neonatal, meningitis
	<i>T. pallidum</i>	Sífilis congénita

- La resistencia a los antibióticos es un problema creciente en las infecciones por *S. aureus*; *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) puede ser ahora una infección comunitaria virulenta.

Infecciones por estreptococos y enterococos (p. 364)

Las infecciones estreptocócicas y enterocócicas están producidas por cocos que crecen en parejas o cadenas. Los estreptococos se clasifican por su patrón de hemólisis en sangre agar: β (hemólisis completa o clara), α (hemólisis parcial o verde) y γ (sin hemólisis, raramente patógena).

- Los estreptococos β -hemolíticos se agrupan por sus antígenos glucídicos (Lancefield):
 - El grupo A (*Streptococcus pyogenes*) causa faringitis, escarlatina, erisipela, impétigo, fiebre reumática, síndrome del shock tóxico, fascitis necrosante y glomerulonefritis.

- El grupo B (*Streptococcus agalactiae*) coloniza el aparato genital femenino y causa corioamnionitis en el embarazo, así como septicemia neonatal y meningitis.
- Los estreptococos α -hemolíticos son *S. pneumoniae*, una causa frecuente de neumonía y meningitis del adulto adquiridas en la comunidad.
- El grupo *viridans* comprende los estreptococos α - y γ -hemolíticos, que son flora oral normal pero también causa frecuente de endocarditis; *Streptococcus mutans* es la principal causa de caries dental (metaboliza la sacarosa en ácido láctico, que desmineraliza el esmalte dental).
- Los *enterococos* causan endocarditis e infecciones de la vía urinaria; muchos son resistentes a antibióticos.
- Los factores de virulencia estreptocócicas son:
 - Cápsulas que resisten la fagocitosis (*S. pyogenes* y *S. pneumoniae*).
 - Proteínas M que inhiben la activación del complemento (*S. pyogenes*).
 - Exotoxinas que causan fiebre y exantema (*S. pyogenes*) en la escarlatina.
 - La *neumolisina* destruye las membranas celulares del anfitrión y daña los tejidos (*S. pneumoniae*).
- Los enterococos tienen una cápsula antifagocítica y producen enzimas que degradan los tejidos del anfitrión.
- Las infecciones estreptocócicas se caracterizan por infiltrados de neutrófilos intersticiales difusos que infiltran con mínima destrucción de los tejidos del anfitrión (excepto algunas cepas virulentas de *S. pyogenes* que causan una fascitis rápidamente progresiva y que se han apodado «bacterias comedoras de carne»).

Difteria (p. 365)

La difteria se debe a *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo fino grampositivo con extremos abultados; se transmite en forma de aerosol o a través de exudados cutáneos.

- La difteria es una enfermedad peligrosa para la vida caracterizada por un exudado orofaríngeo fibrinosupurativo; *C. diphtheriae* crece en esta membrana y elabora una exotoxina que daña el corazón, los nervios y otros órganos.
- La toxina diftérica es una toxina codificada por un fago en dos partes (A-B) que bloquea la síntesis de proteína en el anfitrión. El fragmento B se une a la superficie celular y facilita la entrada de la subunidad A; esta bloquea la síntesis de proteínas mediante la ribosilación del difosfato de adenosina (ADP) (e inactivación) del factor de elongación 2.

Listeriosis (p. 366)

L. monocytogenes es un bacilo intracelular facultativo grampositivo que causa infecciones graves vehiculadas por alimentos.

- *Listeria* causa septicemia y meningitis en ancianos y personas inmunodeprimidas, así como infecciones placentarias en mujeres embarazadas con las consiguientes infecciones neonatales.
- *L. monocytogenes* expresa proteínas ricas en leucina llamadas *internas*, que se unen a la cadherina E epitelial y promueven la interiorización; el bacilo usa entonces la listeriolisina O y dos fosfolipasas para degradar la membrana del fagolisosoma y escapar al interior del citoplasma.
- En el citoplasma, una proteína bacteriana (ActA) induce la polimerización de la actina para expulsar las bacterias hacia las células adyacentes.
- Los macrófagos en reposo interiorizan pero no matan *Listeria*; los macrófagos activados por el interferón γ fagocitan y matan a la bacteria.
- *L. monocytogenes* evoca una inflamación exudativa con numerosos neutrófilos.

Ántrax maligno o carbunco (p. 366)

Bacillus anthracis es un bacilo grampositivo formador de esporas frecuente en animales que entran en contacto con el suelo contaminado con esporas.

- Los seres humanos contraen el carbunco al exponerse a productos animales contaminados o a esporas en polvo (un arma biológica).
- Se conocen tres principales síndromes del carbunco; en todos los casos, las lesiones se caracterizan por necrosis con exudados de neutrófilos y macrófagos:
 - *Cutáneo*: pápulas indoloras y pruriginosas que se hacen edematosas, a las que sigue una escara negra.
 - *Por inhalación*: lleva rápidamente a septicemia, shock y con frecuencia la muerte.
 - *Digestivo*: se contrae por comer carne contaminada; causa una diarrea sanguinolenta intensa y a menudo la muerte.
- La toxina del carbunco está compuesta de una subunidad B implicada en la endocitosis de la toxina y una subunidad A de dos tipos diferentes:
 - El *factor edema* convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y causa la salida de agua de la célula.
 - El *factor letal* es una proteasa que causa la muerte celular al destruir proteínas cinasas activadas por mitógenos.

Nocardia (p. 367)

Las nocardias son bacterias grampositivas aeróbicas que crecen en cadenas ramificadas; también se tiñen con protocolos acidorresistentes modificados (tinción de Fite-Faraco).

- *Nocardia* se encuentra en el suelo y causa infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos.
- *Nocardia asteroides* causa infecciones respiratorias poco activas, a menudo con diseminación al SNC; *Nocardia brasiliensis* infecta la piel.
- *Nocardia* desencadena respuestas supurativas, rodeadas de tejido de granulación y fibrosis.

Infecciones por bacterias gramnegativas (p. 368)**Infecciones por *Neisseria*** (p. 368)

Las infecciones por *Neisseria* se deben a diplococos gramnegativos aeróbicos; su crecimiento *in vitro* es muy exigente, por ejemplo es necesario agar enriquecido con sangre de oveja («chocolate»).

- *N. meningitidis* es una causa importante de meningitis bacteriana, en particular en niños menores de 2 años; hay 13 serotipos diferentes.
 - Las bacterias colonizan la orofaringe (el 10% de la población está colonizada en algún momento) y se propagan a través de gotículas respiratorias.
 - La meningitis se produce cuando las personas se encuentran con serotipos a los cuales no se habían inmunizado antes, por ejemplo en barracones militares o dormitorios de colegios.
- *Neisseria gonorrhoeae* es la segunda infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente en EE. UU. (después de *Chlamydia*).
 - En los hombres causa una uretritis sintomática; en las mujeres a menudo es asintomática y puede provocar una enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad y embarazo ectópico.
 - Las infecciones diseminadas en el adulto causan artritis séptica y un exantema hemorrágico.
 - Las infecciones neonatales causan ceguera y, raramente, septicemia.

- Los factores de virulencia son una cápsula que inhibe la opsonización y la variación antigénica para escapar a la respuesta inmunitaria:
 - Los *pili* de adhesión sufren una recombinación genética.
 - Las proteínas de adhesión OPA de la membrana externa (así llamadas porque producen colonias opacas) sufren desplazamientos de cinco nucleótidos.
 - Los defectos del anfitrión en el complemento conducen a infecciones graves.

Tosferina (p. 369)

La tosferina se debe a *Bordetella pertussis*, un cocobacilo gramnegativo; es una enfermedad muy contagiosa caracterizada por paroxismos violentos de tos (tosferina). La incidencia ha aumentado en los últimos años, con epidemias en 2005, 2010 y 2012, probablemente por una vacuna acelular poco eficaz.

- La expresión coordinada de factores de virulencia está regulada por el *locus* del gen de virulencia de *Bordetella* (*bvg*):
 - La hemaglutinina se une a los glúcidos del epitelio respiratorio y a las integrinas Mac-1 del macrófago.
 - La toxina tosferínica ADP ribosilada e inactiva las proteínas de unión al nucleótido guanina; las proteínas G no pueden transducir señales, por lo que los cilios del epitelio bronquial se paralizan.
- La infección causa una laringotraqueobronquitis con erosión de la mucosa y exudados mucopurulentos asociados a una llamativa linfocitosis periférica.

Infección por especies de Pseudomonas (p. 369)

La infección por *Pseudomonas* se debe a *Pseudomonas aeruginosa*, un bacilo gramnegativo aeróbico oportunista.

- Este microorganismo patógeno se observa con frecuencia en pacientes con fibrosis quística, quemaduras o neutropenia y es una infección hospitalaria frecuente. También causa queratitis corneal en usuarios de lentes de contacto y otitis externa (es decir, oído del nadador) en individuos normales.
- Los factores de virulencia son:
 - *Pili* y proteínas de adhesión, que se unen a las células epiteliales y a la mucina del pulmón.
 - Endotoxina, que causa septicemia por gramnegativos y coagulación intravascular diseminada.
 - Exotoxina A, que inhibe la síntesis de proteínas por el mismo mecanismo que la toxina diftérica.
 - Fosfolipasa C, que lisa los eritrocitos y degrada el surfactante, y una elastasa, que degrada la IgG y la matriz extracelular (MEC).
 - Compuestos que contienen hierro y son tóxicos para el endotelio.
 - En pacientes con fibrosis quística, el microorganismo secreta un exopolisacárido (alginato) que forma una biopelícula que protege a las bacterias de los anticuerpos, del complemento, de los fagocitos y de los antibióticos.
- La neumonía por *Pseudomonas* puede causar una necrosis tisular extensa por invasión vascular con trombosis posterior. Las infecciones cutáneas dan lugar a lesiones necrosadas y hemorrágicas bien delimitadas, el *ectima gangrenoso*.

Peste (p. 370)

Yersinia es una bacteria intracelular facultativa gramnegativa que cuenta con tres especies con relevancia clínica:

- *Yersinia pestis* causa la peste; la transmiten los roedores a los seres humanos por aerosoles o picaduras de moscas.

- *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis* causan una ileítis transmitida por vía fecal-oral y una linfadenitis mesentérica.
- *Yersinia* prolifera en los tejidos linfáticos; los factores de virulencia son:
 - Las toxinas de *Yersinia* (llamadas *Yops*) se inyectan en los fagocitos del anfitrión por un mecanismo de tipo jeringuilla; las toxinas bloquean la fagocitosis y la producción de citocinas.
 - Una membrana bacteriana obstruye el tubo digestivo de la mosca, lo que la fuerza a regurgitar antes de alimentarse y, de este modo, asegura la infección.
- La peste causa un aumento de tamaño masivo de los ganglios linfáticos (*bubones*), neumonía y septicemia, con proliferación bacteriana masiva, necrosis tisular e infiltrados de neutrófilos.

Chancroide (chancro blando) (p. 370)

El chancroide (chancro blando) es una infección genital ulcerosa venérea causada por *Haemophilus ducreyi*, más frecuente en África y en el sudeste asiático; probablemente las úlceras sirvan como cofactores importantes en la transmisión del VIH.

Granuloma inguinal (p. 371)

El granuloma inguinal es una enfermedad de transmisión sexual causada por *Klebsiella granulomatis*, un cocobacilo encapsulado muy pequeño.

- La infección comienza como una pápula en los genitales o en zonas extragenitales (mucosa oral o faringe) que se ulcera y granula hasta formar una masa blanda e indolora con una hiperplasia epitelial prominente en los márgenes.
- Si no se trata, la lesión puede cicatrizar y obstruir la uretra, la vulva o el ano; también se asocia a cicatriz linfática y linfedema en los genitales externos.

Micobacterias (p. 371)

Las micobacterias son bacilos aeróbicos que crecen en cadenas y tienen una pared celular cerosa compuesta de ácido micólico; la pared celular retiene los pigmentos después del tratamiento con ácido (de ahí el nombre de *bacilos acidorresistentes*).

Tuberculosis (p. 371)

La tuberculosis se debe a *M. tuberculosis*; afecta aproximadamente a 1.000 millones de personas en todo el mundo y mata a 1,4 millones de individuos al año. Hay unos 10.000 nuevos casos anuales de tuberculosis en EE. UU., la mayoría entre inmigrantes, vagabundos, presos o sujetos infectados por el VIH. Se transmite de persona a persona en forma de aerosol y cada vez es más resistente a múltiples fármacos.

- La *infección* representa solo la presencia de microorganismos y, en la mayoría de los casos, no causa *enfermedad* clínica.
- *M. tuberculosis* no secreta toxinas y su virulencia se basa en las propiedades de su pared celular.
- El reconocimiento de microorganismos de la tuberculosis por parte del anfitrión implica diversos patrones moleculares asociados a patógenos innatos (lipoproteínas y glucolípidos), generando receptores de tipo señuelo (TLR) 2 y 9.
- Los resultados de la infección dependen de la inmunidad del anfitrión (fig. 8-3); las respuestas pueden controlar las infecciones y contribuir a las manifestaciones patológicas de la enfermedad:
 - La infección lleva a la inducción de una respuesta de hipersensibilidad tardía mediada por T_H1 (v. capítulo 6) que activa a los macrófagos (a través del interferón γ) para:
 - Promover la endocitosis y matar a través del óxido nítrico (NO) y la autofagia.

A INFECCIÓN ANTES DE LA ACTIVACIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR

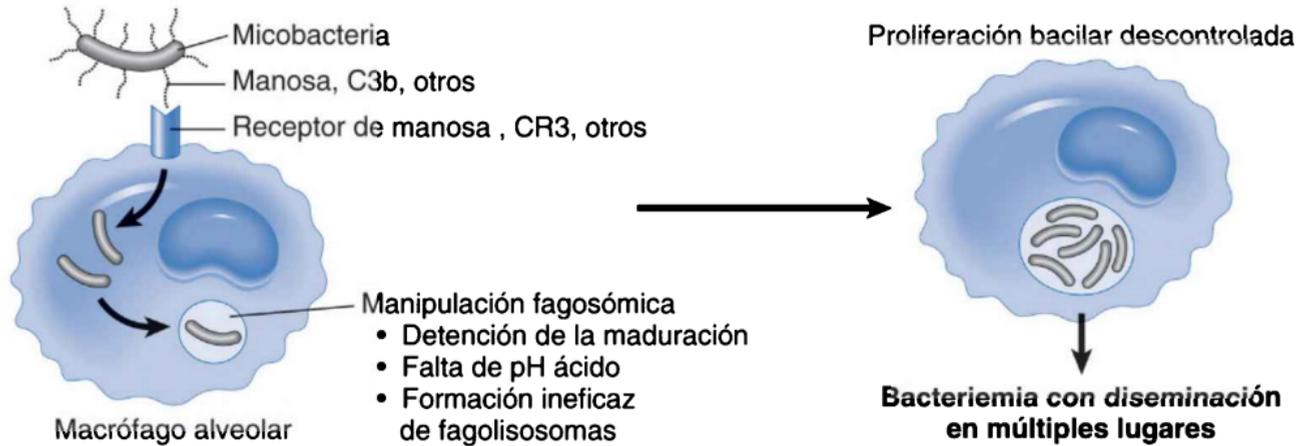


Figura 8-3 Secuencia de acontecimientos tras la inhalación de *M. tuberculosis* y el desarrollo de la inmunidad celular. **A.** Acontecimientos de la primera fase de la infección, antes de la activación de la inmunidad mediada por linfocitos T.

B ACTIVACIÓN Y CONSECUENCIAS DE LA INMUNIDAD CELULAR

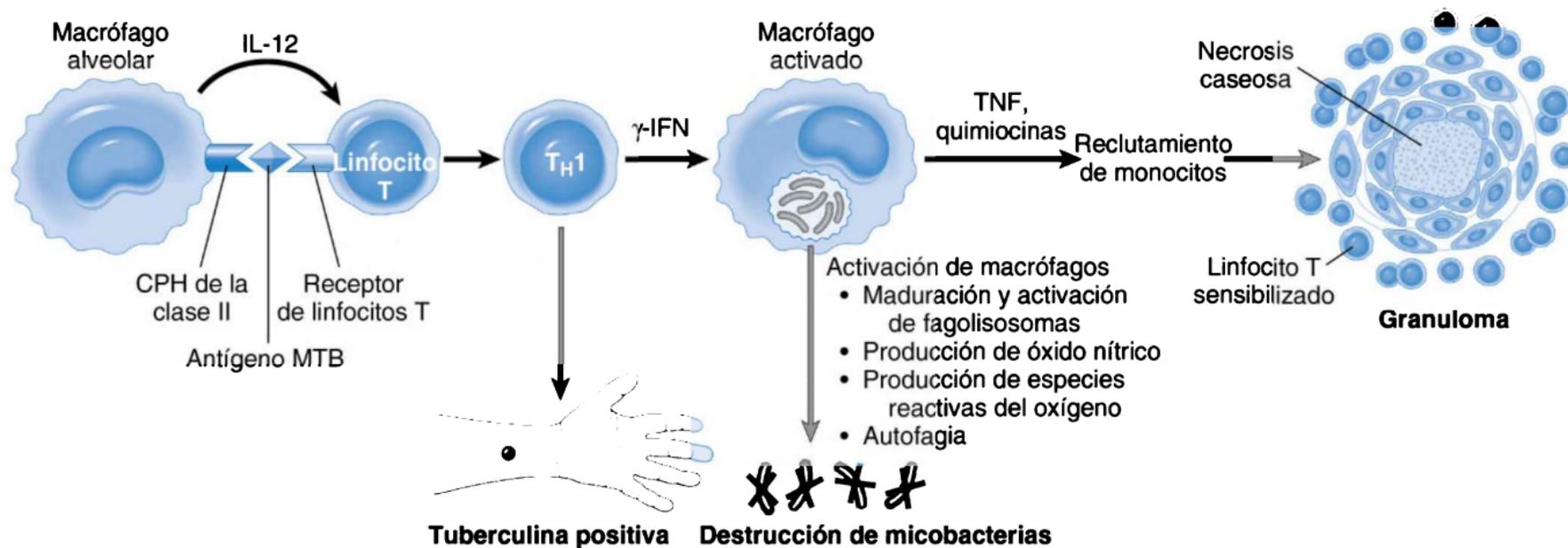


Figura 8-3 (cont.) B. Activación y consecuencias de la inmunidad mediada por linfocitos T. La resistencia al organismo corresponde a resultado positivo de la prueba de tuberculina. IFN- γ , interferón γ ; MTB, *M. tuberculosis*; TNF, factor de necrosis tumoral.

- Promover la actividad citocida a través de la producción del factor de necrosis tumoral y defensas.
- Rodear a los microbios con inflamación granulomatosa.
- Los *granulomas caseificantes* son característicos; la necrosis central está rodeada de linfocitos y macrófagos activados.
- La inmunidad del linfocito T frente a las micobacterias puede detectarse por medio de una prueba cutánea de la tuberculina (derivado proteínico purificado [PPD]); la prueba significa solo una sensibilización previa de linfocitos T frente a antígenos micobacterianos, y no discrimina entre infección y enfermedad.
- En la mayoría de los sujetos (95%) la infección primaria es asintomática.
 - Los granulomas formados en respuesta a la infección suelen afectar al vértice pulmonar y al ganglio linfático que drena la zona; a esto se le llama *complejo de Ghon*.
 - El control final de la infección deja tras de sí solo un pequeño residuo, un nódulo pequeño fibrocalcificado en la zona en el que pueden permanecer microorganismos viables e inactivos dentro de los granulomas durante decenios.
- El 5% de las infecciones primarias son sintomáticas con consolidación lobular, adenopatía hiliar y derrames pleurales.
 - La diseminación hematogena conduce, raramente, a meningitis tuberculosa y *tuberculosis miliar* sistémica.
 - La afectación extrapulmonar se dará en más del 50% de los pacientes con inmunodeficiencia grave.
- La tuberculosis secundaria aparece en individuos que ya han estado expuestos.
 - Si la inmunidad disminuye, la infección puede reactivarse y producir una enfermedad contagiosa con una morbilidad y mortalidad importantes.
 - Debido a la sensibilización previa del linfocito T, es clásica la presencia de más daño tisular con cavitación pulmonar apical y mayores manifestaciones sistémicas con febrícula, sudoración nocturna y pérdida de peso.
- El VIH se asocia a un mayor riesgo de tuberculosis, debido a una reducción de la inmunidad del linfocito T.
- El diagnóstico de la tuberculosis puede hacerse mediante:
 - Identificación de bacilos acidorresistentes en el esputo o en los tejidos.
 - Cultivo a partir de esputo o tejido (permite hacer un antibiograma).
 - Reacción en cadena de la polimerasa (muy sensible).

Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (p. 376)

Estas frecuentes bacterias ambientales producen infecciones muy diseminadas en individuos inmunodeprimidos caracterizadas por abundantes microorganismos acidorresistentes dentro de los macrófagos.

Lepra (p. 377)

La *lepra*, también conocida como *enfermedad de Hansen*, es una infección lentamente progresiva causada por *Mycobacterium leprae*; afecta a la piel y a los nervios periféricos con las deformidades resultantes.

- *M. leprae* inhalado es fagocitado por los macrófagos pulmonares y se disemina por vía hematogena; sin embargo, se replica solo en los tejidos periféricos más fríos.
- *M. leprae* no secreta toxinas y su virulencia se basa en las propiedades de su pared celular.
- La lepra tiene dos patrones de enfermedad (en función de la respuesta inmunitaria del anfitrión):
 - *Lepra tuberculoides*: se asocia a una respuesta T_H1 (IFN- γ), con inflamación granulomatosa extensa con pocos bacilos. Se manifiesta con

lesiones cutáneas descamativas, secas e insidiosas que carecen de sensibilidad, con afectación asimétrica de los nervios periféricos. La anestesia local con atrofia cutánea y muscular aumenta el riesgo de traumatismo con úlceras crónicas y autoamputación de los dedos.

- *Lepra lepromatosa (anérgica)*: se asocia a una respuesta T_H2 relativamente ineficaz, con grandes cúmulos de macrófagos cargados de lípidos sobrecargados de bacilos. Se manifiesta con un engrosamiento cutáneo desfigurador y nódulos, con lesión del sistema nervioso secundaria a la invasión micobacteriana de los macrófagos perineurales y de las células de Schwann. Los testículos suelen afectarse extensamente, lo que conduce a la esterilidad.

Espiroquetas (p. 378)

Las espiroquetas son bacterias gramnegativas en forma de sacacorchos con flagelos; una membrana externa puede enmascarar los antígenos bacterianos frente a las respuestas inmunitarias del anfitrión.

Sífilis (p. 379)

La sífilis se debe a *Treponema pallidum*, que se transmite por vía venérea o transplacentaria (sífilis congénita). Una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado T_H1 por activación de macrófagos es importante para controlar la infección, pero también puede ser la causa de las manifestaciones de la enfermedad (p. ej., aortitis).

- La *sífilis primaria* aparece unas 3 semanas después del contacto:
 - Se forma una lesión roja, dura, elevada e indolora (*chancro*) en el pene, el cuello uterino, la pared vaginal o el ano; curará incluso sin tratamiento.
 - Los treponemas son abundantes (se pueden visualizar con tinciones argénticas o inmunofluorescentes) en la superficie del chancro; hay un exudado compuesto de células plasmáticas, macrófagos y linfocitos, con una endoarteritis proliferativa.
 - Los treponemas se propagan por vía linfohematógena a lo largo del cuerpo incluso antes de que aparezca el chancro.
- La *sífilis secundaria* se produce de 2 a 10 semanas después en el 75% de los pacientes sin tratar, con diseminación y proliferación de las espiroquetas en la piel (incluidas las palmas y las plantas) y los tejidos mucocutáneos (especialmente la boca).
 - Las lesiones superficiales con erosiones son indoloras y contienen espiroquetas infecciosas. Las mucocutáneas muestran infiltrados de células plasmáticas y una endoarteritis obliterante.
 - La linfadenopatía, la febrícula, el malestar general y la pérdida de peso son frecuentes.
- La *sífilis terciaria* se observa en un tercio de los pacientes no tratados después de un largo período de latencia (> 5 años).
 - La sífilis cardiovascular (> 80% de las sífilis terciarias) da lugar a una aortitis (debido a una endoarteritis de los *vasa vasorum* aórticos) con aneurismas en la raíz y el cayado aórticos e insuficiencia valvular aórtica.
 - La neurosífilis puede ser sintomática (enfermedad meningovascular, *tabes dorsalis* o enfermedad difusa del parénquima encefálico, también llamada *paresia general*) o asintomática (solo alteraciones en el líquido cefalorraquídeo [LCR], con pleocitosis, aumento de las proteínas y reducción de la glucosa).
 - La sífilis terciaria «benigna» se asocia a masas gomosas necrosadas (*gomos* debido a una hipersensibilidad a los microorganismos de tipo retardado), que se forman en varios lugares (hueso, piel, mucosa oral).
- La *sífilis congénita* suele aparecer cuando la madre tiene una sífilis primaria o secundaria.

- La muerte intrauterina o perinatal se producirá en el 50% de los casos sin tratar.
- La sífilis congénita precoz (*del lactante*) comprende la rinorrea, un exantema ampollosa con desprendimiento de la piel, una hepatomegalia y alteraciones esqueléticas (la nariz y las piernas son las más características). Puede producirse, además, una fibrosis pulmonar o hepática difusa.
- Las manifestaciones *tardías* comprenden los incisivos centrales mellados, la sordera y la queratitis intersticial con ceguera (*triada de Hutchinson*).
- Pruebas serológicas para la sífilis:
 - Las pruebas de anticuerpos treponémicos miden anticuerpos reactivos con *T. pallidum*.
 - Las pruebas no treponémicas (*venereal disease research laboratory* [VDRL], reagina plasmática rápida [RPR]) miden los anticuerpos anti-cardiolipina, un fosfolípido presente en treponemas y tejidos normales.
 - Ambas pruebas se tornan positivas B unas 6 semanas después de la infección, aunque solo son moderadamente sensibles (70-85%) para la sífilis primaria; para la secundaria su sensibilidad supera el 95%. Las pruebas no treponémicas se negativizan con el tiempo o con tratamiento, mientras que las de anticuerpos treponémicos se mantienen positivas y son muy sensibles para las sífilis terciaria y latente.

Enfermedad de Lyme (p. 381)

La enfermedad de Lyme se debe a *Borrelia burgdorferi* transmitida a partir de los roedores por medio de garrapatas *Ixodes*; se divide en tres estadios.

- *Estadio 1* (semanas): las espiroquetas se multiplican en la zona de la picadura de la garrapata y causan un eritema que se expande, a menudo con un centro pálido (*eritema crónico migratorio*), fiebre y linfadenopatía.
- *Estadio 2* (de semanas a meses): las espiroquetas se propagan por vía hematogena y producen lesiones cutáneas secundarias, linfadenopatía, dolor articular y muscular migratorio, arritmias cardíacas y meningitis.
- *Estadio 3* (años): puede surgir una artritis crónica que en ocasiones es destructiva; es menos frecuente que haya encefalitis y polineuropatía.

B. burgdorferi se evade de la inmunidad mediada por anticuerpos gracias a la variación antigénica.

La bacteria no produce toxinas; en cambio, las alteraciones que se asocian a la infección se deben a respuestas inmunitarias del anfitrión. Una característica especial de la artritis de Lyme es una arteritis que se parece a la que se observa en el lupus eritematoso.

Bacterias anaerobias (p. 382)

Normalmente estos microorganismos residen en nichos con baja presión de oxígeno (intestino, vagina, recesos orales); provocan la enfermedad cuando se expanden de forma desproporcionada (p. ej., la colitis por *Clostridium difficile* tras un tratamiento antibiótico) o cuando se introducen en lugares estériles. Los anaerobios ambientales también causan enfermedades (p. ej., tétanos, botulismo).

Abscesos debidos a anaerobios (p. 382)

Los abscesos causados por anaerobios suelen contener dos o tres especies diferentes de flora mixta bacteriana; por cada especie bacteriana aeróbica o facultativa presente hay una o dos especies anaeróbicas. Los culpables habituales son bacterias comensales procedentes de lugares adyacentes (p. ej., orofaringe, intestinos o aparato genital femenino), de manera que se suele cultivar «flora normal» en los abscesos.

- En los abscesos de la cabeza y del cuello, *Prevotella* y *Porphyromonas* son los anaerobios habituales, mientras que *S. aureus* y *S. pyogenes* son los aerobios facultativos típicos.

- En los abscesos abdominales, *Bacteroides fragilis* y especies de *Peptostreptococcus* y *Clostridium* son los anaerobios frecuentes, habitualmente mezclados con *E. coli* facultativo.
- En los abscesos del aparato genital femenino, los anaerobios son especies de *Prevotella*, a menudo mezcladas con *E. coli* o *S. agalactiae* facultativos.
- Es habitual que los abscesos anaeróbicos huelan mal y estén poco circunscritos, pero, por lo demás, se parecen a otras infecciones piógenas.

Infecciones por clostridios (p. 382)

Las infecciones por clostridios se deben a bacilos anaerobios grampositivos que producen esporas que pueden encontrarse en el suelo.

- *C. perfringens* y *Clostridium septicum* causan celulitis y necrosis muscular en las heridas (*gangrena gaseosa*), intoxicación alimentaria e infección del intestino delgado en los pacientes isquémicos o neutropénicos.
 - *C. perfringens* secreta 14 toxinas, entre las cuales la más importante es la α -toxina; esta tiene múltiples actividades como la de *fosfolipasa C*, que degrada las membranas celulares de los eritrocitos, del músculo y de las plaquetas, y la de esfingomielinasa, que produce una lesión de la vaina nerviosa.
 - La enterotoxina de *C. perfringens* lisa las células epiteliales digestivas y rompe las uniones estrechas, lo que provoca diarrea.
 - La gangrena gaseosa muestra un edema acentuado y necrosis enzimática de los tejidos afectados; también son características las burbujas de gas de la fermentación, la hemólisis y la trombosis con mínima inflamación.
- *Clostridium tetani* libera en las heridas (o en el muñón umbilical de los recién nacidos) una neurotoxina (tetanosespasmina) que causa el *tétanos* –contracciones convulsivas de los músculos esqueléticos– al bloquear la liberación de ácido γ -aminobutírico, un neurotransmisor que inhibe la actividad de la motoneurona.
- *Clostridium botulinum* crece en alimentos enlatados; libera una neurotoxina que causa una parálisis flácida de los músculos respiratorios y esqueléticos (*botulismo*) al bloquear la liberación de acetilcolina. La toxina botulínica se usa en cirugía estética por su capacidad de paralizar músculos faciales seleccionados estratégicamente.
- *C. difficile* crece abundantemente en exceso sobre la flora intestinal en pacientes tratados con antibióticos y libera dos toxinas glucosiltransferasas, lo que provoca la *colitis pseudomembranosa*.
 - La toxina A estimula la producción de quimiocinas que reclutan leucocitos.
 - La toxina B (que se usa para el diagnóstico de las infecciones por *C. difficile*) causa efectos citopáticos en células cultivadas.

Bacterias intracelulares obligadas (p. 383)

Aunque algunas de estas bacterias pueden sobrevivir en el ambiente extracelular, solo pueden proliferar dentro de las células. Están bien adaptadas al ambiente intracelular con transportadores de membrana que capturan aminoácidos y ATP.

Infecciones por especies de Chlamydia (p. 384)

Las infecciones por clamidias se deben a pequeñas bacterias gramnegativas; *C. trachomatis* existe en dos formas:

- Un *cuerpo elemental* (CE) similar a una spora sin actividad metabólica pero infeccioso. El CE se interioriza mediante una endocitosis mediada por receptor.
- Dentro de los endosomas de la célula del anfitrión, el CE se diferencia en la forma metabólicamente activa, denominada *cuerpo reticulado* (CR); el CR se replica hasta formar nuevos CE que se liberan.

Las enfermedades específicas por *C. trachomatis* se deben a serotipos particulares:

- El *tracoma*, una infección ocular de los niños (serotipos A, B y C).
- Las infecciones urogenitales y la conjuntivitis se deben a los serotipos D a K. La clamidia es la infección bacteriana transmitida por vía sexual más frecuente en el mundo. Aunque con frecuencia es asintomática, las infecciones urogenitales que provoca pueden causar epididimitis, prostatitis, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis, conjuntivitis, inflamación perihepática y proctitis.
 - Las infecciones exhiben una secreción mucopurulenta que contiene neutrófilos pero no microorganismos visibles en la tinción de Gram.
 - Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan tratar *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* cuando se diagnostiquen, debido a las coinfecciones frecuentes.
- El linfogranuloma venéreo (es decir, los serotipos L1, L2 y L3) es una infección genital esporádica en EE. UU. y Europa occidental; es endémica en algunas zonas de Asia, África, Caribe y Sudamérica.
 - Alrededor de 2 a 6 semanas después de la infección, el crecimiento del microorganismo y la respuesta inmunitaria del anfitrión en los ganglios linfáticos que drenan la zona lleva a una adenopatía dolorosa.
 - Las lesiones contienen una respuesta mixta granulomatosa y neutrófila con focos irregulares de necrosis (*abscesos estrellados*); pueden observarse inclusiones clamidiales en las células epiteliales o inflamatorias.

Infecciones por rickettsias (p. 384)

Las infecciones por rickettsias se deben a bacilos gramnegativos transmitidos por artrópodos vectores. Infectan sobre todo a las células endoteliales, lo que provoca tumefacción endotelial, trombosis y necrosis de la pared vascular. La trombosis vascular y el aumento de la permeabilidad producen un shock hipovolémico, edema pulmonar y manifestaciones en el SNC. Son necesarias respuestas de linfocitos NK y linfocitos T citotóxicos para contener y erradicar las infecciones.

- El *tifus epidémico* (*Rickettsia prowazekii*) se transmite a través de piojos.
 - Las lesiones van desde un exantema con pequeñas hemorragias a una necrosis cutánea y gangrena con hemorragias internas.
 - Los nódulos del tifus en el SNC muestran proliferaciones microgliales con infiltración de linfocitos T y macrófagos.
- La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* (*Rickettsia rickettsii*) es transmitida por las garrapatas del perro.
 - Se extiende un exantema hemorrágico por todo el cuerpo, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies.
 - Las lesiones vasculares en el SNC pueden afectar a los vasos grandes y producir microinfartos.
 - El edema pulmonar no cardiogénico es la principal causa de muerte.
- La *erliquiosis* la transmiten las garrapatas.
 - La bacteria infecta predominantemente a los neutrófilos (*Anaplasma fagocitophilum* y *Ehrlichia ewingii*) o a los macrófagos (*Ehrlichia chaffeensis*) con inclusiones intracitoplásmicas características (*mórfulas*).
 - La infección se caracteriza por fiebre, cefalea y malestar general, que progresan a insuficiencia respiratoria y renal y a shock.

Infecciones fúngicas (p. 386)

Los hongos son eucariotas con paredes celulares; crecen como células únicas o cadenas que suelen propagarse mediante yemas (*levaduras*) o en

forma de filamentos multicelulares que aumentan de tamaño y se dividen en sus extremos (*mohos*); los *hongos dimorfos* toman una forma de levadura a temperatura corporal y de moho a temperatura ambiental.

- *Micosis superficiales y cutáneas*: frecuentes, limitadas a capas queratinizadas superficiales de piel, pelo y uñas.
- *Micosis subcutáneas*: infectan piel, tejidos subcutáneos y vasos linfáticos, y rara vez se diseminan.
- *Micosis endémicas*: causadas por hongos dimorfos, potenciales inductores de enfermedad sistémica grave en personas sanas.
- *Micosis oportunistas*: provocan infecciones con riesgo vital en inmunodeprimidos o pacientes con catéteres vasculares o dispositivos protésicos.

Levaduras (p. 386)

Candidiasis (p. 386)

Las especies de *Candida* son parte de la flora normal de la piel, de la boca y del tubo digestivo; aparecen como levaduras y pseudohifas. *Candida* puede causar infecciones superficiales en sujetos sanos; cuando la piel o las mucosas están rotas se pueden producir infecciones viscerales diseminadas en pacientes neutropénicos.

- Los factores de virulencia de *Candida* son:
 - Adhesinas, que median la unión a células del anfitrión.
 - Enzimas que contribuyen a su carácter invasor.
 - Catalasas, que colaboran en la supervivencia intracelular al resistir la actividad microbicida oxidativa del fagocito.
 - Adenosina, que bloquea la desgranulación del neutrófilo y la producción de radicales de oxígeno.
 - La capacidad de crecer en forma de placas (*biopelículas*), lo que frustra las respuestas inmunitarias y los fármacos antimicóticos.
- Las respuestas innatas y de linfocitos T son importantes para la protección:
 - La fagocitosis del neutrófilo y del macrófago y la muerte oxidativa son las primeras líneas de defensa; se trata de procesos inducidos como respuesta de los T_H17 después de que el β-1,3-glucano de *Candida* encaje con la dectina 1 en las células dendríticas, favoreciendo la producción de interleucinas (IL) 6 y 23.
 - Las formas de levadura inducen una respuesta T_H1 protectora; las filamentosas tienden a inducir una respuesta T_H2 no protectora.
- *Candida* crece mejor en superficies húmedas y calientes; en sujetos sanos puede causar vaginitis y un exantema del pañal.
- Las infecciones superficiales de la boca y la vagina son las más frecuentes, y producen placas blanquecinas superficiales que se desprenden con facilidad para revelar una mucosa enrojecida e irritada.
- La candidiasis mucocutánea crónica se produce en personas con sida, con defectos en la inmunidad del linfocito T o con déficits poliendocrinos (p. ej., hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo).
- La candidiasis invasora y grave ocurre por diseminación a través de la sangre en las personas neutropénicas; habitualmente los microabscesos (con hongos en el centro) están rodeados de zonas de necrosis tisular.

Criptococosis (p. 388)

Cryptococcus neoformans es una levadura encapsulada. En los tejidos, la cápsula se tiñe rojo brillante red con mucicarmín y en el LCR se tiñe de forma negativa con tinta china.

- Los factores de virulencia son:
 - Un polisacárido capsular (glucuronoxilomanano), que inhibe la fagocitosis, la migración del leucocito y el reclutamiento de células inflamatorias.

- Alteración regular en el tamaño y la estructura del polisacárido capsular, lo que permite la evasión inmunitaria.
- La lacasa, una enzima que induce la formación de un pigmento análogo a la melanina con propiedades antioxidantes.
- Enzimas que degradan la fibronectina y las proteínas de la membrana basal y ayudan a la invasión del tejido.
- En sujetos sanos, *C. neoformans* puede formar granulomas pulmonares solitarios (con reactivación si la inmunidad disminuye) y raramente causa meningoencefalitis.
- Aparece en forma de infección oportunista en pacientes con sida, leucemia o neoplasias malignas linfáticas, lupus, sarcoidosis o trasplantes de órganos o en aquellos que reciben dosis altas de corticoesteroides. En tales pacientes, las principales lesiones afectan al SNC y aparecen como quistes de sustancia gris («lesiones en pompa de jabón»), en ocasiones sin ninguna respuesta inflamatoria.

Mohos (p. 388)

Aspergilosis (p. 388)

Aspergillus (*A. fumigatus* es la especie más frecuente) es un moho ubicuo que se transmite por los conidios transportados por el aire; crece como hifas tabicadas que se ramifican en ángulos rectos y, en ocasiones, producen cuerpos productores de esporas. Causa alergia (aspergilosis broncopulmonar alérgica) en sujetos sanos y sinusitis grave, neumonía y enfermedades invasoras en individuos inmunodeprimidos.

- Los neutrófilos y los macrófagos son las principales defensas del anfitrión, que eliminan el hongo por fagocitosis y especies reactivas del oxígeno. Los macrófagos reconocen los hongos *Aspergillus* mediante TLR2 y dectina 1. La neutropenia es un factor de riesgo importante.
- Los factores de virulencia son:
 - Adhesión a la albúmina, el surfactante y diversas proteínas de la MEC.
 - Defensas antioxidantes como el pigmento de melanina, el manitol, las catalasas y la superóxido dismutasa.
 - Fosfolipasas, proteasas y toxinas, incluida la *aflatoxina* (sintetizada por hongos que crecen en los cacahuetes), que es una de las causas de cáncer de hígado en África.
- Lesiones pulmonares previas causadas por tuberculosis, bronquiectasias, infartos antiguos o abscesos pueden dar lugar a una colonización secundaria por *Aspergillus* (*aspergilomas*) sin invasión tisular.
- La aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos suele presentarse como una neumonía necrosante (formadora de «lesiones en diana»), pero a menudo presenta una diseminación hematogena generalizada.
- *Aspergillus* tiende a invadir vasos sanguíneos con la trombosis resultante; en consecuencia, se superponen zonas de hemorragia e infarto a la inflamación necrosante.

Cigomicosis (mucormicosis) (p. 389)

La cigomicosis (mucormicosis) es una infección oportunista en pacientes neutropénicos y diabéticos causada por mohos *Zygomycetes* (*Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* y *Cunninghamella*). *Zygomycetes* no son tabicados y muestran ramificación en ángulo recto.

- El lugar primario de infección (senos nasales, pulmones o tubo digestivo) depende de si las esporas se han inhalado o ingerido.
- Los macrófagos reconocen el género *Mucor* por medio de los TLR2, generando una cascada proinflamatoria de IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF); los neutrófilos pueden destruir las hifas después de la germinación.

- El incremento del hierro libre favorece la proliferación de *Mucor*; la diabetes incrementa la probabilidad de infección al aumentar la disponibilidad de hierro libre por cetoacidosis.
- En los diabéticos, el hongo puede diseminarse desde los senos nasales a la órbita o el encéfalo.
- Con frecuencia estos hongos invaden las paredes arteriales y causan necrosis.

Hongos dimorfos (p. 390)

Los hongos dimorfos son *Blastomyces*, *Histoplasma* y *Coccidiomyces*; se estudian en el capítulo 15.

Infecciones parasitarias (p. 390; tabla 8-6)

Protozoos (p. 390)

Son microorganismos eucariotas unicelulares; los protozoos parasitarios se transmiten a través de insectos o por vía fecal-oral. En los seres humanos, se alojan sobre todo en el intestino o la sangre (extracelular o intracelular).

Paludismo (p. 390)

El paludismo es una enfermedad causada por un parásito intracelular que afecta a 160 millones de personas en todo el mundo y provoca la muerte de más de 500.000 individuos al año (el 90% de estas muertes ocurren en África subsahariana). *Plasmodium falciparum* causa paludismo grave; las especies *vivax*, *ovale* y *malariae* dan lugar a una enfermedad de menor gravedad. Todas las especies se transmiten por medio de los mosquitos *Anopheles* hembra; la fumigación masiva para eliminar los mosquitos vectores resultó eficaz en el pasado, si bien este planteamiento se ha visto frustrado por los condicionantes medioambientales y la aparición de mosquitos resistentes a insecticidas.

- El ciclo vital de *Plasmodium* se esquematiza en la figura 8-4:
 - Desde la glándula salival del mosquito, los *esporozoítos* presentes en el torrente sanguíneo invaden a través del receptor de la trombospodina y la properdina del hepatocito.

TABLA 8-6 Algunas enfermedades humanas causadas por protozoos

Localización	Especies	Enfermedad
Luminal o epitelial	<i>E. histolytica</i>	Disentería amebiana, absceso hepático
	<i>Balantidium coli</i>	Colitis
	<i>Giardia lamblia</i>	Enfermedad diarreica, malabsorción
	<i>Isoospora belli</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp.	Enterocolitis crónica, malabsorción o ambas
	<i>T. vaginalis</i>	Uretritis, vaginitis
SNC	<i>Naegleria fowleri</i>	Meningoencefalitis
	<i>Acanthamoeba</i> spp.	Meningoencefalitis u oftalmítis
Sangre	<i>Plasmodium</i> spp.	Paludismo
	<i>Babesia microti</i> , <i>B. bovis</i>	Babesiosis
	<i>Trypanosoma</i> spp.	Enfermedad del sueño africana
Intracelular	<i>T. cruzi</i>	Enfermedad de Chagas
	<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar
	<i>Leishmania</i> spp.	Leishmaniosis cutánea y mucocutánea
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis

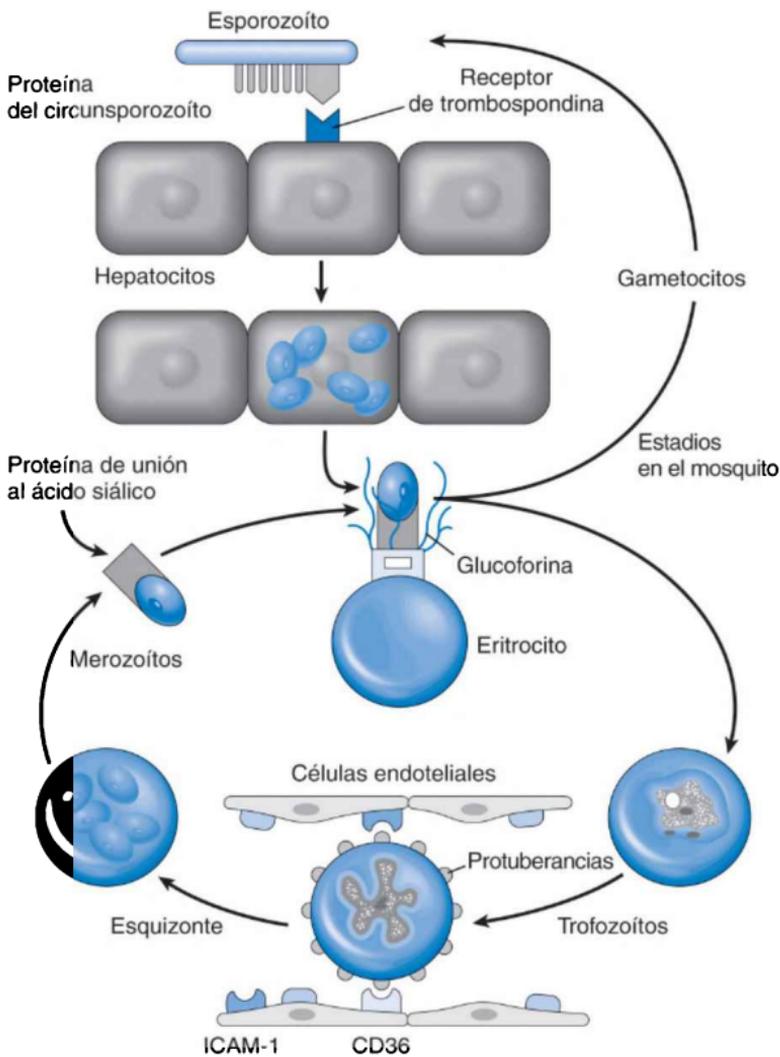


Figura 8-4 Ciclo vital de *P. falciparum*. Se ilustran las fases exoeritrocítica y eritrocítica. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1. (Basado en una ilustración por cortesía del Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, MA.)

- Los parásitos se multiplican rápidamente, lo que provoca la rotura del hepatocito y la liberación de *merozoítos* (asexuales, haploides).
- Los merozoítos se unen al ácido siálico de la glucoforina del eritrocito y se introducen en él.
- En los eritrocitos, los parásitos hidrolizan la hemoglobina para generar el pigmento *hemozoína* característico y desarrollarse.
- Los *trofozoítos* (masa única de cromatina) se dividen hasta formar *esquizontes* (múltiples masas de cromatina) que forman nuevos merozoítos.
- Los merozoítos liberados por la lisis de los eritrocitos causan otro ciclo de infección del eritrocito.
- Una pequeña fracción de los parásitos dentro de los eritrocitos evoluciona a formas sexuales (*gametocitos*) que infectan a los mosquitos cuando se alimentan.
- La mayor patogenicidad de *P. falciparum* radica en su capacidad de:
 - Infectar eritrocitos de cualquier edad; otras especies infectan solo a células nuevas o viejas.
 - Hacer que los eritrocitos infectados se agrupen o adhieran al endotelio de los vasos pequeños (a través de unas protuberancias situadas en la superficie de los eritrocitos que se unen a las células endoteliales)

- y obstruyan el vaso. La isquemia debida a tales oclusiones causa las manifestaciones del paludismo cerebral.
- Inducir concentraciones altas de citocinas como el TNF y el interferón γ (IFN- γ), que suprime la producción de eritrocitos, causa fiebre y estimula la producción de NO. Esto ocurre por medio de la liberación de proteínas ligadas a glucosilfosfatidilinositol (GPI) (incluidos antígenos de la superficie del merozoíto) de los eritrocitos infectados.
 - Usar la variación antigénica para modificar continuamente las proteínas de superficie.
- La resistencia a *Plasmodium* ocurre mediante:
 - Rasgos hereditarios del eritrocito (frecuentes en regiones del mundo donde el paludismo es endémico).
 - El rasgo drepanocítico (HbS), la hemoglobina C (HbC), la pérdida de genes de globina (α - o β -talasemia) y la carencia de glucosa-6-fosfatasa eritrocítica atenúan la gravedad del paludismo, y se reduce la proliferación de parásitos y fomenta la eliminación de eritrocitos por los macrófagos.
 - La falta de antígeno de grupo sanguíneo Duffy impide que *Plasmodium vivax* se una a los eritrocitos.
 - Repertorios de anticuerpos y linfocitos T que se desarrollan tras la infección crónica.

Babesiosis (p. 392)

La babesiosis se debe a protozoos análogos a los del paludismo transmitidos a partir de ratones de patas blancas a los seres humanos por garrapatas *Ixodes* o, raramente, por transfusión de sangre.

- *Babesia* causa fiebre y, por medio de la parasitación del eritrocito, anemia hemolítica.
- *Babesia* se parecen a los esquizontes del paludismo, pero carecen del pigmento hemozoína, son más pleomorfos y forman tétradas características.

Leishmaniosis (p. 393)

La leishmaniosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, las mucosas y las vísceras causada por especies de *Leishmania*, parásitos intracelulares obligados transmitidos por picaduras de flebótomos. En el ciclo vital hay dos formas:

- Los promastigotos, que se desarrollan y viven fuera de las células en el vector.
- Los amastigotos, que se multiplican dentro de las células en los macrófagos de los anfitriones mamíferos.
 - Cuando los insectos pican a los individuos infectados, ingieren macrófagos infectados; los amastigotos se diferencian en promastigotos en el tubo digestivo del insecto y migran a las glándulas salivales.
 - La picadura posterior a un segundo anfitrión libera los promastigotos; estos son fagocitados por los macrófagos y se transforman en amastigotos en los fagolisosomas que después proliferan.
- Las manifestaciones de la enfermedad varían con las especies y las respuestas del anfitrión. De este modo, el que un paciente presente una enfermedad cutánea, una enfermedad mucocutánea o una enfermedad visceral depende de qué microorganismo esté implicado; también hay diferentes microorganismos en el Nuevo Mundo y en el Viejo Mundo.
- Los factores de virulencia son los siguientes:
 - En los promastigotos, el *lipofosfoglucono* activa el complemento (lo que conduce al depósito de C3b en la superficie del parásito y aumenta la fagocitosis), pero también inhibe la acción del complemento (al impedir el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana).

- *gp63* en los promastigotos se une a la fibronectina para promover la adhesión del promastigoto a los macrófagos; también escinde el complemento y las enzimas lisosómicas antimicrobianas para frustrar su eliminación.
- Una bomba de protones en los amastigotos reduce la acidez del fagolisosoma del macrófago.
- Es necesaria la activación de los macrófagos por el IFN- γ para una defensa adecuada del anfitrión; los macrófagos activados matan a los parásitos a través de especies reactivas del oxígeno y NO.

Tripanosomiasis africana (p. 394)

La tripanosomiasis africana se debe a parásitos extracelulares transmitidos por las moscas tse-tsé.

- *Trypanosoma brucei rhodesiense* (este de África) es una infección aguda y virulenta, y *Trypanosoma brucei gambiense* (oeste de África) es crónica.
- La tripanosomiasis es una enfermedad que cursa con fiebre intermitente, linfadenopatía, disfunción encefálica progresiva (enfermedad del sueño), caquexia y muerte.
 - En la mosca, los parásitos se multiplican en el estómago y después en las glándulas salivales antes de convertirse en tripomastigotes, que no se dividen pero son infecciosos.
 - Se forma un chancro en la zona de la picadura del insecto; un gran número de parásitos está rodeado de un infiltrado inflamatorio denso, en gran medida mononuclear.
 - Los ganglios linfáticos y el bazo aumentan de tamaño como resultado de la hiperplasia y la infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos cargados de parásitos.
 - Cuando los parásitos rompen la barrera hematoencefálica, inducen una leptomeningitis y una panencefalitis desmielinizante.
- Entre los factores de virulencia está la variación antigénica de una glucoproteína de superficie (VSG) especificada por varios genes diferentes; como las respuestas de anticuerpos eliminan una población de microorganismos que expresan una VSG particular (lo que causa un pico febril), un número pequeño sufre un reordenamiento génico y produce una VSG nueva.

Enfermedad de Chagas (p. 395)

La enfermedad de Chagas se debe a *Trypanosoma cruzi*, un protozoo intracelular transmitido entre los animales (p. ej., gatos, perros, roedores) y los seres humanos por las «chinchas besuconas» (triatomas o reduvidos) que eliminan parásitos en las heces cuando pican. La enfermedad también es transmitida por ingestión de alimentos contaminados por insectos reduvidos o sus heces.

- *T. cruzi* requiere una exposición corta al ácido en los fagolisosomas que estimule el desarrollo del *amastigoto*; el microorganismo prolifera entonces en el citoplasma antes de desarrollar flagelos y romper la célula, para viajar en la sangre hasta infectar los músculos liso, esquelético y cardíaco.
- La enfermedad de Chagas aguda:
 - Generalmente es leve con daño cardíaco secundario a invasión directa e inflamación asociada.
 - Raramente es grave con parasitemia alta, fiebre y dilatación cardíaca progresiva con fracaso.
- La enfermedad de Chagas crónica se desarrolla en el 20% de los pacientes, con manifestaciones tardías hasta 5-15 años después:
 - Inflamación miocárdica, que causa miocardiopatía y arritmias.
 - Daño del plexo mientérico, que causa dilatación del colon y el esófago.

Metazoos (p. 396)

Los metazoos son microorganismos eucarióticos multicelulares que suelen contraerse por medio del consumo de carne poco cocinada, picaduras de insectos o invasión directa del anfitrión a través de la piel. Dependiendo del microorganismo, pueden alojarse finalmente en el intestino, la piel, el pulmón, el hígado, el músculo, los vasos sanguíneos o los linfáticos del anfitrión.

Strongiloidosis (p. 396)

Las larvas de *Strongyloides stercoralis* viven en el suelo.

- Las larvas penetran directamente en la piel de los seres humanos y viajan en la circulación a los pulmones. Desde allí migran hasta la tráquea y son deglutidos. Los gusanos hembra adultos producen huevos de forma asexual en la mucosa del intestino delgado; las larvas eliminadas contaminan el suelo hasta completar el ciclo.
- En los individuos inmunocompetentes puede haber diarrea y malabsorción; las larvas están en las criptas duodenales con un infiltrado subyacente rico en eosinófilos.
- En los sujetos inmunodeprimidos, las larvas que eclosionan en el intestino pueden invadir la mucosa colónica e reiniciar la infección. Este tipo de autoinfección descontrolada da lugar a cargas masivas de larvas con invasión generalizada (en ocasiones complicada con una septicemia causada por bacterias transportadas en el torrente sanguíneo por los parásitos).

Tenias (cestodos): cisticercosis e hidatidosis (p. 396)

La enfermedad se debe al desarrollo larvario después de la ingestión de los huevos; *Taenia solium* causa la *cisticercosis*, y *Echinococcus granulosus*, la *enfermedad hidatídica*.

- Las tenias tienen ciclos vitales complejos que exigen dos anfitriones: uno definitivo donde el gusano alcance la madurez sexual y otro intermedio.
- *T. solium* se transmite a los seres humanos de dos formas con distintos resultados:
 - Los quistes larvarios (cisticercos) ingeridos por el cerdo se adhieren a la pared intestinal, donde maduran y producen proglótides cargadas de huevos (segmentos) que pasan a las heces.
 - Si anfitriones intermedios (cerdos o seres humanos) ingieren huevos en los alimentos o el agua contaminados con las heces, las larvas que eclosionan atraviesan la pared intestinal y se diseminan hasta enquistarse en muchos órganos, incluido el encéfalo (lo que causa manifestaciones neurológicas graves).
- Los seres humanos son anfitriones accidentales de *E. granulosus* y *E. multilocularis*; normalmente pasan solo entre los anfitriones definitivos (perro o zorro) y los intermedios (ovejas y roedores).
 - La enfermedad hidatídica se debe a la ingestión de huevos de equinococo en alimentos contaminados con heces de perro o zorro.
 - Los huevos eclosionan en el duodeno e invaden el hígado, los pulmones o los huesos, donde forman quistes.
- *T. saginata* (vaca) y *Diphyllobothrium latum* (pescado) se adquieren comiendo carne poco cocinada; en los seres humanos, estos parásitos viven solo en el intestino y no forman cisticercos.

Triquinosis (p. 397)

Trichinella spiralis suele adquirirse por ingestión de larvas en carne de cerdo poco cocinada; los cerdos se infectan al comer carne contaminada.

- En el intestino, las larvas evolucionan a adultos que se aparean y producen nuevas larvas; estas se diseminan por vía hematógena y penetran en

las células musculares, por lo que provocan fiebre, mialgias, eosinofilia y edema periorbitario.

- Los microorganismos intracelulares aumentan notablemente de tamaño y se encapsulan; pueden persistir durante años y menoscabar la célula hasta convertirse en un «complejo célula nodriza-parásito» rodeado de un infiltrado rico en eosinófilos y un plexo vascular nuevo del anfitrión.
- *T. spiralis* estimula a los linfocitos T_{H2} , que activan a los eosinófilos y los mastocitos (típica respuesta inflamatoria contra los nematodos; v. capítulo 6) y aumentan la contractilidad intestinal para expulsar a los gusanos. Los microorganismos suelen morir después de varios años, dejando detrás cicatrices calcificadas características.

Esquistosomiasis (p. 398)

La esquistosomiasis se debe a *Schistosoma mansoni* (Latinoamérica, África y Oriente Medio), *Schistosoma haematobium* (África) y *Schistosoma japonicum* o *Schistosoma mekongi* (este de Asia); se transmiten a partir de los caracoles de agua dulce.

- Las larvas atraviesan la piel humana, migran a través de los vasos y se asientan en los sistemas venosos pélvico (*S. haematobium*) o portal (todos los demás).
- Las hembras producen huevos que pueden diseminarse y se eliminan en la orina o las heces. Son necesarias las proteasas producidas por los huevos y las respuestas inflamatorias del anfitrión para que los mismos atraviesen la mucosa (vesical o intestinal) y sean eliminados.
- La mayoría de las patologías asociadas a la esquistosomiasis son causadas por respuestas inflamatorias del anfitrión. La respuesta inmunitaria está dirigida contra los huevos; las respuestas tempranas están dominadas por T_{H1} , mientras que en las infecciones crónicas predominan las respuestas T_{H2} . La fibrosis hepática es una manifestación grave de la esquistosomiasis crónica, en la que los linfocitos T_{H2} y, alternativamente, los macrófagos activados, desempeñan una función esencial.
- Las dos poblaciones de linfocitos T contribuyen a la formación del granuloma (a menudo rico en eosinófilos) y la fibrosis; la esquistosomiasis urinaria se asocia también a carcinoma epidermoide vesical.

Filariasis linfática (p. 399)

La filariasis linfática se debe a dos nematodos: *Wuchereria bancrofti* (90% de los casos) y *Brugia malayi*; las larvas se contraen a partir de mosquitos infectados.

- Las larvas evolucionan a adultos en los conductos linfáticos; se aparean y liberan microfilarias que entran en el torrente sanguíneo y pueden infectar entonces a mosquitos secundarios.
- La lesión de los linfáticos está mediada por una inflamación de tipo T_{H1} , aunque también puede haber una inflamación T_{H2} ; las diferencias en las respuestas inmunitarias del anfitrión probablemente sean responsables de las diferentes manifestaciones de la filariasis:
 - Microfilaremia asintomática.
 - Linfadenitis recurrente.
 - Linfadenitis crónica con tumefacción de la extremidad en declive y del escroto (*elefantiasis*).
 - Eosinofilia pulmonar tropical.
- Los factores de virulencia son:
 - Las glucoproteínas antioxidantes protegen de la lesión por radicales de oxígeno.
 - Los homólogos a las cistatinas (inhibidores de cisteína proteasa) entorpecen la presentación del antígeno.
 - Las serpinas (inhibidores de serina proteasa) inhiben a las proteasas del neutrófilo.
 - Los homólogos al TGF- β se unen a receptores del TGF- β del anfitrión y reducen las respuestas inflamatorias.

- Bacterias *Wolbachia* similares a las rickettsias infectan a las filarias y son necesarias para el desarrollo y la reproducción del nematodo; pueden liberar además LPS y estimular la inflamación.

Oncocercosis (p. 400)

Onchocerca volvulus es un nematodo de tipo filaria transmitido por las moscas negras; causa la «ceguera de los ríos», la segunda causa más frecuente de ceguera en África subsahariana. Las consecuencias patológicas de la infección son mayoritariamente atribuibles a las respuestas inflamatorias del anfitrión.

- Los nematodos se aparean en la dermis del anfitrión, rodeados de células inflamatorias del mismo o de células que producen un nódulo subcutáneo (*oncocercoma*).
- Los gusanos hembra liberan un gran número de microfilarias, que se acumulan en la piel y las cámaras oculares, lo que provoca una dermatitis pruriginosa y ceguera.
- El tratamiento abarca doxiciclina para matar a la bacteria *Wolbachia* simbiótica que vive dentro de *O. volvulus* y es necesaria para la fertilidad del gusano.

Enfermedades infecciosas emergentes (p. 400)

La lista de microorganismos causantes de enfermedad está en permanente expansión (tabla 8-7).

- Algunos se han descubierto recientemente, ante la dificultad de su cultivo (p. ej., gastritis por *Helicobacter*, hepatitis B y C, neumonía por *Legionella*).
- Otros son comparativamente nuevos para la especie humana (p. ej., VIH [causante del sida], *B. burgdorferi* [causante de la enfermedad de

TABLA 8-7 Algunos agentes infecciosos identificados recientemente y sus manifestaciones clínicas

Fecha de identificación	Agente infeccioso	Manifestaciones
1977	Virus del Ébola Virus Hantaan <i>L. pneumophila</i> <i>C. jejuni</i>	Fiebre hemorrágica epidémica del Ébola Fiebre hemorrágica con síndrome renal Legionelosis Enteritis
1980	HTLV-1	Linfoma o leucemia de linfocitos T, mielopatía asociada al HTLV
1981	<i>S. aureus</i>	Síndrome del shock tóxico
1982	<i>E. coli</i> O157:H7 <i>B. burgdorferi</i>	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico Enfermedad de Lyme
1983	VIH <i>H. pylori</i>	Sida Úlceras gástricas
1988	Hepatitis E	Hepatitis de transmisión entérica
1989	Hepatitis C	Hepatitis C
1992	<i>V. cholerae</i> O139 <i>Bartonella henselae</i>	Nueva cepa de cólera epidémico Enfermedad por arañazo de gato
1995	VHSK (VHH-8)	Sarcoma de Kaposi en sida
1999	Virus del Nilo occidental	Fiebre del Nilo occidental, enfermedad neuroinvasiva
2003	Coronavirus del SRAG	Síndrome respiratorio agudo grave

Lyme] y coronavirus [causantes del síndrome respiratorio agudo grave, SRAG]).

- Algunos han incrementado su incidencia por inmunodepresión terapéutica o inducida por sida (p. ej., CMV, VHSK, *M. avium-intracellulare*, *Pneumocystis jiroveci* y *Cryptosporidium parvum*).
- En ocasiones se trata de microorganismos bien identificados en una región, pero que solo en época reciente han afectado a una nueva población o una nueva área geográfica (p. ej., virus del Nilo occidental).
- La demografía y el comportamiento humanos son importantes en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas. Así, la reforestación en el este de EE. UU. determinó expansión de los vectores animales (ratones y ciervos) de la enfermedad de Lyme. La resistencia a los antibióticos ha precipitado la aparición de microorganismos de creciente virulencia (p. ej., estafilococos resistentes a meticilina). Las poblaciones densas de animales de cría (pollos y cerdos) ha determinado el desarrollo de rasgos singulares en patógenos comunes (p. ej., gripe H1N1) o el salto de barrera entre especies (p. ej., coronavirus causante del SRAG).

Bioterrorismo (p. 401)

En esta categoría se encuadran los microorganismos de mayor riesgo por su eficaz transmisión de enfermedades, su significativa morbimortalidad, su relativa facilidad de producción y distribución, la dificultad para defenderse contra ellos o la capacidad de generar alarma y temor en la población.

- Los agentes de clase A son los de mayor riesgo. Se diseminan y/o transmiten con facilidad de persona a persona y pueden provocar alta mortalidad y gran alarma social. Entre ellos se cuenta el virus de la viruela.
- Los agentes de clase B son relativamente fáciles de diseminar (por alimentos o agua), pero producen escasa morbimortalidad. Entre ellos están *Brucella*, *Vibrio cholerae* y toxinas de ricina.
- Los de clase C comprenden patógenos emergentes que se pueden manipular para diseminarlos en masa, con alta morbimortalidad. El hantavirus y el virus Nipah forman parte de ella.

Enfermedades ambientales y nutricionales

Las *enfermedades ambientales* son trastornos causados por la exposición a sustancias químicas o elementos físicos en el ambiente, el lugar de trabajo o el entorno personal (p. ej., dieta, fármacos, alcohol y tabaco), incluidas las enfermedades de origen nutricional (nutrición excesiva o insuficiente). Las exposiciones pueden ser agudas o representar un contacto crónico con cantidades bajas de contaminantes. En el mundo, dos millones de personas mueren anualmente por accidentes de trabajo o enfermedades laborales; la malnutrición afecta a una de cada siete personas del mundo, con desproporcionada mayoría en niños, lo que supone más del 50% del total de la mortalidad infantil.

Efectos ambientales sobre la carga de enfermedad global (p. 404)

Los datos de salud global se comunican usando la escala DALY (*disability-adjusted life year*, «año de vida ajustado según discapacidad»), que combina los años perdidos por la mortalidad prematura y los años vividos con enfermedad y discapacidad. Mediante esta medida, la carga de enfermedad impuesta por causas ambientales (incluidas enfermedades infecciosas y nutricionales) muestra varias tendencias, registradas en el intervalo comprendido entre 1990 y 2010:

- La mortalidad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) e infecciones asociadas registraron un máximo en 2006.
- Desde 1990 se han producido aumentos de casi el 40% en las enfermedades no transmisibles (p. ej., cáncer, diabetes y patologías cardiovasculares) y de casi el 10% en muertes por lesiones, en ambos casos debido en parte al envejecimiento de la población mundial (media de edad de 26,1 a 29,5 años).
- La esperanza de vida global *libre de enfermedad* ha aumentado de 54,4 a 58,3 años para hombres y de 57,8 a 61,8 años para mujeres.
- La desnutrición es la causa global principal de pérdida de la salud; un tercio de la carga de la enfermedad en los países en vías de desarrollo se relaciona con la nutrición.
- Las enfermedades coronarias y cerebrovasculares son las principales causas de muerte en los países desarrollados; los principales factores de riesgo son la obesidad, el tabaco y el colesterol alto.
- Las infecciones constituyen una carga para la salud global significativa; 5 de las 10 principales causas de muerte en los países en vías de desarrollo son enfermedades infecciosas y la mayor parte de la mortalidad en los niños se relaciona con la infección. En el período posnatal, el 50% del total de muertes antes de 5 años es atribuible a neumonía, enfermedades diarreicas y paludismo.
 - La malnutrición aumenta el riesgo de infección.
 - Las cepas resistentes a fármacos (debido al uso clínico y agrícola de antibióticos) son el grupo más importante de microorganismos patógenos.
 - Las enfermedades transmitidas por vectores constituyen casi un tercio de las infecciones nuevas y en muchos casos pueden ligarse a cambios ambientales, incluido el calentamiento global.

Efectos del cambio climático sobre la salud (p. 405)

Los principales gases de efecto invernadero (vapor de agua, dióxido de carbono, metano y ozono) atrapan la energía terrestre que debería radiar al espacio y han provocado una continua aceleración de la elevación de las temperaturas en los últimos 50 años. El principal responsable de este calentamiento es el dióxido de carbono, cuyo nivel en 2012 (391 ppm) fue superior a cualquier otro en 650.000 años. Tal elevación es atribuible al consumo de combustibles fósiles y la menor fijación de carbono asociada a la deforestación. Dependiendo del modelo, se ha predicho que las temperaturas globales aumentarán de 2 a 5 °C en 2100. Mientras que el resultado dependerá del tiempo y de la extensión del cambio, así como de la capacidad de los seres humanos de mitigar tales cambios, el calentamiento global influirá inevitablemente en las enfermedades humanas:

- Las enfermedades cardiovasculares y respiratorias se amplificarán gracias a las ondas de calor y la contaminación del aire.
- Las epidemias de gastroenteritis e infecciones se verán afectadas por la contaminación del agua y de los alimentos tras inundaciones y otras catástrofes ambientales.
- Se espera que aumenten las enfermedades infecciosas transmitidas por vectores a medida que se altere el número y la distribución geográfica de los vectores.
- La malnutrición aumentará a medida que la productividad de las cosechas disminuya.
- La fusión de los hielos polares elevará el nivel del mar en más de 5 m, desplazando a más del 10% de la población mundial que habita en zonas litorales, con el consiguiente incremento de guerras, pobreza e inestabilidad política, fuentes de malnutrición, enfermedades infecciosas y muerte.

Toxicidad de los agentes químicos y físicos (p. 406)

La toxicología estudia la distribución, los efectos y los mecanismos de acción de los agentes tóxicos. Los xenobióticos son elementos exógenos presentes en el ambiente que pueden inhalarse, ingerirse o absorberse directamente. Se liberan al año 2.000 millones de kilogramos de sustancias químicas tóxicas, incluidos 36 millones de kilogramos de sustancias cancerígenas conocidas en EE. UU. Además, de los cerca de 100.000 agentes químicos de uso comercial en EE. UU., se han estudiado formalmente los efectos adversos sobre la salud de muy pocos de ellos.

- La toxicidad depende de las propiedades estructurales de un compuesto, así como de la dosis administrada. Las dosis bajas de una sustancia dada pueden tolerarse bien *o ser incluso terapéuticas*, mientras que cantidades mayores son tóxicas.
- Los compuestos tóxicos pueden actuar en la zona de entrada en el cuerpo o en otros tejidos después de su transporte por el torrente sanguíneo.
- Un compuesto lipófilo (liposoluble) disfrutará de un mayor transporte en la sangre al asociarse a lipoproteínas y atravesará las membranas plasmáticas con mayor facilidad.
- Los compuestos pueden excretarse en la orina, las heces o el aire espirado, o acumularse en el hueso, la grasa, el encéfalo u otros tejidos.
- Algunos agentes actúan directamente y pueden hacerse menos tóxicos (o excretarse con mayor facilidad) gracias a una acción metabólica; otros pueden hacerse tóxicos solo después de su metabolismo.
- Las enzimas que metabolizan los fármacos se dividen en dos grupos generales:
 - Fase I:
 - Hidrólisis, oxidación o reducción.
 - El catalizador más importante es el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP-450), que constituye una gran familia de enzimas del retículo enzimático que contienen hemo.

- La variación en la actividad enzimática de CYP puede deberse a polimorfismos genéticos o a compuestos secundarios que aumentan o reducen la expresión de CYP; el tabaco y el alcohol pueden potenciar la expresión, mientras que la malnutrición puede disminuirla.
- La actividad enzimática también libera radicales libres derivados del oxígeno.
- Fase II:
 - Glucuronidación, sulfatación, metilación y conjugación.
 - Generalmente aumentan la hidrosolubilidad, y de ahí su excreción.

Contaminación ambiental (p. 407)

Contaminación del aire (p. 407)

La contaminación del aire es una importante causa de morbimortalidad a nivel global, particularmente en afectados por enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente.

Contaminación del aire externo (p. 407)

El pulmón es el principal órgano afectado, aunque pueden afectarse otros tejidos por contaminantes del aire externo, como monóxido de carbono (CO) y plomo. En el pulmón son frecuentes procesos como inflamación, aumento de la reactividad de las vías respiratorias, menor aclaramiento mucociliar e incremento de las infecciones.

- El *ozono* se forma a partir de la interacción del oxígeno con la radiación ultravioleta (UV). El ozono estratosférico es fundamental para absorber la radiación solar UV, pero su degradación por el uso de gases clorofluorocarbonados aumenta el riesgo de cáncer de piel. Sin embargo, el ozono en la región inferior de la atmósfera es un componente importante de la llamada *niebla tóxica*, que también contiene óxidos de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles debido a emisiones industriales y gases de vehículos a motor.

La toxicidad del ozono se produce por la generación de radicales libres, ya que estos dañan el epitelio alveolar e inducen la liberación de mediadores inflamatorios. El resultado es la tos (hiperreactividad de la vía superior), las molestias torácicas y la inflamación pulmonar; las consecuencias son más acentuadas en los pacientes con asma o enfisema.

- El *dióxido de azufre* se produce por la combustión del carbón y del petróleo, el fundido del cobre y la fabricación del papel. Se convierte en ácido sulfúrico y trióxido de azufre, lo que causa quemaduras, disnea e hiperreactividad de la vía respiratoria.
- La *materia en forma particulada* (hollín) la emiten la combustión del carbón, del petróleo y del gasóleo; el depósito y la eliminación de las partículas inhaladas dependen de su tamaño y forma, y las partículas $< 10 \mu\text{m}$ son las más perjudiciales (las de mayor tamaño suelen quedar atrapadas en el moco nasal o en los mecanismos de limpieza mucociliares de la vía respiratoria superior). Los efectos tóxicos se atribuyen a su captación por el macrófago y el neutrófilo, con la producción posterior de mediadores inflamatorios.
- El *CO* es un gas incoloro, inodoro, insípido y no irritante producido por la oxidación incompleta de materiales carbonados (motores de combustión interna, quema de madera, cigarrillos, etc.). La exposición ambiental a cantidades bajas puede contribuir a alterar la función respiratoria, y la intoxicación crónica en espacios cerrados (túneles, peajes de carreteras, garajes situados en sótanos) causar lesiones graves. La mortalidad aguda se produce a través de una depresión del sistema nervioso central (SNC) y una hipoxia sistémica (el CO tiene 200 veces mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno). La intoxicación aguda se caracteriza por un color rojo cereza de la víctima debido a concentraciones altas de carboxihemoglobina.

Contaminación del aire interno (p. 409)

Las concentraciones de contaminantes del aire interno han aumentado debido a la mejora del aislamiento y al menor número de fugas de aire en las casas, unido al mayor uso del aire acondicionado en lugar de la ventilación con las ventanas abiertas. El humo del tabaco, el CO, el dióxido de nitrógeno y los hidrocarburos policíclicos aromáticos generados al cocinar son algunos de estos contaminantes, pero los principales son:

- El *humo de la madera* es una mezcla compleja de partículas y otros componentes tóxicos (p. ej., hidrocarburos policíclicos); son directamente irritantes, pueden aumentar la incidencia de infecciones respiratorias y pueden ser cancerígenos.
- Los *bioaerosoles* son los aerosoles bacterianos responsables de la neumonía por *Legionella* y los alérgenos procedentes de epitelios de mascotas, ácaros domésticos y hongos.
- El *radón* es un gas radiactivo formado como un producto de la desintegración del uranio que se encuentra de forma natural en el suelo. Las concentraciones bajas de radón en algunos hogares pueden aumentar el riesgo de cáncer en los fumadores.
- El *formaldehído* es una sustancia química soluble y volátil usada en la fabricación de muchos productos de consumo; puede causar irritación aguda en los ojos y en la vía respiratoria superior, y se clasifica como cancerígeno.

Los metales como contaminantes medioambientales (p. 410)**Plomo** (p. 410)

El *plomo* está presente de diversas formas en el entorno:

- En el aire, en asociación a pinturas en aerosol, fundiciones y combustión de gasolina.
- En suelos y polvo doméstico contaminados con residuos de pintura con plomo.
- En la red de abastecimiento de aguas, por uso de tuberías de plomo.

La inhalación es la principal vía de exposición ocupacional, pero el plomo también puede ser ingerido. Los lactantes y niños son particularmente vulnerables, por su mayor absorción digestiva y porque su barrera hematoencefálica es más permeable. El plomo se une a los grupos sulfhidrilo de las proteínas y compite con los iones de calcio en distintas vías metabólicas, y el 80-85% del plomo absorbido se acumula en huesos y dientes. La toxicidad por plomo se debe a:

- Efecto neurotóxico debido a una alteración de la homeostasis del calcio que interrumpe la liberación de neurotransmisores. En los niños, esto suele manifestarse en forma de un trastorno psicomotor; en los adultos es más frecuente una neuropatía periférica desmielinizante.
- Inhibición de las enzimas implicadas en la síntesis del hemo (ácido δ -aminolevulínico deshidratasa) y la incorporación del hierro (ferroquelatasa), lo que conduce a una anemia microcítica e hipocrómica (los eritrocitos muestran un punteado basófilo característico).
- Alteración de la reestructuración del cartílago en las epífisis (esto lleva a unas «líneas de plomo» radiodensas características) y a una inhibición de la consolidación ósea.
- Cambios digestivos, incluidos el dolor abdominal y la anorexia («cólico» del plomo).

Mercurio (p. 412)

La exposición a *mercurio* se produce principalmente por:

- Pescado contaminado con metilmercurio que concentra el mercurio ambiental millones de veces.
- Vapores de mercurio liberados por el mercurio metálico de las amalgamas dentales que lo contienen.

- Mercurio empleado en la minería del oro, que contamina las aguas de escorrentía.

La toxicidad del mercurio se relaciona con su afinidad por los grupos sulfhidrilo celulares. El epitelio tubular renal es especialmente sensible, y la alta liposolubilidad del metilmercurio favorece su acumulación en el SNC, sobre todo en encéfalos en desarrollo; la exposición intrauterina puede provocar parálisis cerebral, sordera, ceguera y retraso mental.

Arsénico (p. 412)

El *arsénico* se encuentra de forma natural en el suelo y el agua, y se usa en herbicidas y como conservante de la madera. Las formas trivalentes son las más tóxicas (p. ej., trióxido de arsénico y arsenito de sodio). Su ingestión lleva a secuelas digestivas, cardiovasculares y neurológicas al inhibir la fosforilación oxidativa mitocondrial. La exposición crónica a cantidades bajas aumenta el riesgo de cáncer de piel y de pulmón.

Cadmio (p. 413)

El *cadmio* es un contaminante ambiental que genera la minería, la galvanización y la producción y eliminación inadecuadas de baterías de níquel-cadmio. La ingestión de alimentos contaminados (tras captación por vegetales cultivados en suelos contaminados) es la vía más común de exposición humana. La toxicidad sucede a la importación celular a través de transportadores de cinc ZIP8; la lesión epitelial alveolar produce enfermedad pulmonar obstructiva y la afectación tubular renal provoca nefropatía terminal; las anomalías esqueléticas pueden relacionarse con la pérdida de calcio. El mayor riesgo de cáncer de pulmón puede deberse a una lesión del ADN inducida por especies reactivas del oxígeno.

Riesgos profesionales para la salud: exposición industrial y agrícola (p. 413)

Más de 10 millones de lesiones y 65.000 muertes al año en EE. UU. se deben a enfermedades o accidentes relacionados con el trabajo. Las exposiciones laborales contribuyen a enfermedades que pueden ir desde la irritación respiratoria leve hasta el cáncer de pulmón y la leucemia; pueden afectarse todos los sistemas orgánicos (tabla 9-1).

- Los *disolventes orgánicos*, como el cloroformo y el tetracloruro de carbono, son ampliamente usados como disolventes industriales y limpiadores. Estos compuestos se absorben con facilidad a través de los pulmones, de la piel y del tubo digestivo. Además de la depresión aguda del SNC, pueden causar efectos tóxicos en el hígado y el riñón. Los *hidrocarburos aromáticos*, como el benceno, son metabolizados por CYP2E1 en metabolitos tóxicos que interrumpen la hematopoyesis medular, lo que conduce a una aplasia dosis-dependiente y a un mayor riesgo de leucemia mieloide aguda.
- Los *hidrocarburos policíclicos* se producen durante la combustión de derivados del petróleo y en las fundiciones de acero. Se trata de potentes cancerígenos, y la exposición laboral se asocia a un mayor riesgo de cáncer de pulmón y vejiga.
- Los *organoclorados* son compuestos lipófilos sintéticos que se degradan mal; entre ellos se encuentran pesticidas como el *diclorodifeniltricloroetano (DDT)* y otras sustancias diferentes como los *bifenilos policlorados (BPC)* y la dioxina. La mayoría afectan al sistema endocrino con efectos antiestrogénicos y antiandrogénicos.
 - Las dioxinas y los BPC también pueden causar una foliculitis o dermatosis llamada *cloracné*, así como alteraciones hepáticas y en el SNC; activan CYP y, de este modo, pueden alterar el metabolismo de los fármacos.
- La *inhalación de polvo mineral* (carbón, sílice, amianto, berilio) puede causar *neumoconiosis* fibrosantes difusas crónicas no neoplásicas (v. capítulo 15).

TABLA 9-1 Enfermedades humanas asociadas con exposiciones ocupacionales

Órgano/sistema	Efecto	Tóxico
Sistema cardiovascular	Cardiopatía	CO, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Sistema respiratorio	Cáncer nasal	Alcohol isopropilo, polvo de madera
	Cáncer pulmonar	Radón, amianto, bis(clorometil)éter, sílice, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Polvo de cereales, polvo de carbón, cadmio
	Hipersensibilidad	Berilio, isocianatos
	Irritación	Amoníaco, óxidos de azufre, formaldehído
	Fibrosis	Sílice, amianto, cobalto
Sistema nervioso	Neuropatías periféricas	Disolventes, acrilamida, cloruro de metilo, mercurio, plomo, arsénico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio
	Depresión del SNC	Alcoholes, cetonas, aldehídos, disolventes
	Cataratas	Radiación UV
Sistema urinario	Toxicidad	Mercurio, plomo, éteres de glicol, disolventes
	Cáncer vesical	Naftilamina, 4-aminobifenilo, bencidina, productos del caucho
Sistema reproductor	Infertilidad masculina	Plomo, plastificantes de ftalato
	Infertilidad femenina	Cadmio, plomo
	Teratogenia	Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno, radón, uranio
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiformes	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas
	Cáncer	Radiación UV
Tubo digestivo	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

Datos tomados de Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M, Shin C, Landrigan PJ: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. *Arch Intern Med* 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, ed 2, Boston, MA: Little, Brown, 1992, p 1275; Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*, Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997, p 229.

- Los monómeros de *cloruro de vinilo* usados para producir resinas de cloruro de polivinilo se asocian a angiosarcoma de hígado.
- El *bisfenol A (BPA)*, empleado con profusión en síntesis de policarbonatos para envases de alimentos y agua embotellada, produce interrupción endocrina.

Efectos del tabaco (p. 414)

El consumo de cigarrillos es responsable de más de 400.000 muertes anuales en EE. UU. y de 4 millones de muertes en todo el mundo; el cáncer de pulmón (un tercio del total) y las enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas son responsables de la mayor parte de la mortalidad. De hecho, el tabaco es la causa exógena más frecuente de neoplasias humanas malignas, responsable del 90% de los cánceres de pulmón. A los 5 años del abandono del hábito tabáquico, la mortalidad global, y más específicamente el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, se

reduce mucho. El riesgo de cáncer de pulmón disminuye un 21% al cabo de 5 años, pero el exceso de riesgo persiste durante 30 años.

- El tabaco contiene unas 2.000-4.000 sustancias, de las que se sabe que más de 60 son cancerígenas.
- La nicotina es un alcaloide adictivo que se encuentra de forma natural en las hojas del tabaco; su unión a receptores del SNC libera catecolaminas, que aumentan la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad cardíaca.

Tabaquismo y cáncer de pulmón (p. 415)

Los hidrocarburos policíclicos, el benzopireno y las nitrosaminas del humo de los cigarrillos son potentes cancerígenos, especialmente después de la modificación ejercida por CYP. El riesgo de cáncer se relaciona con la dosis (cuantos más cigarrillos se consumen, mayor es el riesgo) y el tabaco actúa de forma sinérgica con otras sustancias cancerígenas en la producción del carcinoma de pulmón (p. ej., exposición al amianto o a la radiación). Además del cáncer de pulmón, el tabaquismo contribuye al desarrollo del cáncer de la cavidad oral, de esófago, de páncreas y de vejiga; el tabaco (fumado, mascado, etc.) interacciona con el alcohol y potencia el cáncer laríngeo.

Tabaquismo y otras enfermedades (p. 416)

El formaldehído, el fenol y los óxidos de nitrógeno del humo de los cigarrillos son directamente irritantes, lo que induce inflamación traqueobronquial y aumenta la producción de moco (*bronquitis*); el reclutamiento de leucocitos lleva a una mayor producción de elastasa, con el consiguiente *enfisema*.

- El tabaco está muy ligado al desarrollo de la aterosclerosis e infarto de miocardio; participan el aumento de la agregación plaquetaria, la disfunción endotelial y la hipoxia miocárdica.
- El tabaquismo materno causa hipoxia fetal con retraso del crecimiento intrauterino y aumenta el riesgo de abortos espontáneos y nacimientos prematuros.
- El *tabaquismo pasivo* (*humo ambiental*) también aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio; el riesgo relativo de cáncer de pulmón en no fumadores expuestos al humo del tabaco es 1,3 veces mayor que en sujetos no expuestos al humo ambiental. La inhalación pasiva de humo en no fumadores se mide a través del valor sérico de *cotina*, metabolito de la nicotina.

Efectos del alcohol (p. 417)

- Hay 10 millones de alcohólicos en EE. UU. Unas 100.000 muertes son atribuibles al consumo de alcohol cada año, la mayoría de las cuales se deben a la conducción bajo los efectos del alcohol o a homicidios y suicidios relacionados con el alcohol; el 15% de las muertes relacionadas con el alcohol se deben a cirrosis. A escala mundial, el alcohol causa el 3,2% de las muertes al año.
- La concentración de alcohol en la sangre de 80 mg/dl es la definición legal de conducción ebria en la mayoría de los estados de EE. UU.; la somnolencia suele aparecer a los 200 mg/dl, el estupor, a los 300 mg/dl, y el coma (con posible parada respiratoria), a concentraciones mayores. Los efectos del alcohol varían dependiendo de la edad, del sexo y de la grasa corporal; para un *individuo medio*, los 80 mg/dl se acumulan después de beber 1 l de cerveza, 500 ml de vino o 100-150 ml de licores destilados de 80°. Los alcohólicos crónicos pueden tolerar volúmenes mayores debido a la inducción del CYP hepático.
- Después del consumo, el alcohol se absorbe inalterado en el estómago y el intestino delgado; menos del 10% se excreta sin cambios en la orina, el sudor y el aliento.

- El etanol se metaboliza en acetaldehído en los hepatocitos sobre todo por medio de la alcohol deshidrogenasa (ADH) citosólica; ante concentraciones de alcohol mayores en la sangre, participa, además, el sistema microsómico de oxidación del etanol (MEOS), mientras que la catalasa hepática metaboliza menos del 5%. La acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) convierte entonces el acetaldehído en acetato, que puede ser utilizado por las vías metabólicas mitocondriales normales (fig. 9-1).
- La inducción de CYP (especialmente CYP2E1) por el alcohol acelera el metabolismo de otros fármacos por el MEOS. Sin embargo, cuando el alcohol está presente en concentraciones altas, compite por el complejo enzimático y puede retrasarse el metabolismo de los otros compuestos.
- El metabolismo del etanol es directamente responsable de la mayor parte de sus efectos tóxicos y crónicos:
 - El acetaldehído es responsable de gran parte de los efectos tóxicos agudos del alcohol y del desarrollo de cánceres de la cavidad oral. Las isoformas de la ADH y la ALDH influyen en las intensidades relativas de generación de metabolitos. Alrededor de la mitad de los asiáticos tienen una actividad baja de ALDH debido a una copia de una enzima ALDH inactiva; los homocigóticos no pueden oxidar el acetaldehído en absoluto, y el consumo de alcohol se acompaña de náuseas, enrojecimiento, taquicardia e hiperventilación.
 - La oxidación de alcohol por la ADH reduce el dinucleótido nicotinamida adenina (NAD) o NADH; dado que el NAD es necesario para la oxidación de ácidos grasos y para convertir el ácido láctico en piruvato, el consumo de alcohol lleva a la acumulación de grasa en el hígado.
 - La oxidación del alcohol por la CYP2E1 lleva a la formación de especies reactivas del oxígeno que pueden dañar el hígado por peroxidación de la membrana; en el tubo digestivo, el alcohol también induce la liberación de endotoxina a partir de la flora intestinal, con la consiguiente producción de citocinas inflamatorias.

Los efectos adversos del alcohol se deben a:

- La *lesión aguda provocada por el alcohol*, que comprende la esteatosis hepática (cambio graso), la gastritis y las úlceras, y la depresión de la actividad del SNC.
- El *alcoholismo crónico*, que afecta a casi todos los órganos, con una morbilidad y mortalidad sustanciales:
 - *Hígado*: el hígado es el principal órgano afectado; junto con el cambio graso, pueden producirse una *hepatitis alcohólica* y una *cirrosis* (v. capítulo 18). Esta última se asocia a hipertensión portal y a un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.
 - *Tubo digestivo*: puede producirse una hemorragia masiva debido a una gastritis aguda y a úlceras, o bien como consecuencia de varices esofágicas por la hipertensión portal.
 - *Sistema nervioso*: el déficit de tiamina (debido a malnutrición) es frecuente en los alcohólicos crónicos; causa neuropatías periféricas y el *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (v. capítulo 28), así como atrofia cerebral, degeneración cerebelosa y neuropatía óptica.
 - *Sistema cardiovascular*: el alcoholismo crónico puede provocar una miocardiopatía dilatada y se acompaña de una mayor incidencia de hipertensión. La lesión hepática debida al consumo excesivo de alcohol reduce la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta el riesgo cardiovascular.
 - *Páncreas*: el consumo de alcohol aumenta el riesgo de pancreatitis aguda y crónica (v. capítulo 19).
 - *Síndrome alcohólico fetal*: se caracteriza por defectos en el crecimiento y el desarrollo, entre los que se encuentran la microcefalia, la afectación de la forma de la cara y las malformaciones del encéfalo, del sistema cardiovascular y del sistema genitourinario. Su consumo durante el primer trimestre es el más perjudicial, si bien la cantidad mínima consumida es difícil de establecer; hay un consumo frecuente o puntual acentuado de

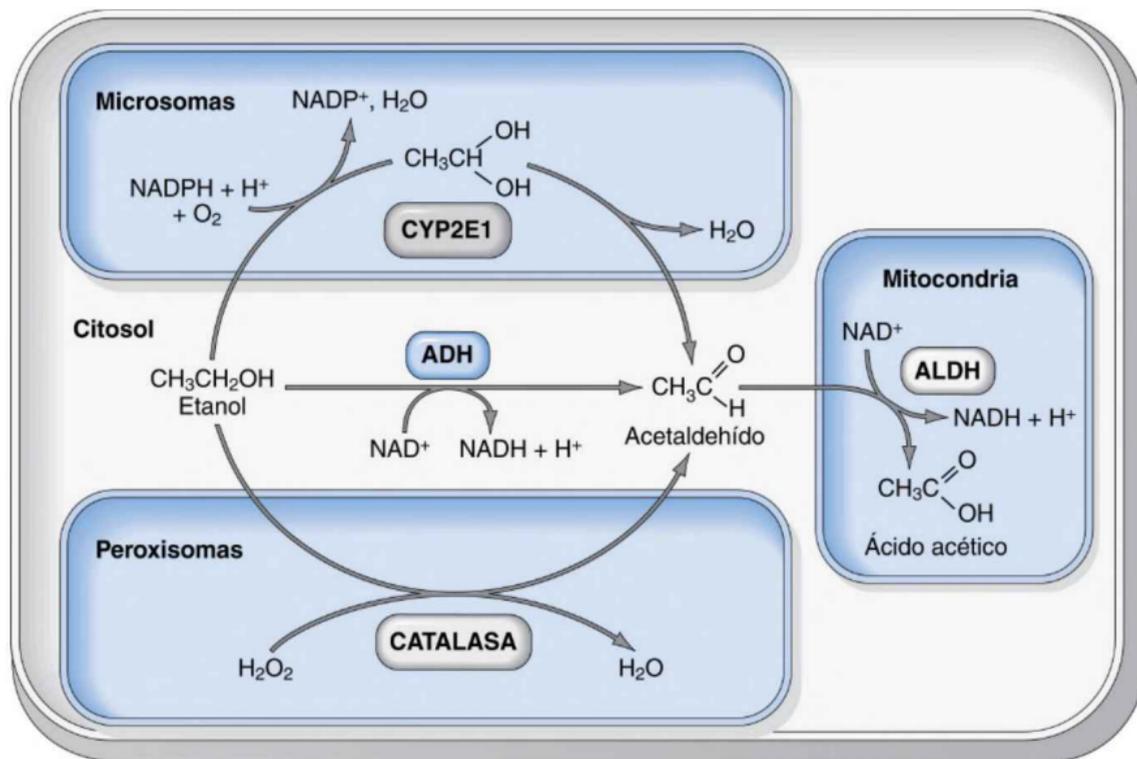


Figura 9-1 Metabolismo del etanol: oxidación de etanol a acetaldehído por tres vías diferentes y generación de ácido acético. Se observa que la oxidación por ADH tiene lugar en el citosol; el sistema del citocromo P-450 y su isoforma CYP2E1 se localizan en el retículo endoplásmico (microsomas) y la catalasa se halla en los peroxisomas. La oxidación del acetaldehído por ALDH sucede en las mitocondrias. La oxidación por ADH es la vía más importante; la catalasa solo interviene en un 5% del metabolismo del etanol. La oxidación por CYP también genera especies reactivas del oxígeno (no se muestra). (Tomado de Parkinson A: *Biotransformation of xenobiotics*. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, p 133.)

alcohol en el 6% de las mujeres embarazadas y el síndrome alcohólico fetal afecta al 0,1-0,5% de los niños nacidos en EE. UU.

- *Etanol y cáncer*: el consumo de alcohol se asocia a una mayor incidencia de cáncer de la cavidad oral, de faringe, de esófago, de hígado y, posiblemente, de mama. El metabolito acetaldehído puede actuar como promotor del tumor.

Posibles efectos beneficiosos del alcohol:

- *Sistema cardiovascular*: con moderación, el consumo de alcohol puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares al aumentar el nivel de HDL y reducir la agregación plaquetaria.

Lesiones por fármacos terapéuticos y drogas de abuso (p. 419)

Lesiones por fármacos terapéuticos (reacciones farmacológicas adversas) (p. 419)

Las reacciones adversas se refieren a los efectos no deseados de los fármacos administrados en contextos terapéuticos tradicionales (tabla 9-2). Las reacciones farmacológicas adversas son frecuentes; se ha calculado que afectan al 10% de los pacientes hospitalizados, y suponen 140.000 muertes anuales. Los siguientes tratamientos son causas frecuentes.

Anticoagulantes (p. 420)

La *warfarina* (antagonista de la vitamina K) y el *dabigatrán* (inhibidor de la trombina) son los fármacos más frecuentemente asociados a reacciones adversas; las principales complicaciones son la trombosis, con concentraciones subterapéuticas, y la hemorragia, que se produce incluso con dosis apropiadas.

Tratamiento hormonal de la menopausia (p. 421)

Aunque el *tratamiento hormonal de la menopausia (THM)* alivia los síntomas de la menopausia (p. ej., sofocos) y reduce la incidencia de fracturas (probablemente al reducir la osteoporosis), el tratamiento prolongado aumenta el riesgo de cáncer de mama y tromboembolia. En mujeres menores de 60 años, el THM protege frente a la aterosclerosis y la enfermedad coronaria; en mujeres mayores no hay ningún beneficio sobre el riesgo cardiovascular.

Anticonceptivos orales (p. 421)

Los *anticonceptivos orales (ACO)* suelen contener un estradiol sintético y cantidades variables de un progestágeno o pueden contener solo un progestágeno, lo que evita la ovulación o la implantación. El contenido bajo de estrógenos se asocia a menos efectos adversos; estos dependen, por tanto, de la dosis y de la modalidad de administración, y los preparados de ACO más habituales tienen los siguientes perfiles de riesgo:

- *Cáncer*: los ACO no aumentan el riesgo de cáncer de mama y son protectores frente a los cánceres ovárico y endometrial. El riesgo de cáncer cervical puede elevarse en mujeres infectadas por el virus del papiloma humano.
- *Tromboembolia*: el consumo de ACO aumenta 3-6 veces el riesgo de trombosis venosa y tromboembolia pulmonar, probablemente por una mayor síntesis hepática de factores de coagulación. El riesgo crece aún más en portadoras de mutaciones del factor V o la protrombina. Es importante recordar que el riesgo de tromboembolia asociado a ACO es 2-6 veces *menor* que el asociado a embarazo.
- *Enfermedad cardiovascular*: los ACO no aumentan el riesgo de infarto de miocardio en no fumadoras, aunque aproximadamente lo duplican en fumadoras mayores de 35 años.

TABLA 9-2 Algunas reacciones farmacológicas adversas frecuentes y sus causas

Reacción	Principales agresores
Médula ósea y eritrocitos*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Fármacos antineoplásicos, inmunodepresores y cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina, heparina
Cutáneas	
Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones fijas farmacológicas, pigmentación anómala	Fármacos antineoplásicos, sulfamidas, hidantoínas, algunos antibióticos y otros muchos fármacos
Cardíacas	
Arritmias	Teofilina, hidantoínas, digoxina
Miocardiopatía	Doxorubicina, daunorubicina
Renales	
Glomerulonefritis	Penicilamina
Necrosis tubular aguda	Antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina B
Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonares	
Asma	Salicilatos
Neumonitis aguda	Nitrofurantoína
Fibrosis intersticial	Busulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepáticas	
Cambio grasa	Tetraciclinas
Lesión hepatocelular difusa	Halotano, isoniacida, paracetamol
Colestasis	Clorpromacina, estrógenos, anticonceptivos orales
Sistémicas	
Anafilaxia	Penicilina
Lupus eritematoso (lupus inducido por fármacos)	Hidralacina, procainamida
Sistema nervioso central	
Acúfenos y mareo	Salicilatos
Reacciones distónicas agudas y síndrome parkinsoniano	Antipsicóticos fenotiacínicos
Depresión respiratoria	Sedantes

*Afectados en casi la mitad de las muertes relacionadas con fármacos.

- *Adenoma hepático*: hay una asociación bien definida entre los ACO y este tumor benigno.

Esteroides anabolizantes (p. 422)

Los *esteroides anabolizantes* son versiones sintéticas de la testosterona; se usan en dosis de 10 a 100 veces mayor que las terapéuticas para conseguir mejorar el rendimiento deportivo. En los hombres, las dosis altas inhiben la producción de hormona luteinizante y de hormona estimulante del folículo (FSH), y causan atrofia testicular; el catabolismo de los esteroides anabolizantes provoca el aumento de estrógenos y produce ginecomastia. En los adolescentes, su consumo puede detener el crecimiento; en

las mujeres causará virilización y disfunciones menstruales. Entre otros efectos adicionales están los cambios psiquiátricos, el infarto de miocardio prematuro y la colestasis hepática.

Paracetamol (p. 422)

El *paracetamol* es el analgésico más usado en EE. UU.; también es responsable de más del 50% de los casos de fracaso hepático agudo en dicho país, con una mortalidad del 30%. En dosis terapéuticas, > 95% es metabolizado por enzimas hepáticas en fase II, con excreción urinaria en forma de conjugados con sulfato o glucuronato. El resto es metabolizado sobre todo por el CYP2E hepático como un metabolito muy reactivo (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina; NAPQI) que se conjuga con glutatión antes de que pueda causar ningún daño. En las sobredosis se agotan los depósitos de glutatión, lo que hace al hígado proclive a la lesión por radicales libres reactivos; además, el exceso de NAPQI forma complejos con proteínas de la membrana y las mitocondrias del hepatocito, lo que provoca su disfunción o degradación. En las sobredosis, el tratamiento se dirige al mantenimiento de los depósitos de glutatión a través de la administración de *N*-acetilcisteína.

Ácido acetilsalicílico (p. 422)

La sobredosis inicialmente puede causar alcalosis respiratoria, seguida de acidosis metabólica que puede resultar mortal. La *toxicidad crónica por ácido acetilsalicílico* (*salicilismo*) puede aparecer en personas que toman ≥ 3 g diarios; se manifiesta por cefalea, vértigo, ruidos en los oídos (acúfenos), dificultad para oír, confusión mental, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea. Los efectos adversos más frecuentes del ácido acetilsalicílico son la gastritis erosiva aguda y las úlceras; la hemorragia puede exacerbarse por la inhibición de la ciclooxigenasa producida por el ácido acetilsalicílico y la incapacidad para sintetizar tromboxano A_2 , que dirige la agregación plaquetaria. El consumo prolongado (años) de mezclas de analgésicos de ácido acetilsalicílico y fenacetina se asocia a necrosis papilar renal (*nefropatía analgésica*; v. capítulo 20).

Lesiones por sustancias no terapéuticas (abuso de drogas) (p. 423)

Las drogas frecuentes y sus dianas moleculares se enumeran en la tabla 9-3.

Cocaína (p. 423)

La *cocaína* se extrae de las hojas de coca y se esnifa o inyecta en forma de clorhidrato de cocaína hidrosoluble; se diluye a menudo con un polvo de aspecto similar (p. ej., talco). El *crack* es la forma cristalizada del alcaloide puro; sus efectos son los mismos, pero su potencia es bastante mayor con el mismo peso. La cocaína induce euforia y estimulación; no produce dependencia física, aunque la abstinencia psicológica puede ser profunda.

- Los *efectos cardiovasculares* se deben a una estimulación dopaminérgica y adrenérgica excesiva (la cocaína bloquea la recaptación del neurotransmisor y aumenta la liberación sináptica de noradrenalina). Las consecuencias son taquicardia, hipertensión y espasmo vascular; en la circulación arterial coronaria, la vasoconstricción puede causar un infarto de miocardio. La cocaína provoca arritmias debido al aumento de la actividad simpática, así como a la interrupción del transporte miocárdico normal de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} .
- Entre los *efectos sobre el SNC* están la fiebre (debido a la interrupción de las señales dopaminérgicas) y las convulsiones.
- En el *embarazo*, la cocaína puede reducir el flujo placentario de sangre, lo que conduce a hipoxia fetal y a déficits neurológicos o abortos espontáneos.
- *Otros efectos* del consumo crónico son la miocardiopatía dilatada y la perforación del tabique nasal.

TABLA 9-3 Fármacos frecuentes de abuso

Clase	Diana molecular	Ejemplo
Narcóticos opiáceos	Receptor de opiáceos mu (agonistas)	Heroína, hidromorfona Oxicodona Metadona Meperidina
Hipnóticos-sedantes	Receptor GABA _A (agonistas)	Barbitúricos Etanol Metacualona Glutetimida Etclorvinol
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonistas) Receptores de serotonina (toxicidad)	Cocaína Anfetaminas MDMA (éxtasis)
Fármacos similares a fenciclidina	Canal del receptor de glutamato NMDA (antagonistas)	Fenciclidina (PCP, polvo de ángel) Ketamina
Cannabinoides	Receptores cannabinoides CBI (agonistas)	Marihuana Hachís
Alucinógenos	Receptores de serotonina 5-HT ₂ (agonistas)	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

GABA, ácido γ -aminobutírico; 5-HT₂, 5-hidroxitriptamina; NMDA, N-metil-D-aspartato. Datos tomados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine, *JAMA* 286:2586, 2001.

Opiáceos (p. 424)

La *heroína* es un alcaloide derivado de la planta adormidera que se inyecta por vía subcutánea o intravenosa junto con cualquier adulterante. La *oxicodona*, opiáceo sintético oral, supera actualmente a la heroína como causa de muerte relacionada con opiáceos en EE. UU. Los opiáceos inducen euforia, alucinaciones, somnolencia y sedación, y producen adicción física. Entre sus efectos adversos están:

- *Muerte súbita*, con mayor frecuencia debida a una sobredosis que conduce a depresión respiratoria, edema pulmonar y/o arritmias.
- *Edema pulmonar*.

Para personas que utilizan una vía de administración intravenosa, existen riesgos adicionales:

- *Granulomas pulmonares* de cuerpo extraño frente a las partículas del producto.
- *Infección*, debida a agujas contaminadas o suciedad en la piel en las zonas de inyección. La endocarditis de la válvula tricúspide es una secuela frecuente, causada sobre todo por una flora cutánea normal. Compartir las agujas es también una vía de transmisión de la hepatitis vírica y del VIH.
- *Trastornos cutáneos*, como celulitis, abscesos y úlceras, así como vasos trombosados.
- *Problemas renales*, como la amiloidosis (secundaria a infecciones crónicas de la piel) y la glomeruloesclerosis segmentaria focal; ambas dan lugar a proteinuria y síndrome nefrótico.

Anfetaminas y drogas afines (p. 424)

La *metanfetamina* (p. 424) (también conocida como *speed*) es una droga adictiva que induce la liberación de dopamina en el SNC y por ello reduce

la liberación de glutamato; su administración induce euforia. El consumo prolongado puede llevar a un comportamiento violento y producir confusión, paranoia y alucinaciones.

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA; p. 425) (también conocida como *éxtasis*) induce euforia y sensaciones alucinógenas por una liberación de serotonina en el SNC.

Marihuana (p. 425)

La *marihuana* se aísla de la planta *Cannabis sativa*; la principal sustancia psicoactiva es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Este se une a receptores cannabinoides endógenos (los ligandos normales son *endocannabinoides*) que modulan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, y regulan el apetito, el consumo de alimentos, el equilibrio energético, la fertilidad y la conducta sexual. El consumo agudo de THC distorsiona la percepción sensorial y afecta a la coordinación motora; también puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. La marihuana en cigarrillo se asocia a los efectos característicos de la inhalación de gases por la combustión de fibras de plantas (p. ej., bronquitis, faringitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Es notable que el comportamiento típico asociado a fumar marihuana (inhalación más profunda y mantenimiento de la respiración) también conduzca a un aumento tres veces mayor de depósito de alquitrán y partículas que el cigarrillo de tabaco estándar. El THC tiene beneficios terapéuticos en el tratamiento de las náuseas inducidas por la quimioterapia y los síndromes dolorosos crónicos.

Otras drogas (p. 425)

La inhalación de vapores orgánicos (p. ej., disolventes de pintura, pegamento) origina cambios de comportamiento agudos (agresión, ideas suicidas, etc.) y, cuando es crónica, causa anomalías cognitivas y demencia leve o grave.

Las llamadas «sales de baño» son un nuevo grupo de compuestos de metilendioxipirovalerona, con efectos semejantes a los de las anfetaminas. Su inhalación y su ingestión pueden provocar agitación, psicosis, infarto de miocardio o suicidio.

Daños por agentes físicos (p. 426)

Traumatismos mecánicos (p. 426)

Las fuerzas mecánicas pueden dañar las partes blandas, los huesos o la cabeza; los resultados dependen de la forma del objeto con el que se colisiona, la fuerza impartida y los tejidos que soportan el embate más fuerte. Las lesiones de huesos y cabeza con características singulares se tratan en los capítulos 26 y 28.

Lesiones térmicas (p. 426)

Quemaduras térmicas (p. 426)

La lesión por quemaduras y la inhalación de humo causan unas 3.500 muertes al año en EE. UU.; el shock, la sepsis y la insuficiencia respiratoria son las mayores amenazas para la vida. La importancia clínica de las quemaduras depende de:

- La profundidad de la quemadura:
 - Superficial (limitada a la epidermis; anteriormente conocida como quemadura de primer grado).
 - De grosor parcial (afecta a la dermis; anteriormente conocida como quemadura de segundo grado).
 - De grosor completo (se extiende al tejido subcutáneo; anteriormente conocida como quemadura de tercer o cuarto grado).

- El porcentaje de superficie corporal afectada:
 - Las quemaduras que afectan a más del 20% de la superficie llevan a rápidas movilizaciones de líquido y pueden provocar un shock hipovolémico.
 - Las quemaduras inducen un estado hipermetabólico; de este modo, la lesión que afecta al 40% de la superficie duplica las demandas metabólicas.
 - A mayor superficie afectada, mayor riesgo de infección; junto con la pérdida de la función de barrera y la gran cantidad de restos necrosados, la lesión por quemadura deprime las respuestas sistémicas innatas y adaptativas, y reduce el flujo de sangre, lo que disminuye el reclutamiento local de células inflamatorias. Son frecuentes los microorganismos oportunistas como *Pseudomonas* y las cepas resistentes a antibióticos de microbios adquiridos en el hospital como *Staphylococcus aureus* y *Candida*.
- Lesiones internas por la inhalación de humos calientes y tóxicos:
 - La lesión de la vía respiratoria y del parénquima pulmonar suele producirse al cabo de 1-2 días de la exposición y puede consistir en una lesión térmica directa o un efecto tóxico químico.
 - Los gases hidrosolubles (cloro, óxidos de azufre y amoníaco) reaccionan con el agua para formar ácidos y álcalis que causan un edema e inflamación importantes de la vía respiratoria.
 - Los gases liposolubles (óxido nítrico, plástico quemado) alcanzan las vías respiratorias más profundas y causan una neumonitis.
- Rapidez y eficacia del tratamiento de la quemadura:
 - Administración de líquidos y electrolitos.
 - Prevención o control de la infección de la herida.

Hipertermia (p. 427)

La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas puede provocar lo siguiente:

- Los *calambres por calor* (calambres de los músculos voluntarios) se producen por la pérdida de electrolitos en el sudor; se mantiene la temperatura corporal central.
- La *insolación* es el síndrome por calor más frecuente. Se debe a que el sistema cardiovascular no compensa la hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua. Su comienzo es brusco con postración y colapso.
- El *golpe de calor* se asocia a temperaturas ambientales elevadas, humedad alta y ejercicio. Los mecanismos termorreguladores fallan, la sudoración cesa y la temperatura corporal nuclear se eleva (p. ej., hasta 40 °C). El cuerpo responde con una vasodilatación periférica generalizada con acumulación de sangre en la periferia y una reducción del volumen de sangre circulante eficaz. Puede producirse una necrosis de los músculos y del miocardio asociada a efectos sistémicos, como arritmias y coagulación intravascular diseminada.

Las mutaciones en el receptor de rianodina de tipo I –responsables de la regulación de la salida de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético– pueden causar *hipertermia maligna*, una rara situación en la que anestésicos comunes causan una contracción muscular profunda y un aumento de la temperatura corporal central.

Hipotermia (p. 427)

La *hipotermia* ocurre con la exposición prolongada a una temperatura ambiental baja. A una temperatura central de 32,2 °C, los sujetos pierden la conciencia; con un enfriamiento adicional aparecen bradicardia y fibrilación auricular.

- El enfriamiento de células y tejidos causa una lesión directa por medio de la cristalización del agua intracelular y extracelular.

- La lesión indirecta se produce debido a cambios circulatorios. Las temperaturas que disminuyen lentamente pueden inducir una vasoconstricción y un aumento de la permeabilidad vascular, lo que lleva a cambios edematosos (p. ej., *pie de trinchera*). Las temperaturas bajas persistentes pueden causar una lesión isquémica.

Lesión eléctrica (p. 428)

El paso de una corriente eléctrica a través del cuerpo puede no tener ningún efecto, pero también puede causar una muerte súbita por la interrupción de los impulsos reguladores neurales o de las vías de conducción cardíacas o provocar una lesión térmica. Las variables son:

- Fuerza, duración y trayectoria de la corriente; la corriente alterna induce espasmos musculares tetánicos y prolonga la duración de la exposición al causar un agarre fuerte involuntario.
- La resistencia del tejido varía inversamente con el contenido de agua; la piel seca es resistente, pero la húmeda tiene una resistencia mucho menor. A mayor resistencia del tejido, mayor generación de calor.

Lesión producida por radiación ionizante (p. 428)

La radiación es energía que viaja en forma de ondas o partículas de alta velocidad; tiene una amplia variedad de energías que abarcan el espectro electromagnético:

- La *radiación no ionizante* comprende la luz UV e infrarroja, las ondas de radio, las microondas y las ondas sonoras; estas fuentes se caracterizan por longitudes de onda relativamente más largas y por frecuencias menores, y pueden producir la vibración y la rotación de los átomos, aunque su energía es insuficiente para desplazar los electrones unidos.
- La *radiación ionizante* incluye los rayos X y γ , los neutrones de energía alta, las partículas α (compuestas de dos neutrones y dos protones) y las partículas β (esencialmente electrones); estas suelen ser de longitudes de onda cortas y frecuencia alta, y tienen suficiente energía para eliminar los electrones de las moléculas biológicas.

Unidades de radiación (p. 428)

Las dosis de radiación se miden de tres formas diferentes, en función de la cantidad de radiación emitida por una fuente, de la dosis de radiación absorbida por un tejido y del efecto biológico de la radiación:

- El *curie (Ci)* refleja la cantidad de radiación emitida por una fuente; representa las desintegraciones por segundo de un radioisótopo, de modo que $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10}$ desintegraciones por segundo.
- El *gray (Gy)* refleja la energía absorbida por un tejido diana por unidad de masa; 1 Gy corresponde a 10^4 erg/g de tejido. Esto se expresaba antes como «dosis de radiación absorbida» o «Rad» donde $1 \text{ Rad} = 10^{-4} \text{ Gy}$.
- El *sievert (Sv)* refleja el efecto biológico de una dosis particular de radiación (esto se expresaba antes con el término «rem»); algunas formas de radiación causan más lesiones que otras y algunos tejidos son más sensibles. La dosis *equivalente* —expresada en Sv— es la dosis absorbida (expresada en Gy) multiplicada por la eficacia biológica relativa del tipo de radiación. Para los rayos X, $1 \text{ mSv} = 1 \text{ mGy}$.

Principales determinantes de los efectos biológicos de la radiación ionizante (p. 428)

- *Frecuencia de liberación*: una sola dosis puede causar una lesión mayor que dosis divididas o fraccionadas de la misma cantidad acumulada. Esto se aprovecha en el tratamiento de los tumores; los tejidos normales tienen las vías de reparación intactas y las dosis fraccionadas dejan tiempo para la reparación celular, mientras que a las células tumorales se les atribuyen peores mecanismos de reparación y no se recuperarán entre las dosis.

- **Tamaño del campo:** una sola dosis baja de radiación externa administrada a todo el cuerpo es en potencia más mortal que dosis mayores administradas en una sola región con protección.
- **Proliferación celular:** dado que el ADN es la principal diana de la lesión por radiación, las células que se dividen rápidamente son más sensibles que las quiescentes. Excepto en dosis muy altas que afectan a la transcripción del ADN, la lesión del ADN es compatible con la supervivencia en las células que no se dividen. Las células normales que se dividen rápidamente (p. ej., médula ósea, gónadas, epitelio digestivo) pueden ser sumamente sensibles a la lesión por radiación, ya que la lesión del ADN puede inducir una detención del crecimiento y apoptosis.
- **Efectos sobre el oxígeno y la hipoxia:** la generación de especies reactivas del oxígeno a partir de la ionización del agua es la principal vía por la que la radiación inicia la lesión del ADN. Los tejidos mal vascularizados con hipoxia relativa serán, por tanto, menos sensibles a la lesión por radiación.
- **Daño vascular:** las células endoteliales son moderadamente sensibles a la lesión por radiación; su alteración lleva a la producción de citocinas proinflamatorias y a la cicatrización de la pared vascular con un estrechamiento de la luz que causará una isquemia progresiva del tejido.

Los efectos agudos de la radiación ionizante van desde la necrosis franca con dosis altas (> 10 Gy) a la muerte de las células en proliferación con dosis intermedias (1-2 Gy) y a la falta de efectos histopatológicos con $\leq 0,5$ Gy. Si las células sufren una lesión extensa del ADN o si son incapaces de reparar esta lesión, pueden sufrir apoptosis. Las células que sobreviven pueden mostrar efectos tardíos de la lesión por radiación: mutaciones, aberraciones cromosómicas e inestabilidad genética. Estas células con alteraciones genéticas pueden transformarse en células malignas y causar cánceres.

Radiación corporal total (p. 430)

Las exposiciones de todo el cuerpo a < 1 Sv producen poco efecto o nulo. Sin embargo, las exposiciones mayores causan *síndromes agudos por radiación*, que en dosis cada vez mayores afectan a los sistemas hematopoyético, digestivo y nervioso central (tabla 9-4).

Efectos agudos sobre el sistema hematopoyético y linfoide (p. 430)

Con dosis altas y campos grandes puede aparecer una linfopenia periférica con atrofia del bazo y los ganglios linfáticos en horas; con dosis submortales se produce la repoblación en semanas o meses. Los precursores hematopoyéticos son también sensibles de un modo análogo, lo que provoca aplasia medular; las dosis muy altas matan a las células madre y causarán una anemia aplásica permanente. Reflejo de su longevidad periférica relativa, se afecta en primer lugar el número de granulocitos (unas 12-24 h de vida), seguido del de plaquetas (10 días de vida) y, finalmente, de eritrocitos (120 días de vida); la recuperación completa puede tardar meses.

Fibrosis (p. 430)

La *fibrosis* puede aparecer en el campo de radiación semanas a meses después de la exposición. Esto ocurre sobre todo como consecuencia de la sustitución del tejido muerto por cicatriz, pero también se debe a la lesión vascular (descrita antes), a la destrucción de las células madre del tejido y a la liberación de citocinas inflamatorias que promueven la activación del fibroblasto y la síntesis de matriz.

Daño del ADN y carcinogenia (p. 431)

El daño del ADN por la radiación incluye lesiones de una sola base, roturas de hebra simple o doble (RDH) y entrecruzamientos entre el ADN y las proteínas. En las células que sobreviven, la lesión se repara por diversos mecanismos; las RDH son las más graves y su reparación exige la recombinación

TABLA 9-4 Efectos de la radiación ionizante corporal total

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	> 50 Sv
Principal localización de la lesión	Ninguno	Linfocitos	Médula ósea	Intestino delgado	Cerebro
Principales signos y síntomas	Ninguno	Granulocitopenia moderada Linfopenia	Leucopenia, hemorragia, pérdida de pelo, vómitos	Diarrea, fiebre, desequilibrio electrolítico, vómitos	Ataxia, coma, convulsiones, vómitos
Tiempo de desarrollo	—	De 1 día a 1 semana	2-6 semanas	5-14 días	1-4 h
Letalidad	Ninguno	Ninguno	Variable (0-80%)	100%	100%

homóloga o la unión no homóloga de los extremos (v. capítulo 7). Esta última es la más frecuente y también da lugar a mutaciones, incluyendo deleciones, duplicaciones, inversiones o translocaciones. Sin puntos de control del ciclo celular, tales mutaciones pueden iniciar la carcinogénesis.

Riesgos de cáncer por la exposición a radiación (p. 431)

Aunque la dosis de radiación que aumenta el riesgo de cáncer es difícil de determinar con seguridad, cualquier mutación es potencialmente carcinógena. Las dosis > 100 mSv aumentan claramente el riesgo, pero el riesgo de dosis entre 5 y 100 mSv es más difícil de cuantificar. Para colocarlo en su contexto, una sola radiografía de tórax administra 0,01 mSv, y una tomografía computarizada del tórax, 10 mSv.

Enfermedades nutricionales (p. 432)

Insuficiencia dietética (p. 432)

Una dieta adecuada proporciona las calorías adecuadas para satisfacer las necesidades de energía, aminoácidos y grasas para la síntesis de proteínas y lípidos, así como las vitaminas y minerales necesarios. En la malnutrición primaria están ausentes en la dieta uno o más componentes; en la secundaria, el aporte de nutrientes es suficiente, pero sobrevienen una ingestión inadecuada (p. ej., debida a una anorexia), malabsorción, alteración de la utilización o del almacenamiento, o una pérdida excesiva o un aumento de las demandas. La pobreza es el principal determinante de la malnutrición primaria, aunque pueden contribuir la ignorancia o la omisión de un complemento dietético (p. ej., déficit de hierro en lactantes que solo reciben fórmulas). La enfermedad (p. ej., cánceres e infección) puede aumentar de forma importante las demandas metabólicas, y el alcoholismo lleva a menudo a un déficit de vitaminas debido a una menor ingestión, a una utilización anómala o a un aumento de las pérdidas.

Malnutrición proteínico-calórica (p. 433)

La *malnutrición proteínico-calórica* (MPC) se caracteriza por un consumo inadecuado en la dieta de proteínas y calorías (o malabsorción) con la pérdida resultante de músculo, grasa y peso, letargo y debilidad generalizada. Un índice de masa corporal (IMC) < 16 kg/m² se considera malnutrición; el IMC se define como el peso (kg)/altura² (m²); el normal es 18,5-25 kg/m². De forma más práctica, un niño cuyo peso disminuya a menos del 80% de lo normal se considera malnutrido. Otras medidas útiles son los depósitos de grasa, la masa muscular y las concentraciones circulantes de proteínas séricas (p. ej., albúmina y transferrina). En los pacientes que residen en residencias de ancianos, más de un 5% de pérdida de peso asociada a MPC aumenta la mortalidad hasta en cinco veces.

Marasmo y kwashiorkor (p. 433)

El *marasmo* y el *kwashiorkor* son dos extremos del espectro de la MPC, pero también hay un solapamiento sustancial:

- Marasmo:
 - Pérdida de peso $\geq 60\%$ comparado con lo normal para el sexo y la edad.
 - Retraso del crecimiento y pérdida de masa muscular.
 - Las proteínas y la grasa se movilizan desde el *compartimento somático* del cuerpo (sobre todo el músculo esquelético y la grasa subcutánea); esto proporciona energía a partir de los aminoácidos y los triglicéridos.
 - Se mantienen en gran medida las concentraciones séricas de proteínas.
 - La menor síntesis de leptina puede dar lugar a la producción por el eje hipofisario-suprarrenal de glucocorticoides que induzcan la lipólisis.
 - La anemia y la inmunodeficiencia son frecuentes, con infecciones recurrentes.

- **Kwashiorkor:**

- Se produce cuando la privación de proteínas es relativamente mayor que la reducción global de calorías.
- Asociado a pérdidas de proteínas del *compartimento visceral* del cuerpo (sobre todo del hígado); hay un respeto relativo del músculo y del tejido adiposo.
- La hipoalbuminemia resultante causa un edema generalizado que puede enmascarar la pérdida de peso.
- El hígado graso aumentado de tamaño se debe a una síntesis inadecuada de lipoproteínas y, por tanto, a la acumulación hepática de triglicéridos movilizados desde la periferia.
- Hay apatía, decaimiento y anorexia.
- La atrofia de la mucosa del intestino delgado (reversible) puede llevar a la malabsorción.
- Es frecuente la inmunodeficiencia, con infecciones secundarias.

Malnutrición proteínico-calórica en el mundo desarrollado (p. 434)

La MPC en el mundo desarrollado afecta a enfermos crónicos, geriátricos y encamados; se estima que la mitad de los ingresados en residencias de ancianos están malnutridos. Una pérdida de peso del 5% asociada a MPC se correlaciona con un incremento en cinco veces del riesgo de mortalidad, relacionada con infecciones, sepsis y cicatrización defectuosa.

Caquexia (p. 435)

Caquexia es un término que se usa para describir la MPC que se produce en pacientes con enfermedades crónicas (p. ej., con cáncer o sida). La caquexia ocurre en alrededor del 50% de los pacientes con cáncer y es causa de muerte en un tercio (a menudo debido a la atrofia de los músculos de la respiración). Los tumores causan caquexia a través del factor inductor de proteólisis (PIF) y del factor movilizador de lípidos, y es probable que esto determine la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6. El PIF y las citocinas inflamatorias causan un catabolismo en el músculo esquelético a través de la activación inducida por NF- κ B de las vías de la ubiquitina proteosómica.

Anorexia nerviosa y bulimia (p. 435)

Estos trastornos se producen como resultado de la obsesión por la imagen corporal; está implicado el metabolismo de la serotonina.

- La anorexia nerviosa es una inanición inducida por el propio paciente.
 - Tiene mayor mortalidad que cualquier trastorno psiquiátrico.
 - Las observaciones clínicas son similares a las de la MPC grave.
 - La amenorrea es frecuente debido a la supresión del eje hipotalámico-hipofisario.
 - La producción de hormonas tiroideas reducidas da lugar a una intolerancia al frío, bradicardia, estreñimiento, piel seca y descamativa, y pérdida de cabello.
 - La reducción de la densidad ósea se asocia a concentraciones bajas de estrógenos.
 - Muerte súbita debida a arritmias en el contexto de la hipopotasemia.
- La bulimia se caracteriza por atracones de comida seguidos de vómitos inducidos por el propio paciente; pueden consumirse también diuréticos o laxantes.
 - Es más frecuente que la anorexia, y afecta al 1-2% de las mujeres y al 0,1% de los hombres.
 - El pronóstico global es mejor.
 - La amenorrea es menos frecuente debido a los pesos y concentraciones hormonales relativamente normales.
 - Las complicaciones médicas se relacionan con vómitos persistentes y abarcan alteraciones electrolíticas (hipopotasemia) que puede causar arritmias, aspiración del contenido gástrico y laceraciones esofágicas o gástricas.

Deficiencias vitamínicas (p. 435)

Son necesarias 13 vitaminas para la salud. Nueve son hidrosolubles y se excretan principalmente por vía renal. Cuatro –vitaminas A, D, E y K– son liposolubles y por ello se almacenan fácilmente, pero pueden captarse mal en síndromes por malabsorción. Las vitaminas D y K, la biotina y la niacina pueden sintetizarse, pero suele ser necesario su consumo en la dieta. La tabla 9-5 es un resumen de las vitaminas esenciales y sus síndromes por deficiencia. La tabla 9-6 es la equivalente respecto a los oligoelementos.

La deficiencia de vitamina puede ser primaria (de origen dietético) o secundaria a alteraciones de la absorción, del transporte, del almacén,

TABLA 9-5 Vitaminas: principales funciones y síndromes deficitarios

Vitamina	Funciones	Síndromes deficitarios
Liposolubles		
Vitamina A	Componente del pigmento visual Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de la resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xeroftalmía, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad a la infección, particularmente al sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo y la mineralización del hueso	Raquitismo en niños Osteomalacia en adultos
Vitamina E	Antioxidante fundamental; secuestra radicales libres	Degeneración espino-cerebelosa
Vitamina K	Cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X; y de proteína C y proteína S	Diátesis hemorrágica
Hidrosolubles		
Vitamina B ₁ (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Vitamina B ₂ (riboflavina)	Se convierte en coenzimas flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido, cofactores de muchas enzimas en el metabolismo intermediario	Arriboflavinosis, queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Incorporada a NAD y a NAD fosfato, implicada en diversas reacciones redox	Pelagra; «las tres D»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B ₆ (piridoxina)	Los derivados sirven como coenzimas en muchas reacciones intermediarias	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica
Vitamina B ₁₂	Requerida para el metabolismo normal del folato y la síntesis de ADN Mantenimiento de la mielinización de los cordones de la médula espinal	Enfermedad del sistema combinada (anemia perniciosa megaloblástica y degeneración de cordones posterolaterales de la médula espinal)
Vitamina C	Interviene en muchas reacciones de oxidación-reducción (redox) y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato	Esencial para la transferencia y utilización de unidades de un carbono en la síntesis del ADN	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural
Ácido pantoténico	Incorporado en la coenzima A	Ausencia de síndrome no experimental reconocido
Biotina	Cofactor en reacciones de carboxilación	No hay síndrome clínico claramente definido

TABLA 9-6 Funciones de los oligoelementos y síndromes deficitarios

Nutriente	Funciones	Síndromes deficitarios
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina, así como de varias metaloenzimas que contienen hierro	Anemia hipocrómica microcítica
Cinc	Componente de enzimas, principalmente oxidasas	Acrodermatitis enteropática, retraso del crecimiento, infertilidad
Yodo	Componente de hormonas tiroideas	Bocio e hipotiroidismo
Selenio	Componente de glutatión peroxidasa	Miopatía, raramente miocardiopatía
Cobre	Componente de citocromo <i>c</i> oxidasa, dopamina β -hidroxilasa, tirosinasa, lisilo oxidasa y enzimas desconocidas implicadas en el entrecruzamiento de la queratina	Debilidad muscular, defectos neurológicos, hipopigmentación, entrecruzamiento anómalo del colágeno
Manganeso	Componente de metaloenzimas, incluidas oxidorreductasas, hidrolasas y lipasas	Ningún síndrome deficitario bien definido
Flúor	Mecanismo desconocido	Caries dental

de la pérdida o de la conversión metabólica. Las deficiencias aisladas de vitaminas son relativamente infrecuentes.

Vitamina A (p. 436)

La *vitamina A* es un grupo de compuestos relacionados con actividades similares. El *retinol* es la forma de transporte y almacenamiento de la vitamina A, el *retinal* es el aldehído, y el *ácido retinoico*, la forma ácida. El consumo en la dieta abarca vitamina A preformada (que se encuentra en la carne, los huevos y la leche) y los carotenoides (sobre todo β -caroteno, que se encuentra en las verduras de hojas amarillas y verdes); los carotenoides se metabolizan eficientemente en vitamina A activa y constituyen aproximadamente un tercio del consumo dietético. El 90% de la vitamina A se almacena en las células estrelladas perisinusoidales (Ito) del hígado y en los adultos sanos constituye una reserva para 6 meses. El retinol se transporta unido a la proteína transportadora de retinol, que se sintetiza en el hígado.

Función (p. 436)

- Mantenimiento de la visión normal: la rodopsina (bastones) y las yodopsinas (conos) se sintetizan a partir de las proteínas opsinas de la retina y la membrana. Los fotones convierten el 11-*cis*-retinal unido en todo-*trans*-retinal, lo que desencadena cambios tridimensionales en la opsina que, finalmente, se convierten en impulsos nerviosos que posibilitan la visión. La mayor parte del todo-*trans*-retinal se reduce a retinol y se pierde hacia la retina, por lo que exige una reposición constante.
- Diferenciación y crecimiento celular: la interacción entre el ácido retinoico y los receptores intracelulares (RAR) libera moléculas represoras y permite la formación de heterodímeros con receptores X de retinoico (RXR); estos activan después diversos genes al unirse a elementos promotores específicos. La deficiencia de vitamina A lleva a una metaplasia escamosa del epitelio.
- Efectos metabólicos de los retinoides: la interacción del ácido retinoico con RXR lleva a la formación del heterodímero con otros receptores nucleares implicados en la regulación del metabolismo y la actividad de la vitamina D. Los receptores activados por el proliferador del

peroxisoma (PPAR) interaccionan con RXR y son reguladores clave del metabolismo lipídico y de la adipogénesis.

- Refuerzo de la inmunidad frente a las infecciones, en parte al mantener la integridad epitelial.
- Resistencia del anfitrión a las infecciones.

Deficiencia de vitamina A (p. 437)

La *deficiencia de vitamina A* afecta a la visión (especialmente con poca luz [ceguera nocturna]), a la inmunidad y a la diferenciación normal de varios epitelios.

- La *xerofthalmía* (ojo seco) se produce cuando el epitelio conjuntival y lacrimal se queratinizan; esto provoca sequedad conjuntival (xerosis), la formación de pequeños puntos opacos en la córnea debido a restos de queratina (manchas de Bitot) y la destrucción final de la córnea (queratomalacia) con ceguera.
- La metaplasia queratinizante de las superficies epiteliales da lugar a infecciones de la vía respiratoria debido a la metaplasia escamosa de esta vía y causa cálculos renales y vesicales debido a la descamación del epitelio queratinizado.

Toxicidad de la vitamina A (p. 438)

- Las manifestaciones agudas son cefalea, vómitos, estupor y edema de papila.
- La toxicidad crónica se asocia a pérdida de peso, náuseas y vómitos, sequedad de los labios, y dolor óseo y articular. El ácido retinoico activa los osteoclastos, lo que conduce a un aumento de la resorción ósea y al riesgo de fractura.
- Los retinoides sintéticos pueden ser teratógenos y deben evitarse en el embarazo.

Vitamina D (p. 438)

La *vitamina D* es esencial para el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas normales de calcio y fósforo y, por tanto, está implicada en el mantenimiento de la mineralización ósea normal y en la transmisión neuromuscular.

Metabolismo de la vitamina D (p. 438)

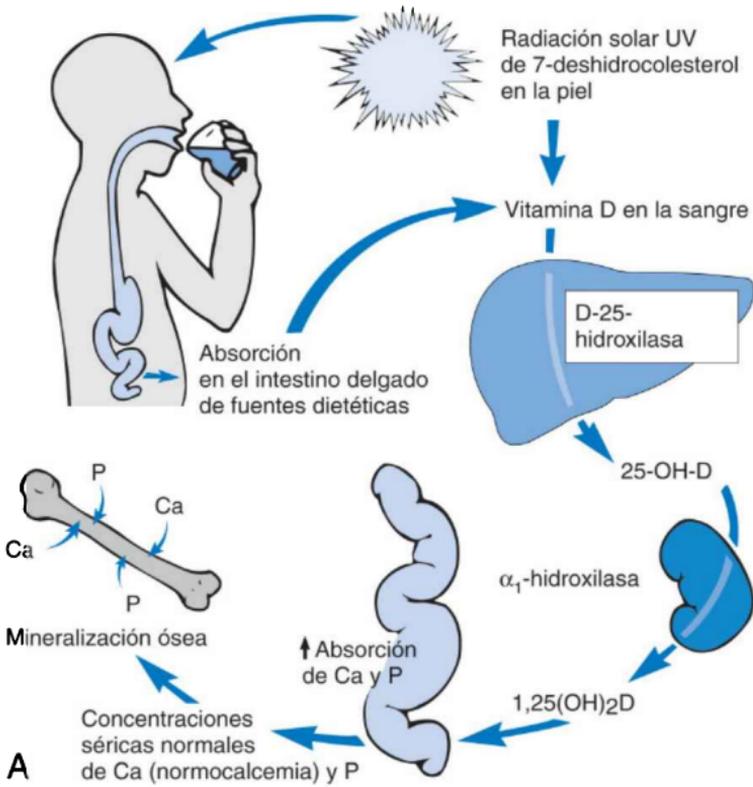
El *metabolismo de la vitamina D* se describe en la figura 9-2, A:

- La vitamina D₃ (colecalférol, en lo sucesivo vitamina D) se absorbe en el intestino (10% de las necesidades) o se sintetiza mediante la conversión inducida por la luz UV del precursor 7-deshidrocolesterol en la piel; la limitación de la exposición al sol o la melanina de la piel oscura pueden reducir la conversión.
- La vitamina D se transporta al hígado unida a la α_1 -globulina plasmática (proteína ligadora de D), donde se convierte en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por la acción de una CYP 25-hidroxilasa.
- En el riñón, la α_1 -hidroxilasa convierte el 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, la forma que tiene mayor actividad biológica; la actividad de la enzima está regulada de las siguientes formas:
 - 1,25(OH)₂D inhibe por retroalimentación la actividad de la α_1 -hidroxilasa.
 - La hormona paratiroidea (PTH) (inducida por un calcio bajo) activa la α_1 -hidroxilasa.
 - La hipofosfatemia activa la α_1 -hidroxilasa.

Funciones (p. 438)

La *vitamina D* es en esencia una hormona esteroidea que se une a receptores intracelulares de alta afinidad e induce su asociación a RXR. El heterodímero se une a los promotores de los genes diana de la vitamina D en el intestino delgado, el hueso y el riñón para regular el calcio y el fósforo plasmáticos (v. más adelante); también tiene efectos inmunomoduladores

METABOLISMO NORMAL DE LA VITAMINA D



DEFICIENCIA DE VITAMINA D

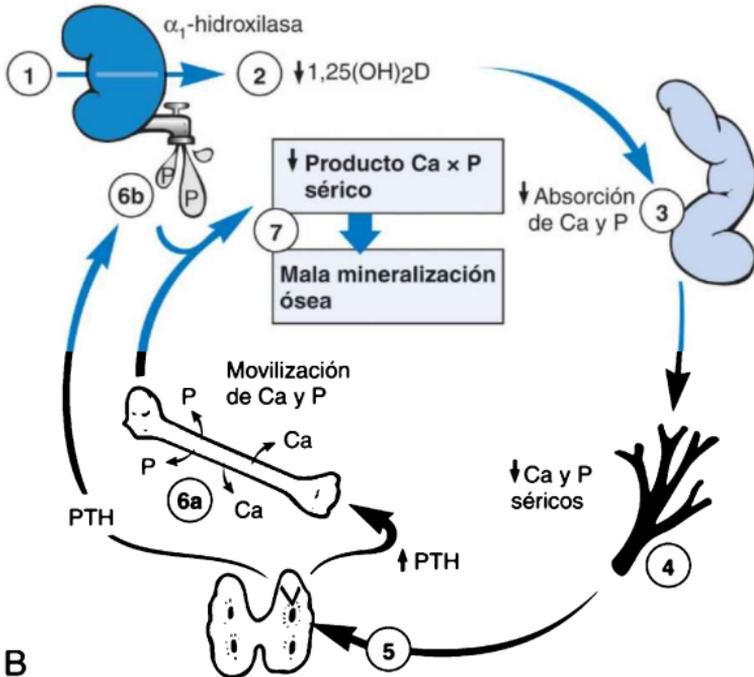


Figura 9-2 A. Metabolismo de la vitamina D. La vitamina D es producida a partir de 7-desidrocolesterol en la piel o es ingerida en la dieta. En el hígado se convierte en 25(OH)D y en el riñón en 1,25-dihidroxitamina D –1,25(OH)₂D–, la forma activa de la vitamina. La 1,25(OH)₂D estimula la expresión de RANKL, importante regulador de la maduración y función de los osteoclastos, en los osteoblastos y potencia la absorción intestinal de calcio y fósforo. **B.** Deficiencia de vitamina D. El sustrato inadecuado para la α_1 -hidroxilasa renal (1) da lugar a una deficiencia de 1,25(OH)₂D (2) y a una absorción digestiva insuficiente de calcio y fósforo en el intestino (3), con la consiguiente reducción de las concentraciones séricas de ambos (4). La hipocalcemia activa las glándulas paratiroides (5), con liberación de PTH que moviliza el calcio y el fósforo del hueso (6a). La PTH induce, además, la retención renal de calcio y la pérdida de fosfato (6b); esto mantiene el calcio sérico cercano a las concentraciones normales, pero con un fosfato sérico bajo se altera la mineralización (7).

y antiproliferativos. La vitamina D también puede unirse a receptores de la membrana que activan directamente la proteína cinasa C y la apertura de los canales de calcio.

Efectos de la vitamina D sobre la homeostasis del calcio y el fósforo (p. 439)

- La *absorción intestinal de calcio* está potenciada por el aumento inducido por la vitamina D de TRPV6, un canal transportador del calcio.
- La *reabsorción renal epitelial tubular de calcio* está potenciada por el aumento inducido por la vitamina D de TRPV5, otro canal transportador del calcio.
- La *maduración y actividad del osteoclasto* está inducida por el aumento inducido por la vitamina D de la expresión de RANKL en los osteoblastos (v. capítulo 26).
- La *mineralización ósea* aumenta por el estímulo inducido por la vitamina D de los osteoblastos para que sinteticen osteocalcina, una proteína implicada en el depósito de calcio.

Estados deficitarios (p. 440)

Los estados deficitarios se esquematizan en la figura 9-2, B.

- La deficiencia de vitamina D se debe sobre todo a un consumo inadecuado, una exposición inadecuada al sol o una alteración de la absorción o del metabolismo de la vitamina D (p. ej., enfermedad renal).
- La deficiencia provoca una absorción insuficiente de calcio y fósforo en el intestino, con la consiguiente reducción de las concentraciones séricas de ambos.
- La hipocalcemia activa las glándulas paratiroides, lo que provoca la movilización ósea inducida por la PTH de calcio y fósforo; la PTH también induce la retención de calcio en la orina con pérdida de fosfato. Aunque las concentraciones séricas de calcio pueden mantenerse de esta forma, la de fosfato es baja, lo que deteriora la mineralización ósea.
- La deficiencia de vitamina D produce *raquitismo* en los niños en crecimiento y *osteomalacia* en los adultos; las dos formas de enfermedad esquelética surgen de un exceso de matriz sin mineralizar.
- En el *raquitismo*, la calcificación provisional inadecuada del cartílago epifisario altera el crecimiento del hueso endocondral, lo que da lugar a una deformación esquelética, incluidos la prominencia frontal, la deformación de la pared torácica, la lordosis lumbar y el arqueado de las piernas.
- En la osteomalacia, el osteoide de nueva formación es mineralizado inadecuadamente, causando debilitamiento óseo y mayor propensión a fracturas.

Efectos no esqueléticos de la vitamina D (p. 441)

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede ser sintetizada por macrófagos y diversos epitelios; también hay receptores de la vitamina D en numerosos tejidos que no regulan la homeostasis del calcio y del fósforo. La actividad de la vitamina D en estas células puede relacionarse con la inmunidad innata; además, de los más de 200 genes cuya expresión está regulada por la vitamina D, varios influyen en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogenia. La insuficiencia crónica de vitamina D se asocia a un aumento de un 30-50% de la incidencia de cáncer de colon, próstata y mama.

Toxicidad de la vitamina D (p. 442)

La *toxicidad de la vitamina D* debida a un consumo excesivo puede causar hipercalcemia y calcificaciones metastásicas en las partes blandas.

Vitamina C (ácido ascórbico) (p. 442)

La *vitamina C (ácido ascórbico)* está presente en muchos alimentos y abunda en frutas y verduras, de manera que todas las dietas, salvo las más restringidas, proporcionan cantidades adecuadas.

Función (p. 443)

- Activa las prolil y lisilo hidroxilasas, lo que produce la hidroxilación del procolágeno y así facilita el entrecruzamiento del colágeno.
- Capta radicales libres y regenera la forma antioxidante de la vitamina E.

Estados deficitarios (p. 443)

La deficiencia de vitamina C lleva al *escorbuto*, que en los niños se caracteriza por un osteoide inadecuado (y, por tanto, una formación de hueso), y en todas las edades, por hemorragia y mala curación debido a un mal entrecruzamiento del colágeno.

Exceso de vitamina C (p. 443)

Las dosis suprafisiológicas de vitamina C no protegen frente al resfriado común, pero ejercen un leve efecto antihistamínico; tampoco son eficaces en la prevención del cáncer. La biodisponibilidad de vitamina C es limitada por inestabilidad intrínseca, absorción intestinal escasa y excreción urinaria rápida. Los efectos secundarios comprenden posible sobrecarga de hierro (la vitamina C aumenta la captación de hierro elemental), anemia hemolítica en un contexto de carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y cálculos renales de oxalato de calcio.

Obesidad (p. 444)

La obesidad es un problema masivo (juego de palabras no pretendido). Los sujetos con un IMC ≥ 30 kg/m² se consideran obesos; los que tienen un IMC entre 25 y 30 kg/m² tienen sobrepeso. Con estos estándares, el 66% de los adultos en EE. UU. tienen sobrepeso u obesidad, y el 16% de los niños, sobrepeso. El exceso de adiposidad se asocia a una mayor incidencia de diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y cáncer. La Organización Mundial de la Salud estima que en 2015 en el mundo había 700 millones de adultos obesos.

La obesidad es una consecuencia simple del desequilibrio calórico que supone una ingestión superior al gasto; pero la regulación de los mecanismos neurales y humorales que controlan el apetito, la saciedad y el equilibrio energético es compleja (fig. 9-3):

- Las zonas periféricas generan señales que indican la idoneidad de los metabolitos o los depósitos; la *leptina* y la *adiponectina* en las células adiposas, la *grelina* en el estómago, el *péptido YY (PYY)* del íleon y el colon, y la *insulina* del páncreas.
- El núcleo arqueado en el hipotálamo integra las señales eferentes periféricas de entrada y salida por medio de neuronas de proopiomelanocortina (POMC) y de transcritos regulados por cocaína y anfetamina (CART), así como neuronas que contienen el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el agutí (AgRP).
- Los impulsos eferentes de las neuronas de segundo orden hipotalámicas controlan el consumo de alimentos y el gasto de energía.
 - Las neuronas POMC/CART aumentan el gasto de energía y la pérdida de peso mediante la producción de la hormona anorexígena estimuladora del melanocito α que se une a receptores de la melanocortina.
 - Las neuronas NPY/AgRP promueven el consumo de alimentos y el aumento de peso.

Leptina (p. 444)

La *leptina* es una hormona peptídica secretada por el tejido adiposo cuando los depósitos de grasa son abundantes. La leptina estimula las neuronas POMC/CART hipotalámicas e inhiben las neuronas NPY/AgRP; por tanto, disminuye el consumo de alimentos. Si los depósitos adiposos son bajos, la secreción de leptina disminuye y el consumo de alimentos aumenta. A través de otros circuitos, la abundancia de leptina estimula también la actividad física, la producción de calor y el gasto de energía. La pérdida de función en la vía de señales de la leptina es una causa rara de obesidad

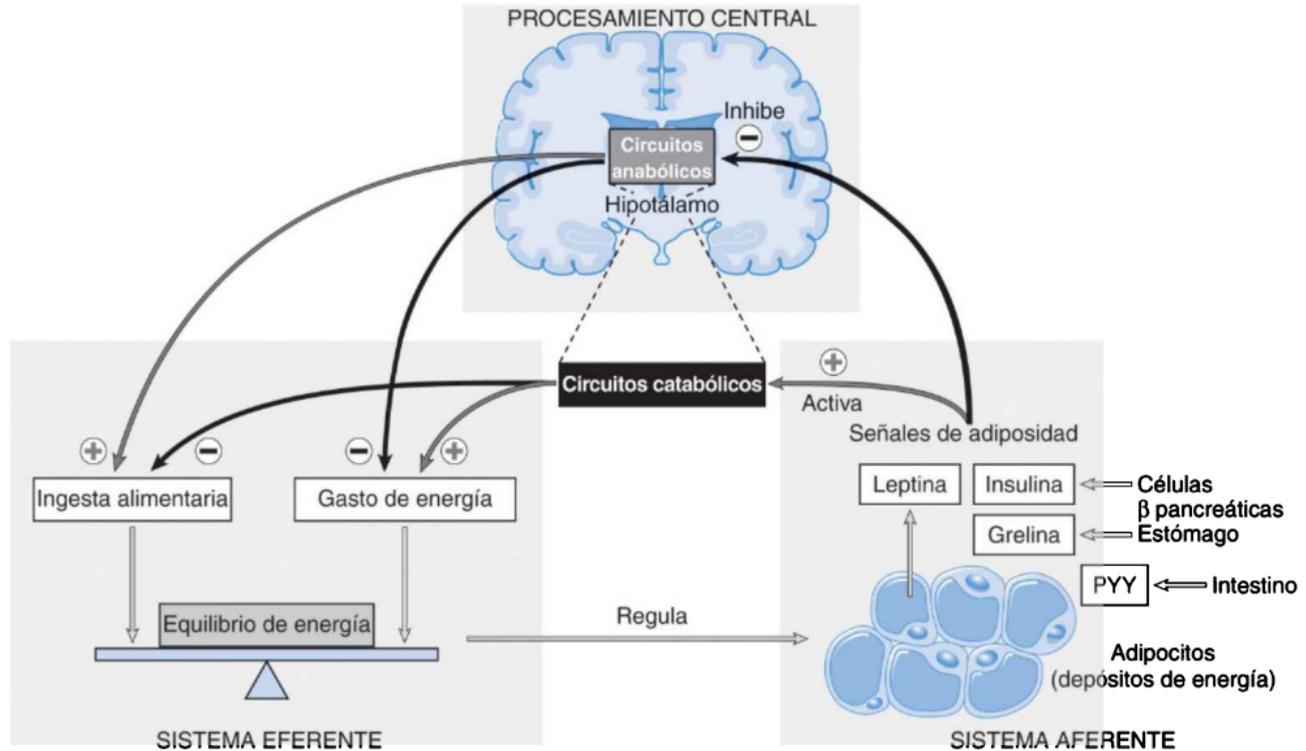


Figura 9-3 Regulación del equilibrio energético. Los tejidos adiposos generan señales que influyen en la actividad hipotalámica, que regula el apetito y la saciedad. Las señales del tejido adiposo reducen el consumo de alimentos al inhibir los circuitos anabólicos y potenciar el gasto de energía mediante la activación de los circuitos catabólicos.

masiva; las mutaciones del receptor de la melanocortina quizá sean responsables del 5% de las obesidades intensas.

Adiponectina (p. 445)

La *adiponectina* es una hormona polipeptídica producida por los adipocitos; disminuye la entrada en el hígado de triglicéridos y estimula la oxidación de grasa en el músculo esquelético. También reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Hormonas intestinales (p. 446)

Las *hormonas intestinales* son la grelina, el PYY y la insulina; actúan como iniciadores y finalizadores a corto plazo de la comida. La grelina es la única hormona intestinal conocida que aumenta el consumo de alimentos, probablemente por medio de la acción sobre neuronas NPY/AgRP; en los sujetos obesos se atenúa su supresión posprandial. La administración de PYY reduce el consumo de alimento; las concentraciones de PYY son bajas durante el ayuno y aumentan después de las comidas, y las de PYY aumentan después de una intervención quirúrgica de derivación gástrica. Las concentraciones de PYY son generalmente bajas en los pacientes con síndrome de Prader-Willi y pueden contribuir a su obesidad.

Acciones de los adipocitos (p. 446)

El *tejido adiposo* es también una fuente de citocinas proinflamatorias, tales como TNE, IL-6, e IL-1, generadoras de estados inflamatorios subclínicos crónicos que influyen en las concentraciones de reactantes de fase aguda hepáticos.

Regulación del número de adipocitos (p. 447)

El número absoluto de adipocitos se establece en la infancia y la adolescencia, y no varía significativamente después. La pérdida de peso se debe, pues, a reducción del tamaño de los adipocitos, no a cambios en su cantidad.

Otros factores emergentes asociados a la obesidad: la función del microbioma intestinal (p. 447)

La dieta influye en la composición bacteriana del colon, y la flora microbiana intestinal afecta radicalmente a la capacidad para catabolizar y absorber ciertos nutrientes (p. ej., fibra). Los cambios en la flora intestinal también alteran la integridad epitelial e influyen en el grado de inflamación gastrointestinal. Las ulteriores modificaciones en la expresión de la PYY (entre otras hormonas) modulan la regulación por retroalimentación del apetito.

Consecuencias generales de la obesidad (p. 447)

La obesidad aumenta el riesgo de varios trastornos, como:

- *Síndrome metabólico*, caracterizado por adiposidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.
- *Diabetes mellitus de tipo 2*, con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (v. capítulo 24).
- Hipertensión, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, que aumentan el riesgo de *enfermedad arterial coronaria*.
- La *esteatohepatitis no alcohólica* se caracteriza por un cambio graso que puede estar asociado a inflamación y lesión celular focal hepática y puede progresar a la cirrosis (v. capítulo 18).
- *Colelitiasis* (cálculos biliares), que es seis veces más frecuente en los obesos que en los delgados.
- *Síndrome de hipoventilación*, un grupo de alteraciones respiratorias de sujetos obesos asociado a hipersomnolencia, policitemia e insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*).
- *Artrosis*, que es atribuible a los efectos acumulativos del desgaste y a las roturas sobre las articulaciones.

Obesidad y cáncer (p. 448)

Entre el 4 y el 7% de los cánceres se asocian a obesidad. El IMC alto guarda una alta correlación con el adenocarcinoma esofágico y los cánceres de páncreas, tiroides, colon, mama, endometrio, riñón y vesícula biliar.

El mayor riesgo se atribuye a la resistencia periférica a la insulina y a la hiperinsulinemia asociada. Las concentraciones altas de insulina activan diversas cinasas (p. ej., fosfatidilinositol 3 cinasa y Ras) que influyen en la proliferación; la hiperinsulinemia también induce la producción del factor de crecimiento insulinoide 1, un péptido que es mitógeno y antiapoptótico. El estado proinflamatorio asociado a la obesidad favorece la carcinogénesis (v. capítulo 7). Finalmente, la obesidad influye en la producción de hormonas esteroideas que regulan el crecimiento y la diferenciación de la mama, el útero y otros tejidos; la mayor adiposidad aumenta la síntesis suprarrenal y ovárica de andrógenos, y las aromatasas de los adipocitos incrementan la producción de estrógenos a partir de precursores andrógenos.

Dietas, cáncer y aterosclerosis (p. 448)**Dieta y cáncer** (p. 448)

Los estudios epidemiológicos demuestran una variación geográfica y poblacional impresionante en la incidencia de cáncer, parte de la cual puede asociarse a la dieta.

- *Sustancias cancerígenas exógenas*: ejemplos de ellas son la aflatoxina en el desarrollo del carcinoma hepatocelular y la posible carcinogénesis de algunos aditivos alimentarios, edulcorantes artificiales y contaminantes como los pesticidas.
- *Síntesis endógena de sustancias cancerígenas a partir de componentes de la dieta*: ejemplos de ellas son las nitrosaminas y las nitrosamidas derivadas de amidas presentes en las proteínas digeridas, los derivados de los nitritos de los conservantes alimentarios o los producidos por una reducción de los nitratos vegetales por la flora intestinal. El mayor consumo de grasa aumenta también la producción de ácidos biliares que modifican la flora digestiva; el catabolismo posterior de los ácidos biliares produce metabolitos cancerígenos. Por el contrario, el aumento de la fibra de la dieta puede captar y eliminar posibles sustancias cancerígenas mientras reduce el tiempo de tránsito intestinal, lo que disminuye la exposición de la mucosa a metabolitos perjudiciales. Aunque son hipótesis atractivas, los datos son conflictivos.
- *Falta de factores protectores*: se supone que el selenio, el β -caroteno y las vitaminas C y E son anticancerígenos en virtud de sus propiedades antioxidantes; los datos son, de nuevo, incompletos.

Dieta y aterosclerosis (p. 449)

El menor consumo de colesterol y grasas animales saturadas, así como el aumento de las cantidades de ácidos grasos insaturados posiblemente pueden reducir las concentraciones séricas de colesterol y disminuir las complicaciones ateroscleróticas. Sin embargo, no se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos omega 3 proteja frente a las complicaciones cardiovasculares. La restricción calórica, relacionada con los efectos sobre la activación de la sirtuina y la reducción de la insulina, reduce el riesgo de aterosclerosis y también prolonga la vida.

10

Enfermedades de la lactancia y la infancia

Las principales causas de muerte en la lactancia y la infancia se enumeran en la tabla 10-1; la mayor mortalidad ocurre en el primer año y declina progresivamente hasta que sobrevienen los accidentes y los suicidios desde el comienzo de la adolescencia media. Las incidencias relativas de las diversas causas de mortalidad también dependen de la edad, de manera que las malformaciones congénitas, la prematuridad y el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se sitúan en el primer lugar de la lista durante el primer año de vida; en general, las malformaciones congénitas y las neoplasias malignas son las causas más importantes en todos los grupos de edad pediátricos.

Malformaciones congénitas (p. 452)

Las malformaciones congénitas son defectos morfológicos presentes en el nacimiento; en ocasiones se hacen patentes en fases posteriores de la vida. Alrededor del 3% de los recién nacidos en EE. UU. presentan una malformación congénita; claramente, tales malformaciones son compatibles con la vida. Sin embargo, se calcula que > 20% de todos los óvulos fecundados son tan anómalos que nunca dan lugar a un feto viable.

DEFINICIONES (p. 452)

Malformaciones: trastornos *intrínsecos* en la morfogenia; suelen ser multifactoriales y no se deben a un solo defecto genético.

Interrupciones: trastornos *extrínsecos* en la morfogenia que causan una destrucción secundaria de un tejido normal que previamente se había desarrollado con normalidad; las interrupciones no son hereditarias. El ejemplo clásico es una banda amniótica debida a una rotura amniótica que da lugar a bandas fibrosas que rodean, comprimen o anclan una parte del cuerpo en desarrollo.

Deformaciones: son frecuentes y afectan al 2% de los recién nacidos; como las interrupciones, se deben a un trastorno externo de la morfogenia. Se deben a una compresión localizada o generalizada ejercida por fuerzas mecánicas y se manifiestan en forma de anomalías en el contorno, la forma o la posición (p. ej., pies zambos). La mayoría tienen un riesgo bajo de recidiva. El factor subyacente más frecuente es la constricción uterina:

- Entre los factores maternos están los primeros embarazos, un útero pequeño o los leiomiomas.
- Los factores fetales y placentarios son el oligohidramnios, los fetos múltiples o las presentaciones fetales anómalas.

Secuencia: serie de anomalías debidas a una aberración iniciadora que lleva a múltiples efectos secundarios. Un ejemplo clásico es la *secuencia del oligohidramnios* (o *de Potter*). De este modo, el oligohidramnios (la reducción del líquido amniótico) puede deberse a diversos mecanismos: agenesia renal (la orina fetal es un componente importante del líquido amniótico), la insuficiencia placentaria debida a una hipertensión materna o una fuga amniótica. Independientemente de la causa, el oligohidramnios conduce a la secuencia de la compresión fetal con observaciones características que abarcan el aplanamiento facial, la

posición inadecuada de las manos y los pies, la luxación de la cadera y la compresión torácica con hipoplasia pulmonar (fig. 10-1).

Síndrome: combinación de malformaciones que no pueden explicarse por una sola aberración iniciadora y una cascada posterior. La mayoría de los síndromes se deben a un solo trastorno que afecta simultáneamente a varios tejidos (p. ej., infección vírica o alteración cromosómica).

Los términos específicos de órgano son:

- *Agenesia:* falta completa de un órgano y su primordio asociado.
- *Aplasia:* falta de un órgano debido a un fallo de desarrollo del primordio.
- *Atresia:* falta de una abertura, habitualmente de un órgano visceral hueco (p. ej., intestino).
- *Hipoplasia:* desarrollo insuficiente de un órgano con un menor número de células.
- *Hiperplasia:* aumento de tamaño de un órgano asociado a un mayor número de células.
- *Hipertrofia:* aumento del tamaño de un órgano debido a un aumento del tamaño de las células.
- *Hipotrofia:* reducción del tamaño de un órgano debido a un menor tamaño de las células.
- *Displasia:* en el contexto de las malformaciones; se refiere a una organización celular anómala.

Causas de las malformaciones (p. 454)

Las causas de las malformaciones congénitas se conocen solo en el 25 al 50% de los casos; se agrupan en tres categorías principales (tabla 10-2):

Causas genéticas (p. 454)

- Hay *anomalías cromosómicas* en el 10 al 15% de los lactantes nacidos vivos con malformaciones congénitas, aunque es importante señalar que el 80-90% de los fetos con alteraciones cromosómicas mueren dentro del útero. La mayoría de las aberraciones citogenéticas surgen de defectos en la gametogenia y no son, por tanto, familiares. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes en los lactantes nacidos vivos son (en orden de frecuencia):
 - Trisomía 21 (síndrome de Down).
 - Síndrome de Klinefelter (47,XXY).
 - Síndrome de Turner (45,X).
 - Trisomías 13 (Patau) y 18 (Edwards) (v. capítulo 5).
- Las *mutaciones de un solo gen* son relativamente infrecuentes, pero siguen patrones mendelianos de herencia; muchas implican la pérdida de función en genes que dirigen la organogenia o el desarrollo (p. ej., vía transmisora de señales de Hedgehog y defectos holoprosencefálicos en el desarrollo del prosencéfalo y la región media de la cara).

Influencias ambientales (p. 454)

- *Virus* (p. 454): el efecto se relaciona con la edad de gestación en el momento de la infección. Afortunadamente, las vacunaciones han reducido la incidencia de estas infecciones intrauterinas.
- *Fármacos y otras sustancias químicas* (p. 454): causan < 1% de las malformaciones congénitas. Las sustancias teratógenas son la talidomida, los antagonistas del folato, las hormonas androgénicas, los antiepilépticos y el ácido 13-*cis*-retinoico.
- *Alcohol:* el alcohol es la sustancia teratógena más ampliamente utilizada; es responsable de varias malformaciones estructurales, así como de deficiencias cognitivas y conductuales, que en conjunto se llaman *trastornos del espectro del alcohol fetal*. Los lactantes más afectados tienen un fenotipo teratógeno clásico llamado *síndrome alcohólico fetal* (retraso del crecimiento, microcefalia, defectos del tabique interauricular, hendiduras palpebrales cortas e hipoplasia maxilar).
- *Tabaquismo materno:* el consumo de tabaco materno durante el embarazo se asocia a un aumento de la incidencia de aborto espontáneo, parto prematuro, anomalías placentarias, bajo peso al nacer y SMSL.

TABLA 10-1 Causas de muerte en relación con la edad

Causas*	Frecuencia†
Por debajo de 1 año	660,6
Malformaciones y deformaciones congénitas, y alteraciones cromosómicas	
Trastornos relacionados con una gestación corta y bajo peso al nacer	
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)	
Recién nacido afectado por complicaciones maternas durante el embarazo	
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, el cordón y las membranas	
Sepsis bacteriana del recién nacido	
Dificultad respiratoria del recién nacido	
Enfermedades del aparato circulatorio	
Hemorragia neonatal	
1-4 años	28,3
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Malformaciones y deformaciones congénitas, y alteraciones cromosómicas	
Agresión (homicidio)	
Neoplasias malignas	
Cardiopatías‡	
5-9 años	12,5
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Neoplasias malignas	
Malformaciones y deformaciones congénitas, y alteraciones cromosómicas	
Agresión (homicidio)	
Gripe y neumonía	
10-14 años	15,7
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Neoplasias malignas	
Lesiones autoinfligidas (suicidio)	
Agresión (homicidio)	
Malformaciones y deformaciones congénitas, y alteraciones cromosómicas	

*Las causas se recogen por orden de frecuencia decreciente. Todas las causas y frecuencias se refieren a los datos estadísticos de finales de 2008 y principios de 2009.

†Las frecuencias se expresan por 100.000 habitantes para todas las causas dentro de cada grupo de edad.

‡Excluidas las cardiopatías congénitas.

Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention/NCHS, National Vital Statistics System: mortality, 2009 and 2008 (www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_tables.htm).

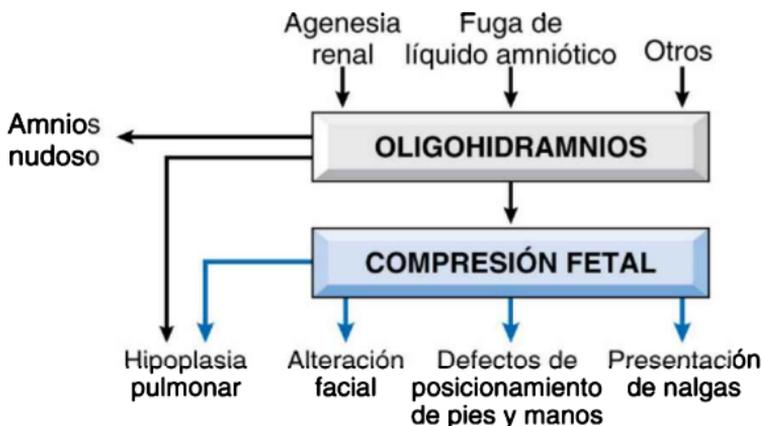


Figura 10-1 Diagrama esquemático de la secuencia del oligohidramnios.

TABLA 10-2 Causas de malformaciones congénitas en humanos

Causa	Frecuencia (%)
Genética	
Alteraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
Ambientales	
Infecciones maternas/placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Citomegalovirus	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Enfermedades maternas	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Fármacos y sustancias químicas	1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Difenilhidantoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13- <i>cis</i> -retinoico	
Otros	
Radiaciones	1
Multifactoriales (múltiples genes e influencias ambientales)	20-25
Desconocidas	40-60

Datos tomados de Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, New York, NY: Oxford University Press, 1993, p 115.

- *Diabetes materna* (p. 455): la incidencia de malformaciones importantes en madres diabéticas es del 6-10%. La hiperinsulinemia fetal inducida por la hiperglucemia materna causa un aumento de la grasa corporal, de la masa muscular y organomegalia (*macrosomía fetal*), malformaciones cardíacas, defectos del tubo neural y otras malformaciones del sistema nervioso central (SNC).

Herencia multifactorial (p. 455)

Las malformaciones pueden deberse a la interacción de factores ambientales con genes mutados; independientemente, pueden no tener ningún efecto o mínimo. Por ejemplo, los defectos del tubo neural exigen una predisposición genética y una carencia de folato materno.

Patogenia (p. 455)

- El momento en el que se produce cualquier lesión teratógena influye en la naturaleza e incidencia de la anomalía producida; un agente lesivo puede tener resultados significativamente diferentes dependiendo de cuándo actúa (fig. 10-2).
 - En el *período embrionario* temprano (primeras 3 semanas tras la fecundación), la lesión mata a tantas células que se producen la muerte y el aborto espontáneo o a un número tan limitado de células que el feto puede recuperarse sin muchas consecuencias.
 - Entre la tercera y la novena semanas del *período embrionario*, los órganos se están desarrollando a partir de las capas germinales y el embrión es muy sensible a la teratogenia.

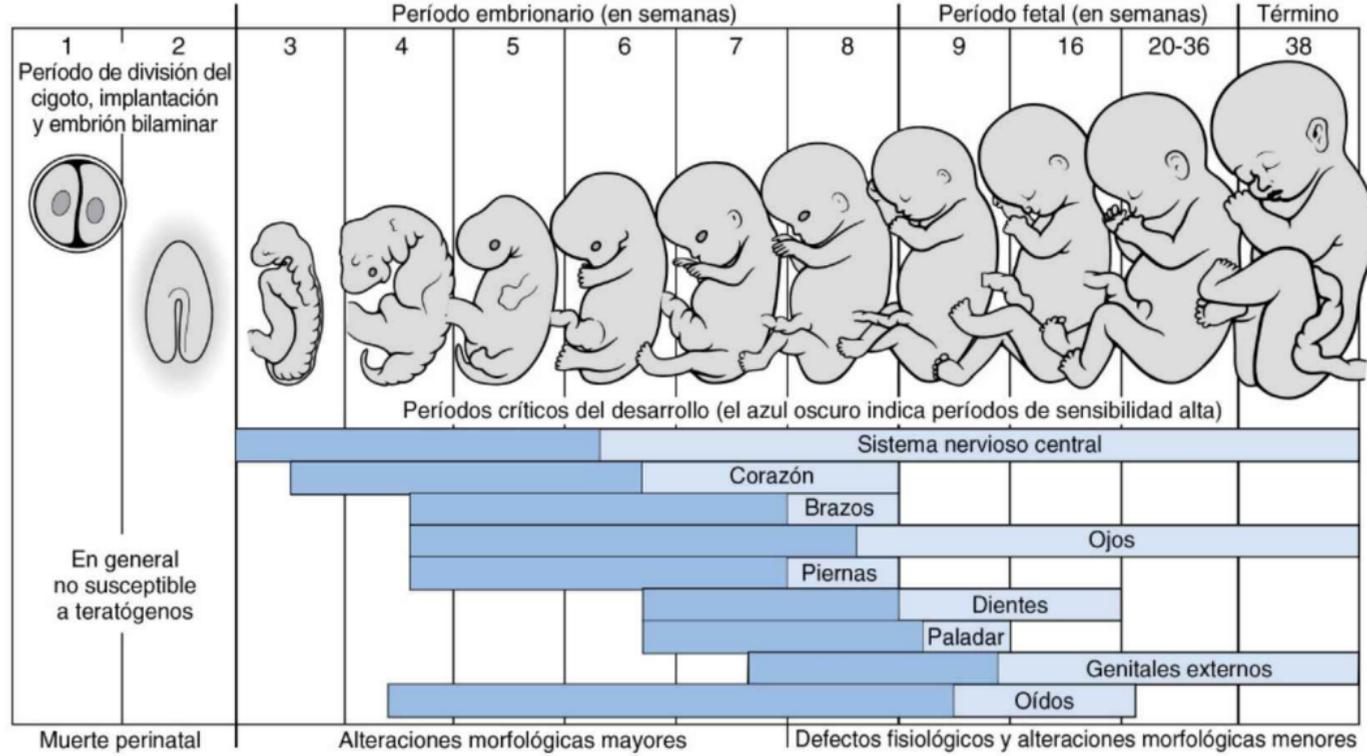


Figura 10-2 Períodos críticos en el desarrollo de varios sistemas orgánicos y malformaciones asociadas. (Modificado y reproducido de Moore KL, Persaud TVN (eds): The Developing Human, 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 1993, p 156.)

- El *período fetal* que sigue a la organogenia se caracteriza por mayor maduración y crecimiento, con una sensibilidad muy reducida a los elementos teratógenos. El feto es sensible, sin embargo, al retraso del crecimiento.
- Las sustancias teratógenas y los defectos genéticos pueden actuar sobre las mismas vías de desarrollo y dar lugar a malformaciones análogas.
 - El ácido valproico (un antiepiléptico) es teratógeno debido a la interrupción de la expresión de varios factores de transcripción *homeobox* (*HOX*); además, las mutaciones del gen *HOX* dan lugar a malformaciones congénitas que simulan la embriopatía por el valproato.
 - La vitamina A (retinol), en su forma de ácido *trans*-retinoico, es esencial para el desarrollo y la diferenciación normales; su ausencia en la embriogenia afecta a ojos, diafragma, pulmones y aparatos genitourinario y cardiovascular. A la inversa, una exposición excesiva es teratógena, con anomalías características del SNC, cardíacas y craneofaciales (p. ej., paladar hendido). Las consecuencias se atribuyen a una disregulación mediada por ácido retinoico de la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β); cabe destacar que las mutaciones en los componentes de la vía del TGF- β pueden inducir embriopatía por ácido retinoico.

Prematuridad y retraso del crecimiento fetal (p. 456)

La morbilidad y la mortalidad son mayores en lactantes nacidos antes de que se complete el período normal de gestación; la prematuridad es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal después de las malformaciones congénitas. Los niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación son considerados *pretérmino* (12% de los nacimientos en EE. UU.); los nacidos después de las 42 semanas de gestación, *a término*. Los lactantes que no crecen con normalidad durante la gestación también tienen un mayor riesgo, pero un recién nacido pequeño a término generalmente tiene menos consecuencias adversas que un lactante prematuro del mismo peso. Teniendo en cuenta la edad de desarrollo y el peso, los lactantes se clasifican en:

- Apropiado para su edad de gestación (entre los percentiles 10 y 90).
- Pequeño para su edad de gestación (por debajo del percentil 10).
- Grande para su edad de gestación (por encima del percentil 90).

Retraso del crecimiento fetal (p. 456)

Los principales factores de riesgo de la prematuridad son:

- *Rotura prematura* (antes de las 37 semanas de gestación) *de las membranas placentarias antes del término* (RPMPT): complica el 3% de los embarazos y es la causa más frecuente de prematuridad (33%). La RPMPT se asocia a tabaquismo o a malnutrición de la madre, a parto prematuro y a hemorragia vaginal durante la gestación. En su fisiopatología intervienen la inflamación placentaria y la activación de metaloproteinasas de la matriz extracelular.
- *Infección intrauterina* (el 25% de los nacimientos prematuros): aparece con la inflamación de las membranas placentarias (corioamnionitis) y/o del cordón umbilical (funisitis). Entre los microorganismos responsables están *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*. La activación del receptor de tipo señuelo (TLR) puede alterar la regulación de la producción de prostaglandinas, lo que conduce a una contracción del músculo liso uterino.
- *Alteraciones estructurales uterinas, cervicales y placentarias* (p. ej., miomas uterinos o «incompetencia cervical»).
- *Gestación múltiple* (embarazo gemelar).

Los lactantes con *crecimiento fetal retrasado* (CFR; también llamado *retraso del crecimiento intrauterino*) son pequeños para la edad de gestación. Al CFR contribuyen tres factores principales:

- **Anomalías fetales** (p. 457): a pesar del aporte nutricional materno, puede haber una afectación del crecimiento fetal; suele haber una restricción simétrica del crecimiento: todos los sistemas orgánicos se afectan de forma proporcional. Las causas son:
 - Anomalías cromosómicas (p. ej., triploidía y trisomías 18, 13 y 21).
 - Malformaciones congénitas.
 - Infecciones congénitas, la mayoría del grupo TORCH (*toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, virus herpes*).
- **Anomalías placentarias** (p. 457): el crecimiento fetal vigoroso en el tercer trimestre demanda un crecimiento y desarrollo placentarios adecuados; los defectos en el aporte placentario suelen dar lugar a un retraso del crecimiento asimétrico, con un respeto relativo del encéfalo. Las causas son:
 - Alteraciones vasculares umbilicales y placentarias (una sola arteria umbilical, inserción anómala, etc.).
 - Desprendimiento de placenta.
 - Placenta previa (placenta de implantación baja).
 - Trombosis e infartos placentarios.
 - Infecciones placentarias.
 - Gestaciones múltiples.
- **Anomalías maternas** (p. 457): las causas del CFR son las más frecuentes; prácticamente todas ellas dan lugar a una reducción del aporte sanguíneo placentario. Esto impone riesgos significativos de disfunción del SNC, problemas de aprendizaje y un deterioro auditivo o visual. Las causas son:
 - Preeclampsia.
 - Hipertensión.
 - Trombofilias hereditarias (p. ej., mutaciones del factor V de Leiden).
 - Trombofilias adquiridas (p. ej., síndrome por anticuerpos antifosfolípidos).
 - Malnutrición.
 - Consumo de opiáceos o alcohol.
 - Tabaquismo.
 - Ciertos fármacos (p. ej., teratógenos).

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (p. 457)

Entre las muchas causas de insuficiencia respiratoria neonatal (p. ej., sedación materna, aspiración de sangre o líquido amniótico, traumatismo craneal fetal o vuelta del cordón umbilical alrededor del cuello), la más frecuente es el síndrome de la dificultad respiratoria (SDR), también conocido como *enfermedad de las membranas hialinas*.

Patogenia (p. 457) (fig. 10-3)

La inmadurez pulmonar es el sustrato más importante; la incidencia de SDR es del 60% en los lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación y < 5% en los lactantes nacidos después de las 37 semanas de gestación. El surfactante pulmonar inadecuado es la característica clave; la síntesis de surfactante por los neumocitos de tipo II (v. capítulo 15) se acelera desde las 35 semanas de gestación, momento en que se producen fosfolípidos y glucoproteínas que influyen en la inmunidad innata y la tensión superficial alveolar:

- La reducción del surfactante da lugar a un aumento de la tensión superficial alveolar, a una atelectasia alveolar progresiva y a una elevación de las presiones inspiratorias necesarias para expandir los alvéolos.
- La hipoxemia provoca acidosis, vasoconstricción pulmonar, hipoperfusión pulmonar, lesión endotelial capilar y epitelial alveolar, y fuga de plasma a los alvéolos.

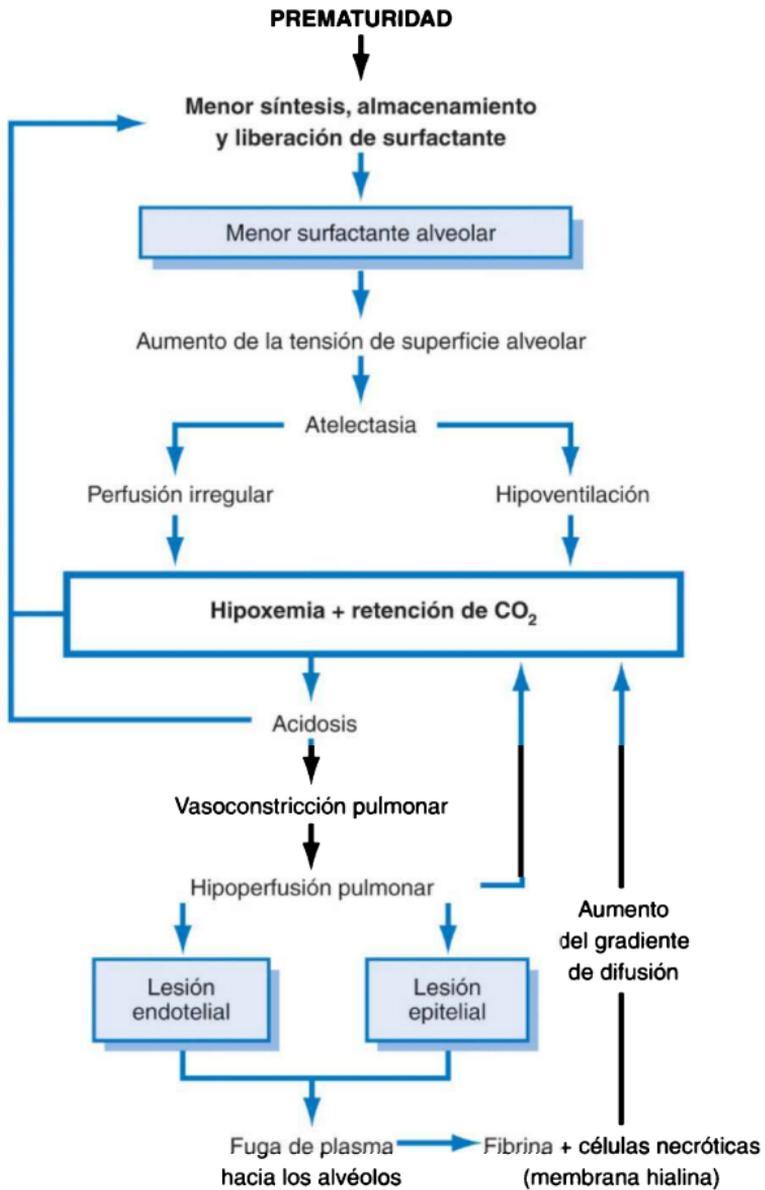


Figura 10-3 Esquema resumen de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (v. texto).

- Las proteínas plasmáticas se combinan con la fibrina y los neumocitos alveolares necrosados para formar *membranas hialinas* que dificultan más el intercambio de gas.
- Los *corticoesteroides* reducen el SDR al inducir la producción de lípidos y apoproteína del surfactante. El aumento de las concentraciones fetales de insulina, debido a la diabetes materna, suprime la producción de surfactante.

Morfología (p. 458)

- **Macroscópica:** los pulmones son sólidos, carecen de aire y tienen un color púrpura.
- **Microscópica:** los alvéolos están poco desarrollados y con frecuencia se colapsan; «membranas» proteináceas recubren los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos aleatorios.

Características clínicas (p. 458)

El lactante típico con SDR es prematuro pero adecuado para la edad de gestación. La madurez pulmonar (reflejo de la síntesis de surfactante) se

evalúa midiendo la relación en el líquido amniótico entre la lecitina y la esfingomielina. El tratamiento con corticoesteroides prenatal puede inducir la producción de surfactante. Si el parto no puede retrasarse hasta que se produzca el surfactante adecuado, el tratamiento consiste en la reposición del surfactante y la administración de oxígeno. En los casos sin complicaciones, la recuperación comienza en 3-4 días; sin embargo, debido a la elevada concentración del oxígeno administrado, los lactantes están en riesgo de sufrir una *retinopatía de la prematuridad* y una *displasia broncopulmonar (DBP)*.

- La retinopatía se produce cuando el tratamiento hiperóxico reduce la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y causa una apoptosis de las células endoteliales; el retorno posterior a la hipoxia relativa del aire ambiente causa la proliferación característica de los vasos de la retina.
- La DBP se atribuye a una alteración de la tabicación alveolar en el contexto de la hiperoxia, la hiperventilación y las citocinas inflamatorias; la DBP se manifiesta por un descenso del número de alvéolos (*hipoplasia alveolar*) y una configuración capilar dismórfica.

Los lactantes que se recuperan de un SDR pueden sufrir otras complicaciones de la prematuridad, como el conducto arterioso persistente, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante (ECN).

Enterocolitis necrosante (p. 459)

La ECN ocurre sobre todo en lactantes prematuros; la incidencia es inversamente proporcional a la edad de gestación (10% de los lactantes con peso muy bajo al nacer; es decir, peso ≤ 1.500 g). Los trastornos predisponentes son la colonización bacteriana del intestino y la alimentación enteral, que inducen mediadores inflamatorios; en particular, la producción del factor activador de las plaquetas está implicada en la promoción de la apoptosis del enterocito y en el aumento de la permeabilidad intercelular. Esto incrementa la migración transparietal de bacterias con un círculo vicioso de inflamación y necrosis de la mucosa asociadas.

La ECN suele afectar al íleon terminal, el ciego y la porción derecha del colon. Los lactantes afectados acuden con heces sanguinolentas, distensión abdominal y un colapso circulatorio progresivo; puede haber gas dentro de la pared intestinal (*neumatosis intestinal*). Microscópicamente, se observa una necrosis coagulativa mucosa a transparietal, úlceras, colonización bacteriana y burbujas de gas submucosas. La ECN temprana a menudo puede tratarse de forma conservadora, aunque del 20 al 60% requieren la resección de los segmentos intestinales necrosados, y la mortalidad perinatal es elevada; los supervivientes pueden tener una estenosis intestinal tras la ECN por la fibrosis asociada a la curación.

Infecciones perinatales (p. 459)

Las infecciones suelen adquirirse por vía transcervical (es decir, ascendente) o transplacentaria (es decir, hematológica); en ocasiones los microbios ascendentes infectan el endometrio y después al feto a través de las vellosidades coriónicas.

Infecciones transcervicales (ascendentes) (p. 459)

La mayoría de las infecciones bacterianas y algunas víricas se producen por vía cervicovaginal. La infección puede adquirirse *in utero*, por la inhalación de líquido amniótico infectado hasta los pulmones, o durante el parto, al pasar a través del canal del parto infectado. El parto prematuro es una consecuencia frecuente, bien por afectación del saco amniótico mediada por inflamación, bien por liberación de prostaglandinas por los neutrófilos, que precipitan la inducción del parto. En el feto, la neumonía, la sepsis y la meningitis son las secuelas más habituales.

Infecciones transplacentarias (hematológicas) (p. 460)

La mayoría de las infecciones parasitarias (p. ej., toxoplasma, paludismo) y víricas, así como algunas bacterianas (*Listeria*, sífilis), entran en el torrente sanguíneo fetal a través de las vellosidades coriónicas. La infección puede producirse en cualquier momento durante la gestación o, en ocasiones, en el parto (hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Las secuelas son muy variables, dependiendo de la edad de gestación y del microorganismo; los resultados adversos son el aborto espontáneo, la muerte fetal, la hidropesía fetal (v. más adelante) y la anemia congénita (p. ej., parvovirus B19).

Todas las infecciones TORCH tienen manifestaciones similares, como fiebre, encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonitis, miocarditis, anemia hemolítica y lesiones cutáneas vesiculares o hemorrágicas; las secuelas a largo plazo son retraso de crecimiento y mental, cataratas, anomalías cardíacas congénitas y defectos óseos.

Sepsis (p. 460)

La sepsis de inicio temprano (primeros 7 días de vida) suele deberse a estreptococos del grupo B y se adquiere en el nacimiento o poco antes; junto con la sepsis, los lactantes se presentan con neumonía y, en ocasiones, meningitis. La sepsis de inicio tardío (hasta los 3 meses) a menudo se debe a *Listeria* o *Candida*.

Hidropesía fetal (p. 461)

La *hidropesía fetal* se refiere a la acumulación de líquido (edema) en el feto durante el crecimiento intrauterino; la tabla 10-3 enumera las posibles causas. La acumulación puede ser variable, desde intensa y generalizada

TABLA 10-3 Causas seleccionadas de hidropesía fetal no inmunitaria

Cardiovasculares

Malformaciones
Taquiarritmia
Insuficiencia de alto gasto

Cromosómicas

Síndrome de Turner
Trisomía 21, trisomía 18

Causas torácicas

Malformación adenomatoide quística
Hernia diafragmática

Anemia fetal

α -talasemia homocigótica
Parvovirus B19
Hidropesía inmunitaria (Rh y ABO)

Gestación gemelar

Transfusión fetofetal

Infección (excepto parvovirus)

Citomegalovirus
Sífilis
Toxoplasmosis

Malformaciones genitourinarias

Tumores

Trastornos metabólicos/genéticos

Nota: La causa de la hidropesía fetal puede ser indeterminada («idiopática») hasta en el 20% de los casos. Datos tomados de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E, Kapur RP, Oligny LL, Siebert JR (eds): *Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child*, St Louis, MO: Mosby, 2007, p 33.

(*hidropesía fetal*, habitualmente mortal) a las formas más localizadas no mortales, como los derrames pleurales y peritoneales aislados o las acumulaciones de líquido en la región posterior de la nuca (higroma quístico).

Hidropesía inmunitaria (p. 461)

La *hidropesía inmunitaria* es un trastorno hemolítico causado por la incompatibilidad de grupo sanguíneo entre la madre y el feto. Si los eritrocitos fetales expresan antígenos paternos que son extraños para la madre, desencadenarán respuestas de anticuerpos que pueden causar una hemólisis de eritrocitos. Las moléculas más importantes son el antígeno Rh D y los antígenos del grupo sanguíneo ABO.

Etiología y patogenia (p. 461; fig. 10-4)

La base subyacente de la enfermedad es la inmunización de la madre frente a los antígenos presentes en los eritrocitos fetales, seguida del paso libre de los anticuerpos maternos a través de la placenta y al interior del feto. Estos anticuerpos se unen a los eritrocitos y median la lisis dependiente del complemento y/o su fagocitosis por células portadoras del receptor de la Fc.

- Los eritrocitos fetales pueden alcanzar la circulación materna durante el nacimiento del niño o durante el último trimestre del embarazo (debido a la pérdida de la barrera citotrofoblástica).
- La primera exposición al estímulo antigénico desencadena la producción de anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) que no cruzan la

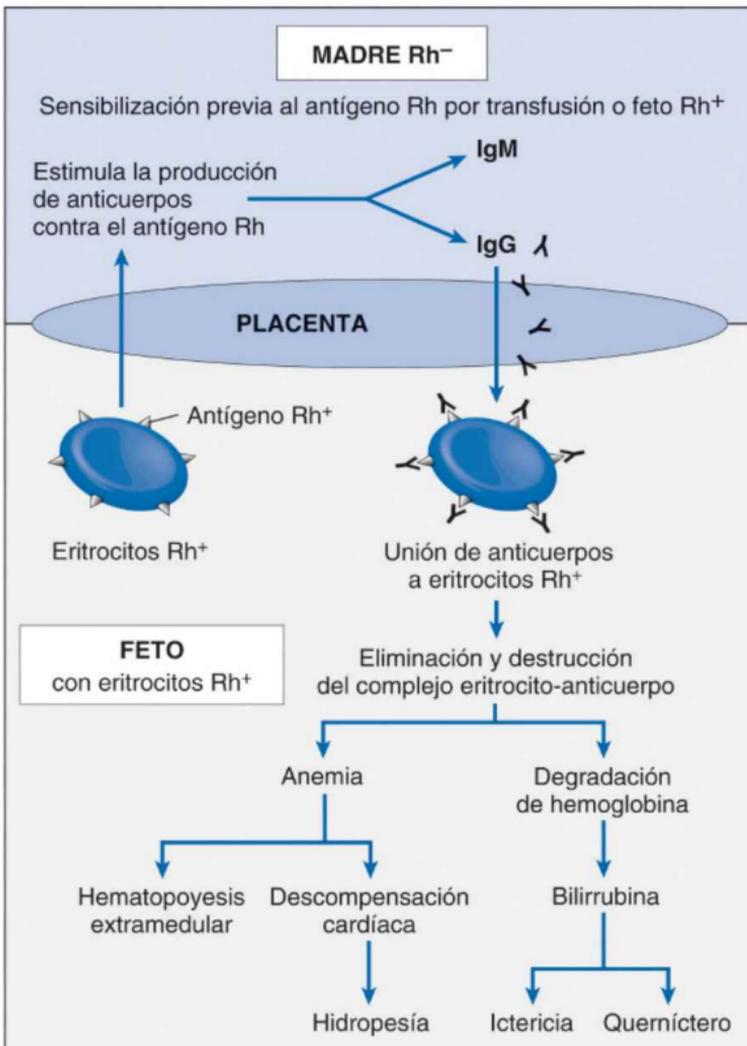


Figura 10-4 Patogenia de la hidropesía inmunitaria (v. texto).

- placenta; sin embargo, los embarazos posteriores pueden desencadenar la producción de respuestas de IgG maternas que cruzan la placenta.
- En madres Rh negativas, la profilaxis con inmunoglobulina anti-D en el momento del parto suele evitar la sensibilización y la consiguiente enfermedad hemolítica.
 - Aunque la incompatibilidad ABO es más frecuente que la Rh, la enfermedad hemolítica es rara en tales desparejamientos porque:
 - La mayoría de los anticuerpos ABO son IgM y no cruzan la placenta.
 - Los eritrocitos neonatales expresan pocos antígenos A y B.
 - Muchas células, además de los eritrocitos, expresan antígenos A o B y, por tanto, adsorben la mayoría de los anticuerpos que entran en el torrente sanguíneo fetal.
 - La incompatibilidad ABO concurrente tiende a reducir la inmunización Rh, ya que cualquier eritrocito fugado pronto queda cubierto de anticuerpos maternos frente a A o B y es eliminado.

La *anemia* es una secuela importante. Si es leve puede producirse una hematopoyesis extramedular fetal. Si es intensa, hay una isquemia cardíaca y hepática progresiva; la lesión hepática lleva a una menor síntesis de proteínas, mientras que la hipoxia cardíaca causa descompensación e insuficiencia. La combinación de una menor presión oncótica con un aumento de la presión hidrostática venosa (es decir, insuficiencia cardíaca) da lugar a un edema generalizado.

La *ictericia* aparece porque la hemólisis produce bilirrubina no conjugada; esta atraviesa la barrera hematoencefálica fetal poco desarrollada y daña el SNC (*querníctero*).

Hidropesía no inmunitaria (p. 462)

Las principales causas son las siguientes:

- *Malformaciones cardiovasculares*; las malformaciones congénitas o las arritmias pueden provocar una insuficiencia congestiva.
- *Alteraciones cromosómicas* (síndrome de Turner, trisomías 21 y 18), que se deben a menudo a anomalías estructurales cardíacas. En el síndrome de Turner, el drenaje linfático aberrante en el cuello puede llevar a la acumulación local de líquido (*higromas quísticos*).
- *Anemia fetal no relacionada con la hemólisis inmunitaria* (p. ej., la α -talasemia homocigótica o el parvovirus B19; en el último, el virus se replica dentro de precursores eritroides [normoblastos], lo que conduce a la apoptosis y la anemia aplásica).
- Embarazos de gemelos monocigóticos y transfusiones entre gemelos a través de anastomosis entre las dos circulaciones (10% de las hidropesías no inmunitarias).

Morfología (p. 462)

Las observaciones anatómicas varían con la gravedad de la hidropesía y la causa subyacente. Con anemia fetal, el feto y la placenta están pálidos; hay hepatoesplenomegalia por insuficiencia cardíaca y congestión. Excepto en las infecciones por parvovirus, la médula ósea exhibe una hiperplasia eritroide compensadora y múltiples órganos muestran una hematopoyesis extramedular; el aumento de la hematopoyesis deposita un gran número de eritrocitos inmaduros en la sangre periférica (de ahí el nombre de *eritroblastosis fetal*).

Errores congénitos del metabolismo y otros trastornos genéticos (p. 464)

Fenilcetonuria (p. 464)

La *fenilcetonuria* (FCU) es una enfermedad autosómica recesiva, que afecta a 1 de cada 10.000 lactantes de raza blanca. Suele asociarse a mutaciones

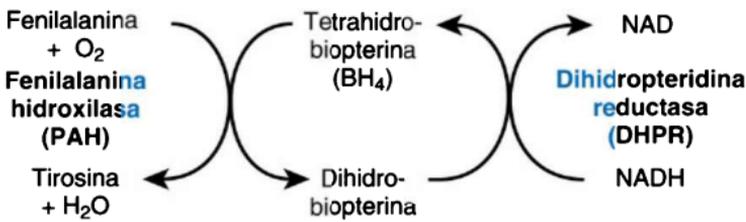


Figura 10-5 Sistema de la PAH. La carencia de PAH o dihidropteridina reductasa (DHPR) puede provocar FCU.

bialélicas del gen que codifica la *fenilalanina hidroxilasa (PAH)*, responsable de la conversión de la fenilalanina en tirosina. En torno al 2% de los casos de FCU se deben a defectos en la regeneración de la tetrahidrobiopterina (BH₄), factor necesario en la actividad de la PAH (fig. 10-5). Hay más de 500 alelos asociados a la enfermedad, correlacionándose la gravedad del trastorno con el nivel de la actividad enzimática y el aumento asociado de las concentraciones de fenilalanina. Algunas mutaciones de PAH inducen solo concentraciones moderadamente elevadas de fenilalanina sin secuelas neurológicas, lo que se denomina *hiperfenilalaninemia benigna*.

Aunque normales en el nacimiento, los lactantes afectados exhiben un aumento de la fenilalanina plasmática en las primeras semanas de vida, seguido de una alteración del desarrollo del encéfalo y retraso mental. Los afectados también presentan convulsiones, menor pigmentación (por reducción de la tirosina y, en consecuencia, de la síntesis de melanina) y eccema. El cribado de la elevación del metabolito de la fenilalanina en la orina permite un diagnóstico temprano y la restricción dietética posterior de la fenilalanina impide la mayoría de las secuelas clínicas. La fenilalanina y sus metabolitos son teratógenos: los lactantes nacidos de madres con FCU y concentraciones altas de fenilalanina presentan microcefalia y retraso mental.

Galactosemia (p. 465)

La lactasa de la mucosa intestinal convierte la lactosa en glucosa y galactosa; esta última se metaboliza entonces en glucosa por tres enzimas adicionales (fig. 10-6). Los defectos enzimáticos conducen a la acumulación de metabolitos tóxicos (*galactosemia*). La forma más frecuente y con mayor relevancia clínica es una mutación autosómica recesiva en la *galactosa-1-fosfato uridil transferasa (GALT)*; los pacientes afectados acumulan galactosa-1-fosfato y concentraciones altas de galactitol (un poliol de la galactosa) y galactonato (un metabolito de la galactosa oxidada).

El cuadro clínico es variable, ya que depende de las mutaciones de GALT. Es clásico que los lactantes presenten retraso del crecimiento y vómitos y diarrea después ingerir leche. Las secuelas patológicas importantes son la hepatomegalia debida a la acumulación de grasa en el hígado, la cirrosis, las cataratas y alteraciones inespecíficas del SNC (incluido el retraso mental).

El cribado urinario revela la presencia de un azúcar reductor anómalo. La retirada de la galactosa de la dieta durante al menos los primeros 2 años de vida impide la mayoría de las secuelas. Sin embargo, los pacientes mayores pueden exhibir trastornos en el habla, ataxia y fracaso gonadal.

Fibrosis quística (mucoviscidosis) (p. 466)

La *fibrosis quística (FQ)* es un trastorno autosómico recesivo que afecta al transporte de iones en las células epiteliales y causa una secreción anómala de líquido en las glándulas exocrinas, así como en las mucosas respiratoria, digestiva y reproductiva. Se produce en 1 de cada 2.500 nacidos vivos en EE. UU. (es decir, 1 de cada 20 son portadores en los sujetos de raza blanca, pero menos en otros grupos) y es la enfermedad genética mortal más frecuente que afecta a poblaciones blancas. Los portadores heterocigóticos también tienen una mayor incidencia de problemas respiratorios y pancreáticos que la población general.

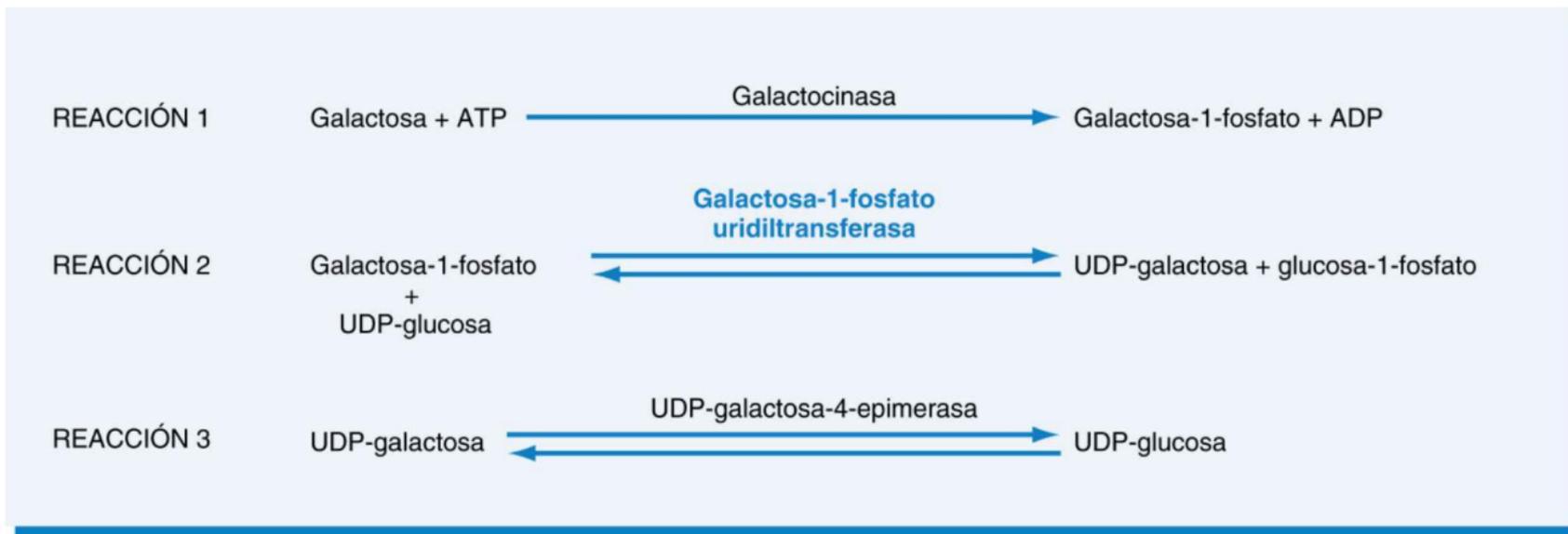


Figura 10-6 Vía del metabolismo de la galactosa. *ADP*, difosfato de adenosina; *ATP*, trifosfato de adenosina; *UDP*, difosfato de uridina.

Gen de la fibrosis quística: estructura y función normales (p. 466)

- El gen mutado en la FG codifica la proteína reguladora transmembrana de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), un canal del cloro; la activación del canal se produce por un aumento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular inducido por un agonista, seguido de la activación de la proteína cinasa A y de la fosforilación de la CFTR.
- La CFTR regula otros canales iónicos y procesos celulares. Aunque las mutaciones de la FQ afectan de forma específica a la CFTR, las manifestaciones de la enfermedad están relacionadas con las interacciones de CFTR con otros canales iónicos y procesos celulares. Entre ellos se encuentran los canales de potasio, de sodio y de las uniones en hendidura (*gap junction channels*), así como el transporte de trifosfato de adenosina y la secreción de moco.
- La asociación de la CFTR al canal de sodio epitelial (ENaC) es la que tiene la mayor relevancia fisiopatológica para la FQ. ENaC es una proteína de membrana apical típica en el epitelio exocrino que es responsable del transporte de sodio.
- Las funciones de la CFTR son específicas de los tejidos (fig. 10-7).
 - En el epitelio del conducto de la glándula sudorípara ecrina, la CFTR normal aumenta la actividad de ENaC. En la FQ, la actividad de ENaC se pierde, lo que da lugar a un sudor hipertónico (de ahí la prueba del cloro en el sudor que se usa para el diagnóstico clínico).
 - En el epitelio respiratorio e intestinal, la CFTR normal inhibe la actividad de ENaC. En la FQ, la actividad reforzada de ENaC aumenta el movimiento del sodio al interior de las células; además de la menor cantidad de cloro en la luz, hay una mayor reabsorción osmótica de agua de la luz, lo que conduce a la deshidratación de las secreciones de moco. La acción mucociliar defectuosa y la acumulación de secreciones hiperconcentradas y viscosas obstruye, finalmente, el flujo procedente de los órganos (de ahí el otro nombre de la enfermedad: *mucoviscidosis*).
- La CFTR media el transporte del bicarbonato. La CFTR se expresa junto con una familia de intercambiadores aniónicos llamada *SLC26*. En los tejidos normales se secretan líquidos alcalinos (que contienen bicarbonato), mientras que en el contexto de algunas mutaciones de CFTR se secretan líquidos ácidos, lo que lleva a un ambiente ácido que hace precipitar la mucina y obstruye el conducto.

Gen de la fibrosis quística: espectro de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo (p. 468)

Se han identificado al menos 1.800 mutaciones causantes de enfermedad de la CFTR; afectan a diferentes regiones de la CFTR, lo que tiene diversas consecuencias funcionales y secuelas clínicas de gravedad variable. La más frecuente (70% en todo el mundo) es una delección de tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición 508 (es decir, $\Delta F508$); esto da lugar a un procesamiento intracelular defectuoso de la CFTR que hace que se degrade antes de que alcance la superficie celular. Otras mutaciones afectan sobre todo a la síntesis de la proteína, a la unión del ATP (que impide su activación), a la conductancia del cloro o a los canales iónicos asociados.

En los pacientes homocigóticos respecto a la mutación $\Delta F508$ (o una combinación de dos mutaciones cualquiera «graves») se observa la ausencia casi total de la función de la CFTR; se presenta con una enfermedad clínica grave (FQ clásica), incluidas una insuficiencia pancreática temprana y varios grados de daño pulmonar. Los pacientes con otras combinaciones pueden presentarse con características de FQ atípica o variante, incluidas una pancreatitis crónica aislada, una enfermedad pulmonar crónica de comienzo tardío o solo infertilidad (causada por la falta bilateral de conductos deferentes).

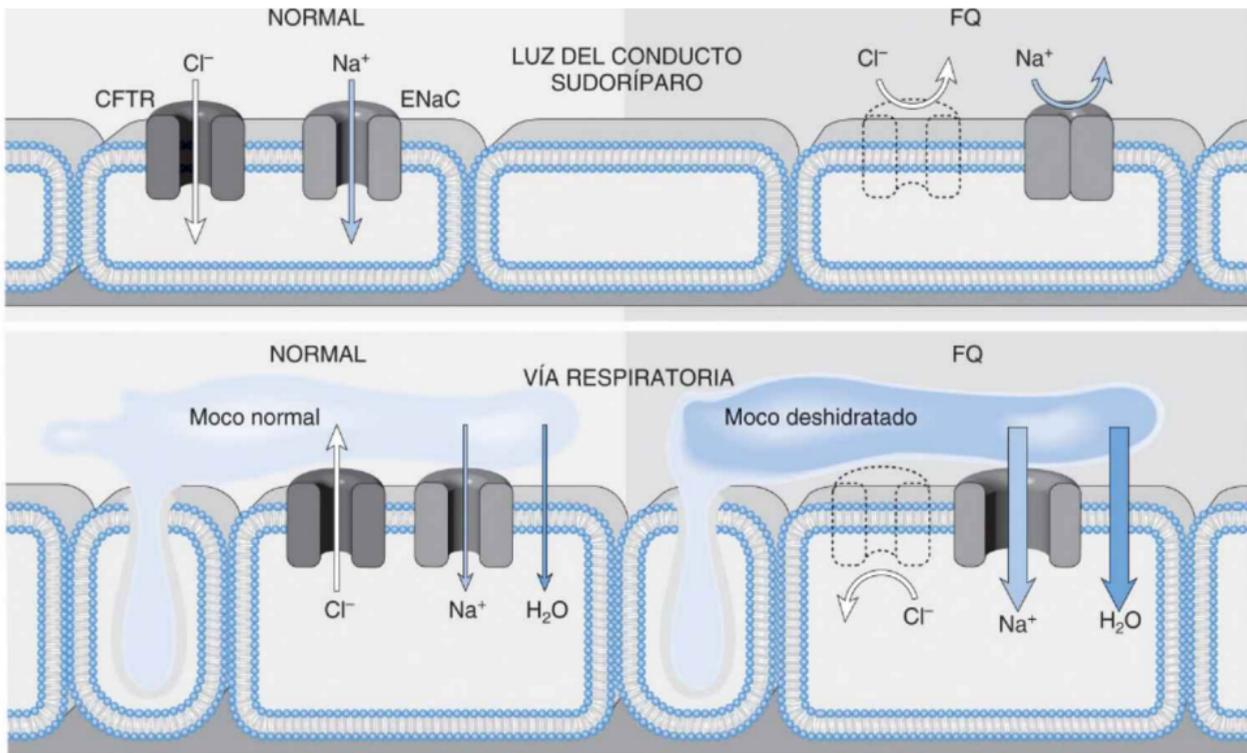


Figura 10-7 Una alteración del canal del cloruro en el conducto sudorífero (*arriba*) genera aumento de las concentraciones de cloro y sodio en el sudor. En las vías respiratorias (*abajo*), los pacientes con FQ presentan secreción de cloruro reducida y aumento de la reabsorción de sodio y agua, lo que causa deshidratación de la capa de moco que reviste las células epiteliales, acción mucociliar defectuosa y formación de tapones de moco.

Modificadores genéticos y ambientales (p. 469)

Los modificadores genéticos y ambientales influyen en la gravedad de la FQ. De este modo, la menor expresión de lectina 2 ligadora de manosa (implicada en la opsonización de los microbios) confiere un riesgo tres veces mayor de enfermedad pulmonar terminal; los polimorfismos que influyen en la expresión del TGF- β (un inhibidor directo de la función de CFTR) también exacerban el fenotipo pulmonar.

La naturaleza de las infecciones pulmonares secundarias (p. ej., *Pseudomonas*), con más o menos producción de biopelícula mucoide de polisacáridos, también influye en la inflamación y posterior destrucción del pulmón.

Morfología (p. 469)

Las características son variables dependiendo del epitelio afectado y de la intensidad de la afectación:

- **Páncreas:** hay alteraciones en el 85-90% de los pacientes, desde la acumulación de moco en los conductos pequeños con dilatación leve a atrofia total del páncreas exocrino. La falta de secreciones pancreáticas exocrinas reduce la absorción de grasa y produce avitaminosis A, la cual explica en parte la metaplasia escamosa ductal.
- **Intestino:** los tapones viscosos y espesos de moco (*íleo meconial*) pueden obstruir el intestino delgado (5-10% de los lactantes afectados).
- **Hígado:** los tapones de material mucinoso en los canalículos biliares (5% de los pacientes) dan lugar a una cirrosis hepática difusa.
- **Glándulas salivales:** como el páncreas, con frecuencia estas muestran una dilatación ductal progresiva, una metaplasia ductal escamosa y atrofia glandular.
- **Pulmones:** en la mayoría de los casos hay afectación de los pulmones y constituye la complicación más grave de la FQ. La hiperplasia de las células caliciformes y las secreciones viscosas bloquean y dilatan los bronquiolos. Las infecciones y abscesos pulmonares superpuestas son frecuentes. Destacan *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*; *Burkholderia cepacia* se asocia a una enfermedad fulminante.
- **Vía genital masculina:** hay azoospermia e infertilidad en el 95% de los pacientes del sexo masculino que alcanzan la vida adulta, con frecuencia con la falta congénita de conductos deferentes.

Características clínicas (p. 470)

Las diferentes variantes moleculares y la presencia de modificadores secundarios dan lugar a manifestaciones clínicas muy variables. En la FQ clásica, la insuficiencia pancreática exocrina es universal, asociada a malabsorción, la cual se manifiesta en forma de heces voluminosas y malolientes, distensión abdominal y escasa ganancia de peso. La escasa absorción de grasas da lugar a deficiencias de vitaminas liposolubles (es decir, A, D y K). Los pólipos nasosinusales recurrentes afectan al 10-25% de los pacientes y el 95% de los hombres son infértiles por azoospermia obstructiva (habitualmente por ausencia congénita de conducto deferente). Las complicaciones cardiorrespiratorias, como tos crónica, infecciones pulmonares persistentes, enfermedad pulmonar obstructiva y *cor pulmonale*, son las causas más frecuentes de muerte (~80%); un 15% de los pacientes desarrollan una hepatopatía crónica. La esperanza de vida media se aproxima actualmente a los 40 años.

El tratamiento suele basarse en antimicrobianos, reposición de enzimas pancreáticas y trasplante pulmonar bilateral. Recientemente se ha introducido un tratamiento «potenciador» para formas con defecto de CFTR presentes en concentraciones normales en la membrana celular; los fármacos biodisponibles por vía oral restablecen parcialmente la función de transporte iónico normal.

Síndrome de muerte súbita del lactante (p. 471)

El SMSL es definido oficialmente por el National Institute of Clinical Health and Human Development como: «la muerte repentina de un

TABLA 10-4 Factores de riesgo y hallazgos *post mortem* asociados al síndrome de muerte súbita del lactante

Parentales

Edad materna joven (menos de 20 años)
 Consumo de tabaco materno durante el embarazo
 Consumo de drogas por *cualquiera* de los progenitores, especialmente consumo paterno de marihuana y materno de opiáceos o cocaína
 Intervalos intergestacionales cortos
 Cuidados prenatales tardíos o ausentes
 Bajo nivel socioeconómico
 Afroamericanos o nativos americanos (¿factores socioeconómicos?)

Del lactante

Anomalías del tronco del encéfalo, asociadas a retraso del desarrollo de la activación neurovegetativa y el control cardiorrespiratorio
 Prematuridad y/o bajo peso al nacer
 Sexo masculino
 Producto de un parto múltiple
 SMSL en un hermano anterior
 Antecedentes de infecciones respiratorias
 Polimorfismos de línea germinal en genes del sistema nervioso autónomo

Ambientales

Decúbito prono o lateral durante el sueño
 Niños que duermen sobre superficie blanda
 Hipertermia
 Niños que duermen acompañados durante los primeros 3 meses de vida

*El SMSL no es la única causa de MSIL, sino un *diagnóstico de exclusión*. Por tanto, la realización de una autopsia a veces revela datos que explican la causa de la MSIL en casos que *no* deben, en sentido estricto, considerarse «SMSL».

lactante de menos de 1 año de edad que sigue sin explicación después de un estudio exhaustivo del caso realizado a partir de una necropsia completa, un examen del escenario de la muerte y una revisión del historial clínico». Así, por definición, el SMSL es un diagnóstico de exclusión y una enfermedad de causa desconocida, aunque en ella se reconocen varios factores de riesgo (tabla 10-4). Los lactantes fallecen mayoritariamente durante el sueño, en decúbito prono o lateral. La mayoría de las muertes del SMSL se producen entre los 2 y los 4 meses de vida y el 90% en los primeros 6 meses después del nacimiento; en EE. UU. es la principal causa de muerte en niños de 1 mes a 1 año de edad y la tercera causa principal global de muerte de lactantes.

En comparación, la muerte súbita en la lactancia con base anatómica o bioquímica descubierta en la necropsia no debe calificarse como SMSL, sino como «muerte súbita inesperada del lactante» (MSIL) (tabla 10-5).

Morfología (p. 472)

Las observaciones derivadas de la necropsia suelen ser sutiles y de significado incierto. Son frecuentes las múltiples petequias (p. ej., timo, pleura visceral y parietal, epicardio) y signos histológicos de infección reciente de la vía respiratoria superior. El SNC muestra astrogliosis del tronco del encéfalo y del cerebelo; puede haber una hipoplasia del núcleo arqueado.

Patogenia (p. 472)

La *patogenia* se conoce poco; probablemente el SMSL sea un trastorno heterogéneo y multifactorial. La hipótesis más convincente es que refleja un desarrollo inmaduro de regiones críticas del tronco del encéfalo (p. ej., núcleo arqueado) implicadas en el despertar y el control cardiorrespiratorio, y que influencias ambientales (p. ej., infección) deterioran estos mecanismos reguladores con un resultado mortal.

TABLA 10-5 Alteraciones encontradas *post mortem* en casos de muerte súbita e inesperada del lactante

Infecciones

- Miocarditis vírica
- Bronconeumonía

Malformación congénita no sospechada

- Estenosis aórtica congénita
- Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar

Maltrato infantil

- Asfixia intencionada (filicidio)

Defectos genéticos y metabólicos

- Síndrome de QT largo (mutaciones de *SCN5A* y *KCNQ1*)
- Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (mutaciones de *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
- Miocardiopatía histiocitoide (mutaciones de *MTCYB*)
- Reactividad inflamatoria anómala (eliminaciones parciales en *C4a* y *C4b*)

*El SMSL no es la única causa de MSIL, sino un *diagnóstico de exclusión*. Por tanto, la realización de una autopsia a veces revela datos que explican la causa de la MSIL en casos que *no* deben, en sentido estricto, considerarse «SMSL».

C4, componente del complemento 4; *KCNQ1*, canal de potasio regulado por el voltaje, subfamilia de tipo KQT, miembro 1; *LCHAD*, 3-hidroxiacilcoenzima A deshidrogenasa de cadena larga; *MCAD*, acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media; *MTCYB*, citocromo *b* mitocondrial; *SCHAD*, 3-hidroxiacilcoenzima A deshidrogenasa de cadena corta; *SCN5A*, canal de sodio regulado por el voltaje de tipo V, polipéptido α .

Tumores y lesiones seudotumorales en lactantes y niños (p. 473)

Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos; sin embargo, el 2% de todos los cánceres aparecen en la lactancia y la infancia, y son la principal causa de muerte (después de los accidentes) en niños de EE. UU. de 4 a 14 años de edad.

Como puede haber masas de tejido desplazadas desde el nacimiento, distinguir los tumores verdaderos de las lesiones «seudotumorales» puede ser difícil; estas últimas con frecuencia tienen un aspecto histológico normal y crecen a aproximadamente la misma velocidad que el lactante.

- La *heterotopia* (también llamado *coristoma*) representa células o tejidos con un aspecto microscópico normal presentes en localizaciones anómalas (p. ej., resto de tejido pancreático en la pared del estómago); estas células suelen tener escasa importancia, pero pueden ser el origen de verdaderas neoplasias (p. ej., carcinoma suprarrenal en un ovario).
- Los *hamartomas* son crecimientos excesivos (pero focales) de células maduras o tejidos propios del órgano o lugar en que asientan sin que modifiquen la arquitectura normal (p. ej., hamartoma de tejido cartilaginoso en el parénquima pulmonar). Tienen un aspecto histológico benigno, pero pueden tener relevancia clínica.

Tumores benignos y lesiones seudotumorales (p. 473)

Las neoplasias más frecuentes en la infancia son «tumores de partes blandas» de origen mesenquimatoso. En cambio, los tumores más frecuentes en adultos (benignos o malignos) son de origen epitelial.

Los *hemangiomas* (p. 474) son los tumores de la lactancia más frecuentes; la mayoría de ellos son cutáneos, con una predilección por la cara y el cuero cabelludo. Pueden aumentar de tamaño con el crecimiento del niño, pero con frecuencia remiten espontáneamente; raramente se hacen malignos. Los hemangiomas pueden representar una faceta de trastornos hereditarios como la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (v. capítulo 28).

Los *tumores linfáticos* (p. 474) pueden aparecer en la piel pero también dentro de regiones más profundas del cuello, en las axilas, en el mediastino y en tejido retroperitoneal. Tienden a aumentar de tamaño y, en función de su localización, adquieren relevancia clínica si afectan a estructuras vitales. Histológicamente, los linfangiomas están compuestos de espacios linfáticos quísticos y cavernosos, con un número variable de linfocitos asociados.

Los *tumores fibrosos* (p. 474) van desde proliferaciones hipocelulares (*fibromatosis*) a lesiones muy ricas en células indistinguibles de fibrosarcomas del adulto. El estudio histológico no predice el comportamiento biológico de los tumores del lactante. Así, en comparación con la contrapartida maligna del adulto, los fibrosarcomas congénitos del lactante tienen un pronóstico excelente; en estos tumores, una translocación cromosómica característica produce un gen de fusión *ETV6-NTRK3* que codifica una tirosina cinasa con actividad constitutiva.

La incidencia de *teratoma* (p. 474) tiene dos valores máximos: a la edad de 2 años y al final de la adolescencia. Los que se producen en la lactancia y la infancia son lesiones congénitas, y el 40% se originan en la región sacrococcígea.

- Aproximadamente el 10% de los teratomas sacrococcígeos se asocian a malformaciones congénitas, sobre todo a defectos del intestino posterior y de la región de la cloaca, así como a otros defectos de la línea media.
- En torno al 75% son teratomas maduros benignos, mientras que el 12% son inequívocamente malignos y letales; el resto de las lesiones, denominados teratomas inmaduros, contienen tejido maduro e inmaduro y su potencial maligno se correlaciona con el porcentaje de tejido inmaduro.

Tumores malignos (p. 475)

Las neoplasias malignas de la infancia difieren desde un punto de vista biológico e histológico de sus correlatos en adultos por:

- Incidencia y tipo de tumor.
- Una estrecha relación entre el desarrollo anómalo (es decir, teratogenia) y la inducción del tumor (es decir, oncogenia).
- Una mayor prevalencia de aberraciones familiares o genéticas subyacentes.
- Una tendencia a remitir o diferenciarse espontáneamente.
- Mejor supervivencia y frecuencias de cura, con una atención cada vez mayor a la prevención de neoplasias malignas posteriores inducidas por el tratamiento.

Incidencia y tipos (p. 475)

Los cánceres más frecuentes de la infancia son:

- Sistema hematopoyético (leucemia, algunos linfomas).
- SNC (astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma).
- Médula suprarrenal (neuroblastoma).
- Retina (retinoblastoma).
- Partes blandas (rabdomyosarcoma).
- Hueso (sarcoma de Ewing, sarcoma osteógeno).
- Riñón (tumor de Wilms).

La leucemia supone más muertes en niños menores de 15 años de edad que todos los demás tumores combinados.

Muchos cánceres pediátricos tienden a tener un aspecto histológico más primitivo y *embrionario* que francamente anaplásico, con rasgos de organogenia compatibles con el lugar de origen (de ahí el sufijo «-blastoma»). Tales tumores en conjunto se denominan a menudo «tumores de células azules redondas y pequeñas»; en esta designación están incluidos el linfoma, el tumor de Wilms, el rabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico periférico (PNET), el neuroblastoma, el meduloblastoma y el retinoblastoma.

Tumores neuroblásticos (p. 475)

Los *tumores neuroblásticos* se originan en la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos. Entre sus características están la regresión espontánea, la diferenciación espontánea o inducida por el tratamiento en elementos maduros y una amplia variedad de comportamientos biológicos; el neuroblastoma es la entidad más importante en este grupo. La mayoría de los tumores neuroblásticos son esporádicos, pero el 1-2% de ellos son familiares, asociados a mutaciones de la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)*. En subgrupos de riesgo alto de tumores neuroblásticos, la supervivencia a los 5 años es solo del 40%.

Morfología (p. 476)

El *neuroblastoma* es el subtipo histológico más frecuente; el 40% aparecen en la suprarrenal. Estos tumores se caracterizan por láminas de neuroblastos pequeños, redondos y azules sobre un fondo neurofibrilar (neurópilo) y *seudorosetas de Homer-Wright* características. Algunos tumores muestran una diferenciación variable con células ganglionares, acompañada de la aparición de un *estroma* también conocido como *schwanniano* (fascículos de procesos neuríticos organizados, células de Schwann y fibroblastos). Dependiendo del grado de diferenciación, estos últimos tumores se llaman *ganglioneuroblastomas* o *ganglioneuromas*.

Evolución clínica y criterios de pronóstico (p. 477)

El pronóstico se basa en la estadificación (tamaño y propagación), la edad del paciente (< 18 meses es favorable), el aspecto histológico (el estroma schwanniano es favorable) y cambios genéticos específicos (la ploidía casi normal y la amplificación de *N-MYC* son desfavorables). Además de la infiltración local y la diseminación a ganglios linfáticos, la diseminación hematógena afecta con frecuencia al hígado, a los pulmones, a los huesos y a la médula. Alrededor del 90% de los neuroblastomas producen catecolaminas; las concentraciones altas en la sangre o la orina de metabolitos de las catecolaminas pueden ayudar al diagnóstico. Las nuevas técnicas terapéuticas comprenden los retinoides para dirigir la diferenciación de los neuroblastomas hacia tejidos maduros y los inhibidores de tirosina cinasa.

Tumor de Wilms (p. 479)

El *tumor de Wilms* del riñón ocurre aproximadamente en 1 de cada 10.000 niños; suele diagnosticarse entre los 2 y los 5 años de edad. Aunque es maligno, la supervivencia global es > 90%.

Patogenia y genética (p. 479)

La mayoría (90%) de los tumores son esporádicos; son bilaterales en el 5 al 10% de los casos, probablemente relacionados con mutaciones en línea germinal; los tumores en este grupo se asocian a síndromes malformativos, todos con afectación del cromosoma 11p:

- El *síndrome WAGR* (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales, retraso mental) se asocia a una eliminación en la banda 13 del cromosoma 11p; los pacientes tienen una probabilidad del 33% de presentar un tumor de Wilms. El segmento cromosómico eliminado contiene los genes del *tumor de Wilms 1 (WT1)* y de la aniridia (*PAX6*). *WT1* codifica un factor de transcripción de unión al ADN crítico para el desarrollo renal y gonadal normal; los pacientes heterocigóticos respecto a la delección («primer hit») pueden desarrollar el tumor de Wilms cuando el segundo alelo *WT1* adquiere una mutación de desplazamiento del marco de lectura o sin sentido («segundo golpe»).
- Los pacientes con el *síndrome de Denys-Drash* tienen disgenesia gonadal y nefropatía (esclerosis mesangial difusa), que provocan insuficiencia renal; el 90% de los afectados presentan tumores de Wilms. La anomalía genética es una mutación negativa dominante en el gen *WT1* que afecta a la unión al ADN; los tumores de Wilms aparecen cuando el alelo de

tipo salvaje de *WT1* también se inactiva. Los pacientes con Denys-Drash también tienen un mayor riesgo de gonadoblastomas.

- Los pacientes con el *síndrome de Beckwith-Wiedemann* tienen los órganos corporales aumentados de tamaño, hemihipertrofia, citomegalia suprarrenal y predisposición a sufrir tumores de Wilms y primitivos de otros tipos; la anomalía genética se localiza en la banda 15.5 del cromosoma 11p distal al *locus WT1*. En este *locus* se sitúan varios genes candidato, como el del *factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 2 (IGF2)*; normalmente *IGF2* está sometido a impronta (solo se transcribe un alelo de un progenitor), pero muestra una pérdida de la misma (expresión bialélica) en muchos de los tumores.
- Menos del 10% de los tumores de Wilms esporádicos se asocian a mutaciones de *WT1*, lo que indica que hay otras vías tumorigénicas. En el 10% de los tumores esporádicos están implicadas mutaciones con ganancia de función en la β -catenina.

Morfología (p. 480)

Los tumores de Wilms son masas renales blandas, grandes y bien circunscritas caracterizadas por manifestaciones histológicas trifásicas: 1) blastema; 2) estroma inmaduro, y 3) túbulo –un intento de repetir la nefrogenia–. La anaplasia histológica (en aproximadamente el 5% de los tumores) se asocia a un peor pronóstico. Los *restos nefrógenos* son supuestas lesiones precursoras de tumores de Wilms y se observan en el parénquima renal adyacente en el 40% de los tumores unilaterales. Esta frecuencia aumenta a casi el 100% en los tumores de Wilms bilaterales, de manera que la identificación de restos en la resección de un tumor de Wilms unilateral obliga a una vigilancia expectante ante la posible aparición de una neoplasia maligna en el lado contralateral.

Características clínicas (p. 481)

Los pacientes suelen presentarse con grandes masas abdominales; son frecuentes la hematuria, el dolor, la hipertensión o la obstrucción intestinal. La resección y alguna combinación de radioterapia y quimioterapia serán curativas en el 85% de los pacientes, aunque puede haber neoplasias malignas secundarias relacionadas con un tratamiento anterior.

Página deliberadamente en blanco

Patología sistémica: enfermedades de los sistemas orgánicos

Página deliberadamente en blanco



Vasos sanguíneos

Estructura y función vasculares (p. 483)

- Todos los vasos, excepto los capilares, comparten una estructura de tres capas consistente en una íntima revestida por endotelio, una media de músculo liso sobre ella y una adventicia de soporte, entremezclada con matriz extracelular (MEC).
- El contenido en células musculares lisas (CML) y matriz de arterias, venas y capilares varía según las demandas hemodinámicas (p. ej., presión, pulsatilidad) y los requerimientos funcionales.
- Numerosos trastornos afectan solo a determinados tipos de vasos y, en consecuencia, presentan distribuciones anatómicas características:
 - La aterosclerosis afecta a las arterias elásticas y musculares.
 - La hipertensión es consecuencia del aumento del tono en arterias pequeñas y arteriolas musculares.
 - Diversas vasculitis afectan habitualmente solo a vasos de cierto calibre.
 - El exudado celular inflamatorio y la permeabilidad aumentada se producen principalmente en vénulas poscapilares.
 - Las paredes relativamente delgadas de las venas permiten una mayor elasticidad de estos vasos, aunque también facilitan su compresión extrínseca y/o su infiltración por tumores e inflamación.

Anomalías vasculares (p. 485)

- Las *variantes del patrón anatómico habitual* del riesgo vascular son importantes durante las intervenciones quirúrgicas y vasculares.
- Los *aneurismas en fresa* son evaginaciones de los vasos cerebrales debidos a una debilidad congénita de la pared; la rotura puede causar una hemorragia intracerebral mortal (v. capítulo 28).
- Las *fistulas arteriovenosas* son comunicaciones anómalas entre las arterias y las venas. Pueden ser congénitas o secundarias a traumatismos, intervenciones quirúrgicas, inflamación o la curación de un aneurisma roto. La rotura de la fistula puede dar lugar a una hemorragia extensa, y grandes fistulas pueden crear un significativo cortocircuito de izquierda a derecha, con un aumento del retorno venoso que lleva a una insuficiencia cardíaca de gasto alto.
- La *displasia fibromuscular* es un engrosamiento focal irregular y una atenuación de la pared arterial debida a una hiperplasia de la íntima y de la media y fibrosis. En la arteria renal, la estenosis luminal asociada causa hipertensión renovascular (v. más adelante); las zonas de adelgazamiento medial también pueden llevar a la formación de aneurismas con posible rotura vascular.

Respuesta de la pared vascular a la lesión (p. 485)

Células endoteliales (p. 485)

La función endotelial normal mantiene la homeostasis de la pared vascular y la función circulatoria por medio de:

- Mantenimiento de una barrera de permeabilidad.
- Elaboración de mediadores protrombóticos, antitrombóticos y fibrinolíticos.
- Producción de MEC.
- Modulación del flujo de sangre y del tono vasomotor.
- Regulación de la inflamación.
- Regulación del crecimiento celular.

Las células endoteliales (CE) en diferentes partes del árbol vascular presentan perfiles de expresión, comportamiento e incluso aspecto morfológico distintos (p. ej., fenestradas en los sinusoides hepáticos y capilares glomerulares o como parte de la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central).

Disfunción endotelial (p. 486)

La *disfunción endotelial* se define como una alteración del fenotipo que afecta a la reactividad vascular, induce una superficie trombógena o tiene una adherencia anómala para las células inflamatorias (fig. 11-1).

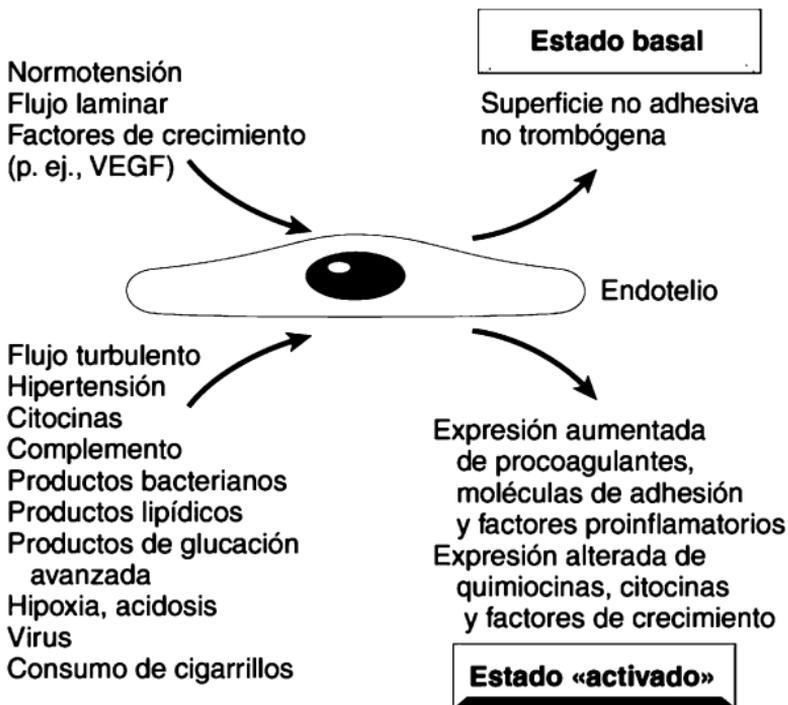


Figura 11-1 Estados basal y activado de las CE. La presión arterial normal, el flujo laminar y las bajas concentraciones de factores de crecimiento favorecen un estado basal de las CE que mantiene una superficie no adhesiva no trombótica, con tono adecuado del músculo liso de la pared vascular. La lesión o la exposición a ciertos mediadores produce activación endotelial, un estado en el que las CE desarrollan una superficie procoagulante que puede resultar adhesiva para las células inflamatorias y expresar factores que induzcan contracción y/o proliferación de músculo liso y síntesis de matriz.

Células musculares lisas vasculares (p. 486)

Las CML vasculares son el tipo de célula dominante de la media vascular y pueden:

- Migrar y proliferar en respuesta a varios mediadores (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas, endotelina, trombina y factor de crecimiento del fibroblasto).
- Elaborar citocinas y factores de crecimiento.
- Sintetizar y reestructurar la MEC.
- Causar constricción o dilatación en respuesta a estímulos fisiológicos o farmacológicos.

Engrosamiento de la íntima: una respuesta prototípica a la lesión vascular (p. 486)

Independientemente de la naturaleza de lesión (traumática, inflamatoria, tóxica, infecciosa, etc.), el endotelio dañado y la pared vascular subyacente curan por la estimulación del crecimiento de las CML y la producción MEC que da lugar a un engrosamiento de la íntima llamado *neoíntima*. Las células de esta tienen un fenotipo proliferativo y sintético diferente de la media subyacente, y pueden derivar de la pared vascular o de precursores circulantes. En los vasos de tamaño pequeño o medio (p. ej., arteria coronaria) este engrosamiento de la íntima puede estenotar la luz y provocar isquemia tisular por debajo de la zona estenótica.

Enfermedad vascular hipertensiva (p. 487)

La presión arterial debe mantenerse dentro de ciertos parámetros para evitar consecuencias indeseables. La *hipotensión* (presión baja) lleva a una perfusión inadecuada de los órganos, lo que provoca una disfunción o la muerte del tejido, mientras que la *hipertensión* (presión alta) puede dar lugar a un daño vascular y orgánico significativo. De hecho, la hipertensión es un importante factor de riesgo de cardiopatía coronaria, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y renal, y disección aórtica.

La presión arterial es una variable de distribución continua y sus efectos perjudiciales aumentan de modo continuo a medida que la presión aumenta; así, ningún valor definido rígidamente distingue la seguridad del riesgo, y otros factores de riesgo concomitantes (p. ej., diabetes) pueden reducir el umbral de lo que es perjudicial. Sin embargo, la hipertensión significativa se define como las presiones diastólicas mantenidas > 89 mmHg o las presiones sistólicas > 139 mmHg; según estos criterios, el 29% de la población de EE. UU. es hipertensa.

Menos del 5% de los pacientes hipertensos tienen una presión arterial que aumenta rápidamente y que puede causar la muerte antes de 1 o 2 años si no se trata. Este tipo de *hipertensión maligna* se caracteriza por una presión arterial sistólica > 200 mmHg, una presión diastólica > 120 mmHg, insuficiencia renal y hemorragias retinianas.

Regulación de la presión arterial (p. 488)

La presión arterial es una función del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, que están a su vez influenciadas por factores genéticos y ambientales (fig. 11-2).

- El gasto cardíaco está determinado por la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y el volumen de sangre. Este se ve afectado por:
 - Carga de sodio.
 - Mineralocorticoides (aldosterona).
 - Los péptidos natriuréticos, inductores de excreción de sodio, son producidos por el miocardio auricular y ventricular en respuesta a una hipervolemia.

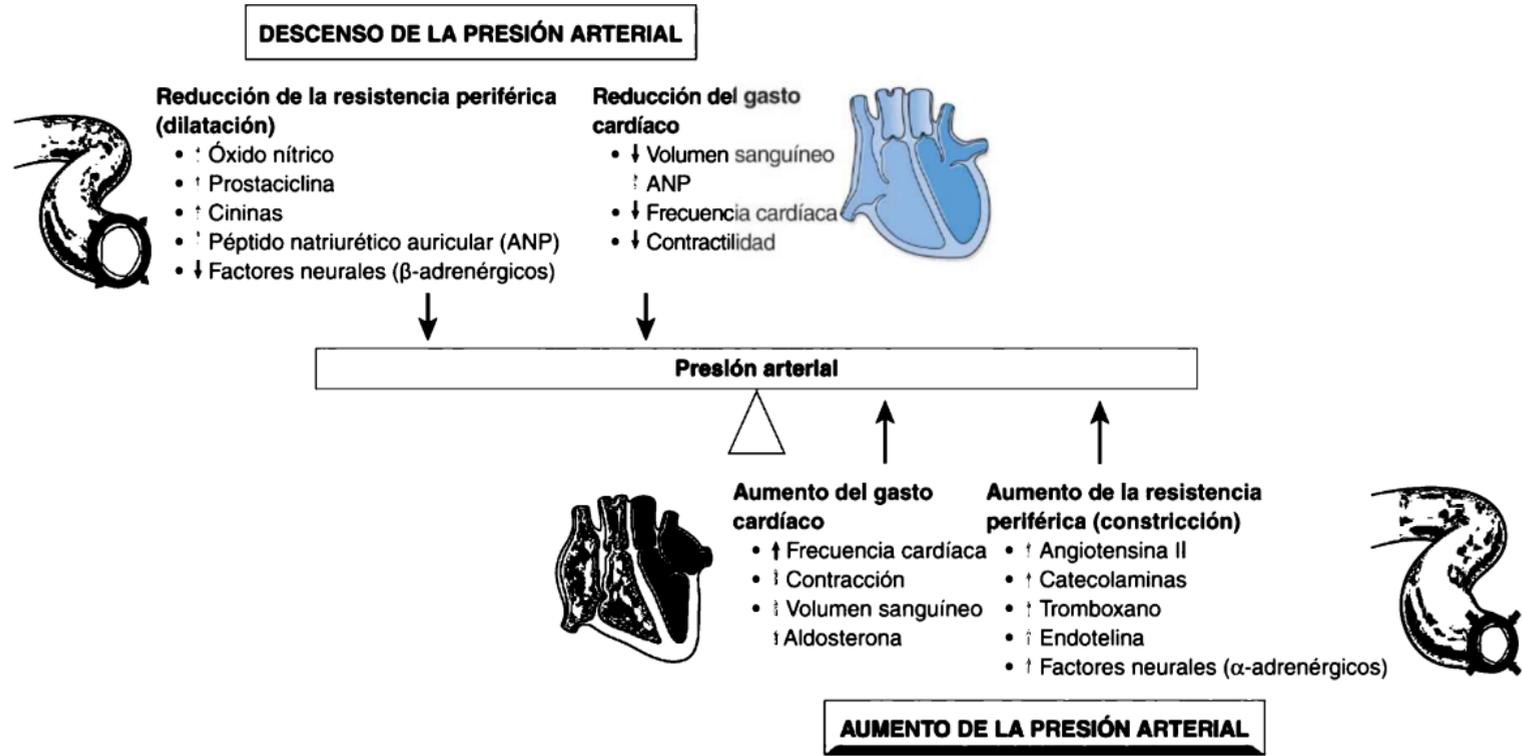


Figura 11-2 Regulación de la presión arterial. Diversas influencias sobre el gasto cardíaco (p. ej., volemia y contractilidad miocárdica) y la resistencia periférica (efectores neurales, humorales y locales) repercuten en la presión arterial de salida. Las flechas azules oscuras señalan los efectos dominantes.

- La resistencia periférica se determina sobre todo a nivel arteriolar.
 - Vasoconstrictores: angiotensina II, catecolaminas, tromboxano, leucotrienos y endotelina.
 - Vasodilatadores: cininas, prostaglandinas, óxido nítrico y adenosina.
- La autorregulación regional se produce cuando el aumento del flujo de sangre lleva a una vasoconstricción local; la hipoxia o la acidosis locales también pueden dar lugar a la vasodilatación.
- Los riñones ejercen una influencia importante sobre la presión arterial al producir renina en el contexto de la hipotensión:
 - La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que después se convierte en angiotensina II.
 - La angiotensina II causa vasoconstricción.
 - La angiotensina II también aumenta el volumen sanguíneo al inducir la producción de aldosterona, que aumenta la reabsorción renal de sodio.

Patogenia de la hipertensión (p. 490)

Mecanismos de la hipertensión esencial (p. 490)

En el 90-95% de los casos, la hipertensión es idiopática (*hipertensión esencial*) (tabla 11-1). Esto no significa que no haya ninguna causa, sino que los efectos acumulados de factores ambientales no genéticos (p. ej., estrés, consumo de sal) y múltiples polimorfismos genéticos (de escasa

TABLA 11-1 Tipos y causas de hipertensión

Hipertensión esencial

Hipertensión secundaria

Renal

- Glomerulonefritis aguda
- Nefropatía crónica
- Poliquistosis renal
- Estenosis de la arteria renal
- Displasia fibromuscular de la arteria renal
- Vasculitis renal
- Tumores productores de renina

Endocrina

- Hiperfunción suprarrenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingestión de regaliz)
- Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los generados por la gestación y los anticonceptivos orales], simpaticomiméticos, alimentos que contienen tiramina e inhibidores de la monoaminoxidasa)
- Feocromocitoma
- Acromegalia
- Hipotiroidismo (mixedema)
- Hipertiroidismo (tirotoxicosis)
- Provocada por la gestación

Cardiovascular

- Coartación de la aorta
- Panarteritis nudosa (u otra vasculitis)
- Aumento del volumen intravascular
- Aumento del gasto cardíaco
- Rigidez de la aorta

Neurológica

- Psicógena
- Aumento de la presión intracraneal
- Apnea del sueño
- Agresión aguda, incluida la cirugía

importancia individual) en la regulación del tono vasomotor o el volumen sanguíneo confluyen para causar una presión arterial alta.

La homeostasis del sodio es un elemento clave del control del volumen sanguíneo y está regulado principalmente a nivel de la reabsorción renal de sodio en el túbulo distal, que está, a su vez, muy influida por el sistema renina-angiotensina, que regula la producción de aldosterona. Aunque los *trastornos monogénicos* de estas vías (v. tabla 11-1) son causas raras de hipertensión, parece que variaciones sutiles de su actividad podrían influir en la presión arterial en una población más amplia:

- Las mutaciones en las enzimas que influyen en la síntesis de aldosterona (11 β -hidroxilasa, 17 α -hidroxilasa) provocan una mayor producción de aldosterona.
- Las mutaciones en la proteína del canal epitelial renal de Na⁺ llevan a una mayor reabsorción de sodio (*síndrome de Liddle*).

Patogenia de la hipertensión secundaria (p. 490)

En el resto de los casos (*hipertensión secundaria*), las causas son la enfermedad renal intrínseca, la estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular), las anomalías endocrinas, las malformaciones vasculares o los trastornos neurológicos (v. tabla 11-1).

Patología vascular en la hipertensión (p. 490)

La hipertensión acelera el desarrollo de la aterosclerosis y también provoca cambios estructurales arteriulares que potencian la disección aórtica y la hemorragia cerebrovascular. La hipertensión también se asocia a dos formas de enfermedad de arteriolas pequeñas:

- La *arterioloesclerosis hialina* se debe a la lesión de la CE, con la fuga consiguiente de plasma hacia el interior de las paredes arteriulares y un aumento de la síntesis de matriz por las CML. Las mismas lesiones aparecen en la angiopatía diabética debido a la lesión hiperglucémica de la CE. Microscópicamente, se observa un engrosamiento difuso hialino rosado de la pared arteriolar, con una estenosis asociada de la luz.
- La *arterioloesclerosis hiperplásica* ocurre en la hipertensión maligna; hay un engrosamiento arteriolar laminado concéntrico (*piel de cebolla*) con reduplicación de la membrana basal y proliferación de las CML, con frecuencia asociadas al depósito de fibrina y la necrosis parietal, denominada *arteriolitis necrosante*.

Arterioesclerosis (p. 491)

Arterioesclerosis es un término que denota engrosamiento de la pared arterial y pérdida de elasticidad; se reconocen tres patrones:

- La *arterioloesclerosis* afecta sobre todo a arterias y arteriolas de tamaño pequeño o mediano y se asocia a isquemia (v. exposición precedente).
- La *esclerosis medial de Mönckeberg* se caracteriza por una calcificación de la media en las arterias musculares que ocurre habitualmente después de los 50 años de edad. Los depósitos calcificados no son obstructivos y no suele tener relevancia clínica.
- La *ateroesclerosis* es la más frecuente y la que más relevancia clínica tiene (v. exposición posterior).

Ateroesclerosis (p. 491)

La *ateroesclerosis* es una enfermedad lentamente progresiva de las arterias musculares y elásticas de tamaño grande a mediano. Las lesiones se caracterizan por placas elevadas basadas en la íntima compuestas de lípidos,

CML en proliferación, células inflamatorias y un aumento de la MEC. Causan alteraciones por:

- Obstrucción mecánica al flujo, especialmente en vasos de pequeño calibre.
- Rotura de la placa, que da lugar a trombosis vascular.
- Debilitamiento de la pared vascular subyacente, que conduce a la formación de aneurismas.

Epidemiología (p. 491)

La prevalencia y gravedad de la aterosclerosis y sus complicaciones se relacionan con varios factores de riesgo, algunos constitucionales y otros modificables. Los principales factores de riesgo clásicos que aparecen en el Framingham Heart Study son los antecedentes familiares, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaco y la diabetes; el número de factores de riesgo incrementa la incidencia de enfermedad según un patrón aproximadamente multiplicativo.

Factores de riesgo propios del organismo (p. 492)

- *Genética*: los antecedentes familiares son el factor de riesgo independiente más significativo de aterosclerosis. Los trastornos monogénicos como la hipercolesterolemia familiar son responsables de un pequeño porcentaje y contribuyen numerosos polimorfismos genéticos (como la predilección por la hipertensión y la diabetes).
- *Edad*: la carga aterosclerótica aumenta progresivamente con la edad, y suele alcanzar una masa crítica con manifestaciones clínicas entre los 40 y los 60 años de edad.
- *Sexo*: respecto a hombres de la misma edad, las mujeres premenopáusicas están relativamente protegidas contra la aterosclerosis y sus complicaciones. En las posmenopáusicas, el riesgo aumenta rápidamente y puede superar el de los hombres. Además de influir en la progresión hacia la aterosclerosis, el sexo femenino también influye en la hemostasia, la curación del infarto y la reestructuración miocárdica.

Principales factores de riesgo modificables (p. 492)

- *Hiperlipidemia e hipercolesterolemia*: el mayor riesgo se asocia a un aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL; elimina el colesterol de las lesiones de la pared vascular). Las concentraciones pueden modificarse favorablemente con dieta, ejercicio, un consumo moderado de alcohol y estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis de colesterol).
- *Hipertensión*: tanto la hipertensión diastólica como sistólica son importantes e independientes de otros factores de riesgo; la presión arterial alta aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica aterosclerótica un 60%.
- *Tabaco*: fumar un paquete diario de cigarrillos a lo largo de varios años duplica la muerte por cardiopatía isquémica.
- *Diabetes mellitus*: directa e indirectamente (al inducir la hipercolesterolemia), la diabetes acelera la aterosclerosis y dobla el riesgo de infarto de miocardio y aumenta de manera acentuada el riesgo de accidente cerebrovascular o gangrena de las extremidades.

Factores de riesgo adicionales (p. 493)

Hasta el 20% de todos los acontecimientos cardiovasculares se producen sin ningún factor importante de riesgo identificado, lo que indica otras contribuciones:

- *Inflamación*: presente en todos los estadios de desarrollo de aterosclerosis, la inflamación desempeña un papel causal significativo. Varios marcadores circulantes de la inflamación se correlacionan con el riesgo de cardiopatía isquémica; la proteína C reactiva (CRP; un reactante de fase aguda sintetizado por el hígado implicado en el reconocimiento

bacteriano y la activación del complemento) ha surgido como uno de los más sencillos y sensibles de medir. Predice de modo robusto e independiente el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, incluso en sujetos aparentemente sanos.

- **Hiperhomocisteinemia:** las concentraciones elevadas de homocisteína se asocian a un aumento de la vasculopatía aterosclerótica. Las concentraciones aumentan en el contexto de folato o vitamina B₁₂ bajos o en la homocistinuria hereditaria.
- **Síndrome metabólico:** una serie de hallazgos, incluidos la obesidad central, la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y un estado proinflamatorio sistémico. Se ha implicado a las citocinas del tejido adiposo.
- **Lipoproteína (a):** es una forma alterada de LDL; las concentraciones elevadas confieren un mayor riesgo independiente de concentraciones de LDL o colesterol total.
- **Factores hemostáticos:** los marcadores sistémicos de la hemostasia o la fibrinólisis predicen el riesgo de acontecimientos ateroscleróticos.
- **Otros factores:** incluyen riesgos de difícil cuantificación, como personalidad de tipo A y obesidad (esta se ve condicionada por cuadros concomitantes habituales como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, etc.).

Patogenia de la aterosclerosis (p. 494)

La aterosclerosis es una respuesta inflamatoria crónica y reparativa de la pared arterial a la lesión de la CE. A su vez, esta causa un aumento de la permeabilidad endotelial, adhesión de los leucocitos y plaquetas, y activación de la coagulación. Estos acontecimientos inducen la liberación y activación de mediadores químicos (p. ej., factores de crecimiento y mediadores inflamatorios), con el posterior reclutamiento y proliferación de las CML en la íntima para producir la lesión característica de la íntima (fig. 11-3).

Lesión endotelial (p. 494)

Incluso sin pérdida de CE, la *disfunción de las CE* causará un aumento de la adhesividad y de la actividad procoagulante; los mecanismos de lesión son la hipercolesterolemia, los trastornos hemodinámicos (p. ej., alteración del flujo), el tabaquismo, la hipertensión, las toxinas y los microorganismos infecciosos. Independientemente del estímulo incitador, el vaso responde con un engrosamiento bastante estereotipado de la íntima; en presencia de lípidos circulantes, surgen los ateromas típicos.

Trastornos hemodinámicos (p. 495)

A pesar de la uniformidad en la distribución de los factores lesivos (hipercolesterolemia, toxinas del tabaco, hiperglucemia, etc.), las placas ateroscleróticas no se distribuyen de forma aleatoria y, de hecho, aparecen de modo característico en puntos de ramificación vascular y otras zonas de alteración del flujo. De hecho, el flujo laminar no turbulento activa los genes de las CE cuyos productos son *protectores* ante la aterosclerosis.

Lípidos (p. 495)

Los defectos en la captación, en el metabolismo o en la unión de los lípidos a apoproteínas circulantes pueden dar lugar a una elevación de los lípidos. El aumento de las concentraciones circulantes se acumula en la pared vascular y causa una disfunción de las CE al amentar la formación local de radicales libres del oxígeno. Las lipoproteínas acumuladas también se oxidan; las LDL oxidadas son, en particular, directamente tóxicas para las CE y las CML, lo que provoca una disfunción. Además, las LDL oxidadas son captadas por los macrófagos a través de receptores barredores (*scavenger*), lo que lleva a la formación de *células espumosas* y conduce a la activación proinflamatoria del macrófago.

Inflamación (p. 496)

Las CE disfuncionales expresan mayores cantidades de moléculas de adhesión (p. ej., molécula de adhesión de la célula vascular 1 [VCAM-1]),

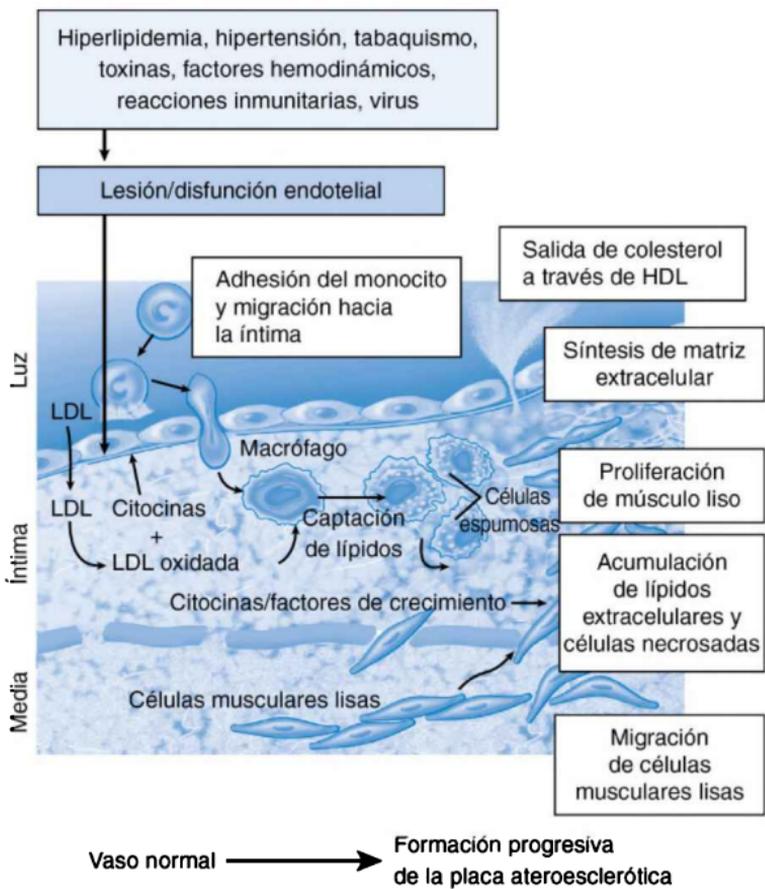


Figura 11-3 Secuencia de interacciones celulares en la aterosclerosis. Numerosas agresiones (p. ej., hiperlipidemia, hiperglucemia, hipertensión, tabaquismo) causan lesión o disfunción endotelial. Esto provoca adhesión de monocitos y plaquetas, con posterior liberación de citocinas y factores de crecimiento. En respuesta a las citocinas y quimiocinas elaboradas, las CML migran a la íntima, proliferan y producen MEC, con colágeno y proteoglicanos. Las células espumosas de las placas ateromatosas derivan de los macrófagos y las CML que han acumulado lípidos modificados (p. ej., LDL oxidados y agregados) a través de proteínas depuradoras relacionadas con receptores de LDL. Los lípidos extracelulares derivan de la insudación en la luz vascular, particularmente en presencia de hipercolesterolemia, así como de células espumosas en degeneración. La acumulación de colesterol en la placa obedece al desequilibrio de los flujos de entrada y salida; posiblemente las HDL ayudan a eliminar el colesterol de estas acumulaciones.

lo que promueve un mayor reclutamiento de células inflamatorias. La acumulación posterior de linfocitos T y macrófagos lleva a una mayor producción local de citocinas que inducen la proliferación de las CML y la síntesis de matriz.

Infeción (p. 496)

En las placas ateroscleróticas se han detectado virus herpes, citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae*. No está claro si es coincidente (se trata de microorganismos frecuentes) o causal (p. ej., al inducir respuestas inflamatorias).

Proliferación de músculo liso y síntesis de matriz (p. 496)

A los precursores de CML reclutados de la circulación o la pared vascular se les induce a proliferar y sintetizar MEC a través de la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (liberado por las plaquetas adheridas y las células inflamatorias), del factor de crecimiento fibroblástico y del factor de crecimiento transformante α (TGF- α).

Las células inflamatorias activadas también pueden causar apoptosis de las CML de la media y aumentar la degradación de la MEC, lo que conduce a placas inestables (v. más adelante).

Morfología (p. 496)

- Las *estrías grasas* son lesiones tempranas compuestas por acumulaciones en la íntima de macrófagos espumosos y CML que sobresalen ligeramente en la luz vascular. Pueden aparecer casi a cualquier edad e incluso en lactantes, y se producen en localizaciones en las que acaban por desarrollarse placas ateroscleróticas. No obstante, no todas las estrías grasas se convierten en placas ateromatosas.
- La placa ateromatosa característica (*ateroma* o *placa fibrograsa*) es una lesión con engrosamiento de la íntima de color blanco amarillento. Las placas están compuestas por un casquete superficial fibroso que contiene CML, células inflamatorias y una MEC densa dispuestas sobre agregados de células necrosadas, lípidos, colesterol (que se manifiesta en forma de «hendiduras» vacías debido al procesamiento habitual), células espumosas y proteínas plasmáticas; los vasos sanguíneos pequeños proliferan en la interfase entre la íntima y la media.
- Las placas se consideran *complicadas* cuando muestran calcificación, hemorragia, fisuras o úlceras; tales cambios se asocian a menudo a trombosis local, adelgazamiento de la media, microémbolos de colesterol y dilatación aneurismática.

Consecuencias de la enfermedad aterosclerótica (p. 499)

La aterosclerosis es un proceso dinámico con períodos de crecimiento y reestructuración desde la infancia (fig. 11-4). La mayoría de las placas suelen ser asintomáticas durante decenios hasta que se manifiestan a través de uno de los siguientes mecanismos.

Estenosis aterosclerótica (p. 500)

La estenosis aterosclerótica limita el flujo sanguíneo hacia los tejidos proximales; dicha limitación causa atrofia o infarto, dependiendo del grado y progresión de la estenosis y de las demandas metabólicas de los tejidos afectados.

- Se produce un estrechamiento lento e insidioso de las luces vasculares por una acumulación gradual de matriz en la placa.
- En los estadios iniciales de la estenosis, la remodelación externa de la media vascular (que conduce a una dilatación vascular global) puede conservar el diámetro luminal.
- Cuando se produce aproximadamente el 70% de estenosis (*estenosis crítica*), el aporte vascular suele hacerse inadecuado para cubrir las demandas y sobreviene la isquemia.

Cambio agudo en la placa (p. 500)

Un cambio agudo o súbito en la placa implica que hay una erosión en ella, una rotura franca o una hemorragia en su interior, lo que hace expandir su volumen y puede aumentar la estenosis luminal. Cuando las placas se rompen, la sangre puede exponerse al contenido altamente trombógeno de su interior o a la membrana basal subendotelial, lo que da lugar a una trombosis vascular parcial o completa.

- En la mayoría de los casos de infarto de miocardio, la rotura de la placa y la trombosis asociada se producen en zonas de estenosis subcríticas (es decir, < 70%).
- Los factores intrínsecos que influyen en la rotura son la estructura y la composición de la placa (fig. 11-5).
 - Las *placas vulnerables* tienen núcleos grandes deformables, cápsulas fibrosas finas y/o un aumento del contenido de células inflamatorias (lo que conduce a la elaboración de metaloproteinasas de la matriz [MMP] que degradan la MEC).
 - Las *placas estables* tienen núcleos ateromatosos mínimos y cápsulas fibrosas bien colagenizadas más gruesas, con una cantidad relativamente menor de inflamación.

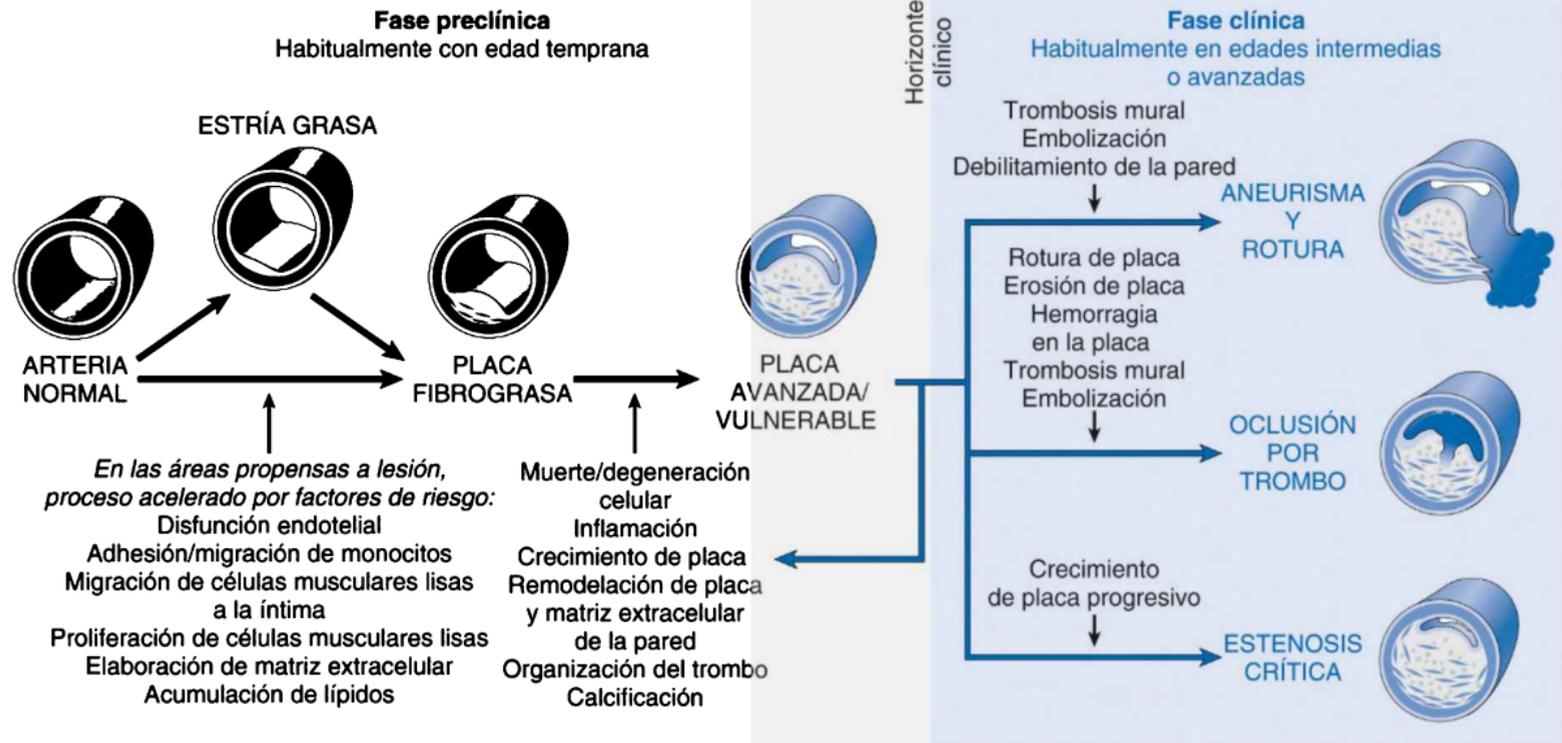


Figura 11-4 Evolución natural, características morfológicas, principales episodios patógenos y complicaciones clínicas de la aterosclerosis.

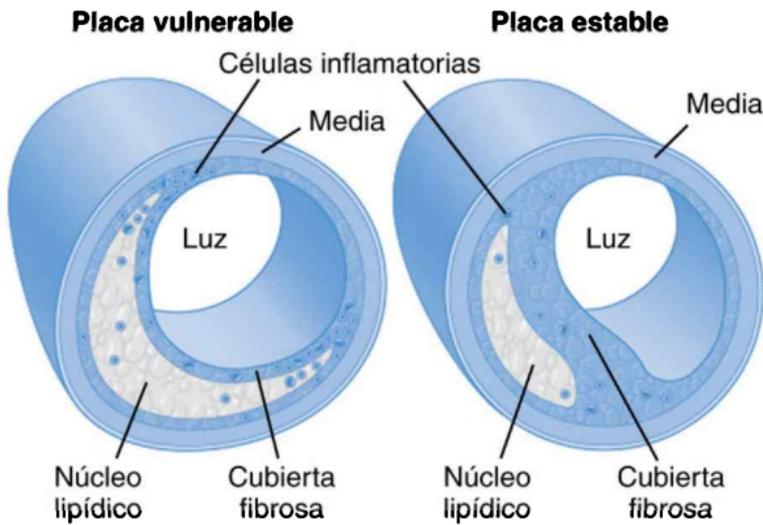


Figura 11-5 Placas ateroscleróticas vulnerables y estables. Las placas vulnerables presentan cubiertas fibrosas delgadas, núcleos lipídicos grandes y mayor inflamación. Las placas estables tienen cubiertas fibrosas gruesas y densamente colagenosas, con mínima inflamación y núcleo ateromatoso subyacente. (Adaptado de Libby P: *Molecular bases of the acute coronary syndromes*. *Circulation* 91:2844-2850, 1995.)

- Los factores extrínsecos que influyen en la rotura de la placa son la hipertensión sistémica y la vasoconstricción focal.
- No todas las roturas de placas dan lugar a trombosis completamente oclusivas con consecuencias catastróficas. De hecho, la rotura de la placa con trombosis parcial probablemente sea una complicación frecuente y asintomática; la organización de tales trombosis subtotales es un mecanismo importante en el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas.

Trombosis (p. 501)

Un trombo formado sobre una placa aterosclerótica friable o manifiestamente disgregada puede ocluir la luz y/o embolizar y obstruir los vasos situados después de él.

Vasoconstricción (p. 501)

La vasoconstricción puede producirse en lugares de formación de la placa debido a una disfunción endotelial (con pérdida de la producción de óxido nítrico, que promueve la relajación vascular) o a productos elaborados por las plaquetas agregadas o las células inflamatorias.

Debilitamiento de la pared vascular

El debilitamiento de la pared vascular puede seguirse de la formación de aneurismas y una posible rotura (v. epígrafe siguiente).

Aneurismas y disección (p. 501)

Los aneurismas son dilataciones vasculares anómalas. Un *aneurisma verdadero* está rodeado por las tres capas de la pared vascular (es decir, la íntima, la media y la adventicia), aunque cualquiera de las capas puede estar atenuada de forma individual. Por el contrario, un *aneurisma falso (seudoaneurisma)* es un hematoma extravascular que se comunica con el espacio intravascular; parte de la pared vascular se ha perdido. La *disección* ocurre cuando la sangre entra en la propia pared arterial y forma un túnel entre sus capas. La morbilidad y la mortalidad debidas a los aneurismas y las disecciones son secundarias a:

- Rotura.
- Compresión de estructuras adyacentes.

- Oclusión de vasos proximales por presión extrínseca o trombosis superpuesta.
- Embolia de un trombo parietal.

Patogenia de los aneurismas (p. 501)

Las arterias se reestructuran de forma dinámica y sus diversos constituyentes están constantemente en proceso de recambio. Los aneurismas pueden deberse a:

- *Calidad intrínseca deficiente de la matriz vascular:* en el *síndrome de Marfan*, la síntesis inadecuada de fibrilina lleva una activación aberrante del TGF- β y a la pérdida progresiva de matriz del tejido elástico; en el *síndrome de Loeys-Dietz*, las mutaciones del receptor de TGF- β causan también una pérdida de tejido elástico. En ambos casos, los aneurismas se deben a una remodelación progresiva de la media inelástica. La síntesis defectuosa del colágeno III en el *síndrome de Ehlers-Danlos* o el entrecruzamiento defectuoso del colágeno en la deficiencia de vitamina C (*escorbuto*) también llevan a la formación de aneurismas.
- *Desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz:* la mayor actividad de las MMP por las células inflamatorias (p. ej., en la placa aterosclerótica o en la vasculitis) puede llevar a una pérdida neta de la MEC medial.
- *Pérdida de CML de la media o cambio en la síntesis de la MEC:* la isquemia de la cara interna de la media aórtica ocurre cuando la placa aterosclerótica gruesa impide una difusión adecuada del oxígeno y de nutrientes desde la luz. De forma similar, la isquemia en la mitad de la capa medial de la aorta puede darse cuando los *vasa vasorum* están estenosados debido a inflamación o hipertensión. Tal isquemia se refleja en la pérdida de CML y/o «cambios degenerativos», con pérdida de la síntesis normal de MEC y mayor producción de sustancia de fondo amorfa (glucosaminoglucano). Estos cambios se denominan en conjunto *degeneración quística de la media* y puede observarse en diversos contextos como el síndrome de Marfan o el escorbuto.

Las causas más frecuentes de aneurismas aórticos son la *ateroesclerosis* (en particular en la porción abdominal de la aorta) y la *hipertensión* (en particular en la porción ascendente torácica de la aorta). Otras causas son la sífilis, traumatismos, vasculitis y defectos congénitos (p. ej., aneurismas en fresa). Los aneurismas debidos a infecciones (*aneurismas micóticos*) pueden deberse a émbolos sépticos (p. ej., por endocarditis bacteriana), a un proceso supurativo adyacente o a una bacteriemia sistémica. La intensa inflamación aguda de los aneurismas micóticos acelera la destrucción de la pared vascular y potencia una dilatación aneurismática rápida.

Aneurisma de la aorta abdominal (p. 502)

Los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) son verdaderos aneurismas; suelen aparecer en hombres fumadores mayores de 50 años, y se localizan por debajo de las arterias renales y por encima de la bifurcación ilíaca. En la patogenia participan una pérdida de CML de la media y un aumento de la degradación de la matriz por las MMP; el aspecto histológico revela una aterosclerosis compleja intensa con una atenuación acentuada de la media. Debido a la dilatación aneurismática y el flujo vascular anómalo, la luz suele contener un trombo parietal laminado y poco organizado.

Entre las complicaciones encontramos la oclusión de una rama, la ateroembolia, la compresión de estructuras adyacentes o la rotura. El riesgo de rotura aumenta con el diámetro máximo del AAA: es bajo si es un aneurisma menor de 5 cm, pero del 11% anual cuando tiene 5-6 cm y del 25% anual cuando tiene más de 6 cm. La mortalidad quirúrgica de la reparación del AAA es del 5% en los aneurismas que no se han roto

pero superior al 50% después de la rotura. Debido a que la aterosclerosis aórtica suele acompañarse de una aterosclerosis coronaria intensa, los pacientes con AAA tienen también una incidencia elevada de cardiopatía isquémica.

Los AAA *inflamatorios* suponen el 5-10% de los AAA. Son propios de pacientes jóvenes y se caracterizan por infiltrado linfoplasmocítico transmural abundante y fibrosis periaórtica densa. Un subgrupo de AAA inflamatorios puede constituir en realidad la manifestación de una entidad recientemente reconocida llamada *enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4)*. Se trata de un trastorno sensible a esteroides asociado a concentraciones elevadas de IgG4; la fibrosis y las células que expresan IgG4 infiltrantes afectan también a páncreas, sistema biliar y glándulas salivales.

Aneurisma de la aorta torácica (p. 503)

La causa más frecuente es la hipertensión, aunque los síndromes de Marfan y Loeys-Dietz cada vez se observan con mayor frecuencia; la sífilis es una causa rara en EE. UU. Los signos y síntomas son los referibles a la dilatación de la raíz aórtica (insuficiencia valvular aórtica), la rotura o la afectación de las estructuras mediastínicas, como la vía respiratoria (disnea), el esófago (disfagia), el nervio laríngeo recurrente (tos) o los cuerpos vertebrales (dolor óseo).

Disección aórtica (p. 504)

La disección del interior de la media aórtica por la acción de la sangre lleva a menudo a su rotura, lo que provoca una muerte súbita debido a una hemorragia masiva o un taponamiento cardíaco. La disección aórtica no suele asociarse a una dilatación aórtica previa acentuada y ocurre sobre todo en dos grupos:

- Hombres hipertensos de 40 a 60 años de edad; las aortas suelen exhibir grados variables de degeneración quística de la media.
- Los sujetos de menor edad con defectos en el tejido conjuntivo que afectan a la aorta (p. ej., síndrome de Marfan).

Otras causas de disección aórtica son el traumatismo, las complicaciones derivadas de la canulación arterial terapéutica o diagnóstica, y los cambios hormonales y fisiológicos asociados al embarazo. La disección es infrecuente en la aterosclerosis o en otros trastornos con cicatriz medial, probablemente porque la fibrosis limita la propagación de la disección.

Patogenia (p. 504)

La degeneración de la media (descrita previamente) es el sustrato principal; a menudo se desconoce el desencadenante de la rotura de la íntima que inicia la disección. Sin embargo, una vez iniciada, el flujo de sangre bajo las presiones sistémicas hace avanzar el plano de disección. En algunos casos, la rotura de los *vasa vasorum* puede dar lugar a un hematoma intraparietal sin rotura de la íntima.

Morfología (p. 504)

El cambio histológico previo más frecuente es la degeneración quística de la media, a menudo sin inflamación acompañante. La gran mayoría de las disecciones comienza como una rotura dentro de los primeros 10 cm por encima del anillo de la válvula aórtica. El plano de disección puede extenderse de forma retrógrada hasta el corazón (lo que causa una compresión coronaria o un hemopericardio con taponamiento) y/o de forma anterógrada, con extensión a las grandes arterias u otras ramas importantes. La rotura a través de la pared de la aorta causa una hemorragia masiva; en ocasiones, la reentrada en la luz da lugar a una aorta con doble luz (*disección crónica*).

Características clínicas (p. 505)

Las complicaciones que siguen a la disección dependen de la porción de aorta afectada; las disecciones se clasifican en:

- Lesiones *proximales*, las más frecuentes (y peligrosas), que afectan a la porción ascendente de la aorta (tipo A).
- Lesiones distales que no ocupan la porción ascendente y suelen comenzar distales a la arteria subclavia (tipo B).

La presentación clásica consiste en un dolor atroz de comienzo repentino, habitualmente en la región anterior del tórax, que se irradia a la espalda y se desplaza hacia abajo a medida que la disección progresa. La muerte suele ser el resultado de la rotura en el pericardio, el tórax o el abdomen; el reconocimiento temprano, la institución de un tratamiento antihipertensivo y la reparación quirúrgica permiten una supervivencia del 65-75%.

Vasculitis (p. 505)

La vasculitis es la inflamación de la pared vascular; los síntomas suelen referirse a la isquemia que se produce en los tejidos situados a continuación (debida a la lesión vascular y a la trombosis), así como a las manifestaciones constitucionales (fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, etc.). Cualquier vaso puede afectarse, pero muchas de las vasculitis muestran predilección por tamaños o lechos vasculares específicos. Las vasculitis se clasifican en función del tamaño y del lugar del vaso, del aspecto histológico de la lesión, de las manifestaciones clínicas y de la patogenia (fig. 11-6). Los dos mecanismos patogénicos más frecuentes son la inflamación inmunitaria y las infecciones; también pueden deberse a lesiones físicas y químicas (radiación, traumatismo, toxinas, etc.).

Vasculitis no infecciosas (p. 506)**Vasculitis asociada a inmunocomplejos** (p. 506)

La vasculitis asociada a inmunocomplejos se debe al depósito vascular de complejos antígeno-anticuerpo circulantes (p. ej., complejos ADN/anti-ADN en el lupus eritematoso sistémico [LES]). La lesión vascular surge por la activación del complemento o el reclutamiento de células portadoras del receptor para el Fc (v. capítulo 6). Aunque no siempre se conoce la naturaleza del antígeno iniciador, el depósito de inmunocomplejos suele subyacer a la vasculitis asociada a la hipersensibilidad a los fármacos (anticuerpos contra el propio fármaco o dirigidos contra proteínas propias modificadas); en la vasculitis secundaria a infecciones víricas, los anticuerpos se dirigen contra proteínas víricas (p. ej., antígeno de superficie de la hepatitis B en el 30% de los pacientes con panarteritis nodosa [PAN]).

Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (p. 507)

Los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los constituyentes de los gránulos primarios del neutrófilo, los lisosomas del monocito o las CE:

- Los *antiproteasa 3* (ANCA-PR3) se dirigen contra un constituyente de los gránulos azurófilos de los neutrófilos; se llaman también ANCA *citoplásmicos* (ANCA-c). Se asocian de forma característica a *granulomatosis con polivascularitis* (GPV, anteriormente llamada *granulomatosis de Wegener*; v. más adelante).
- Los *antimieloperoxidasa* (ANCA-MPO) se dirigen contra el constituyente lisosómico implicado en la generación de radicales libres del oxígeno; se llaman también ANCA *perinucleares* (p-ANCA). Se observan de forma característica en la *polivascularitis microscópica* y el *síndrome de Churg-Strauss*.

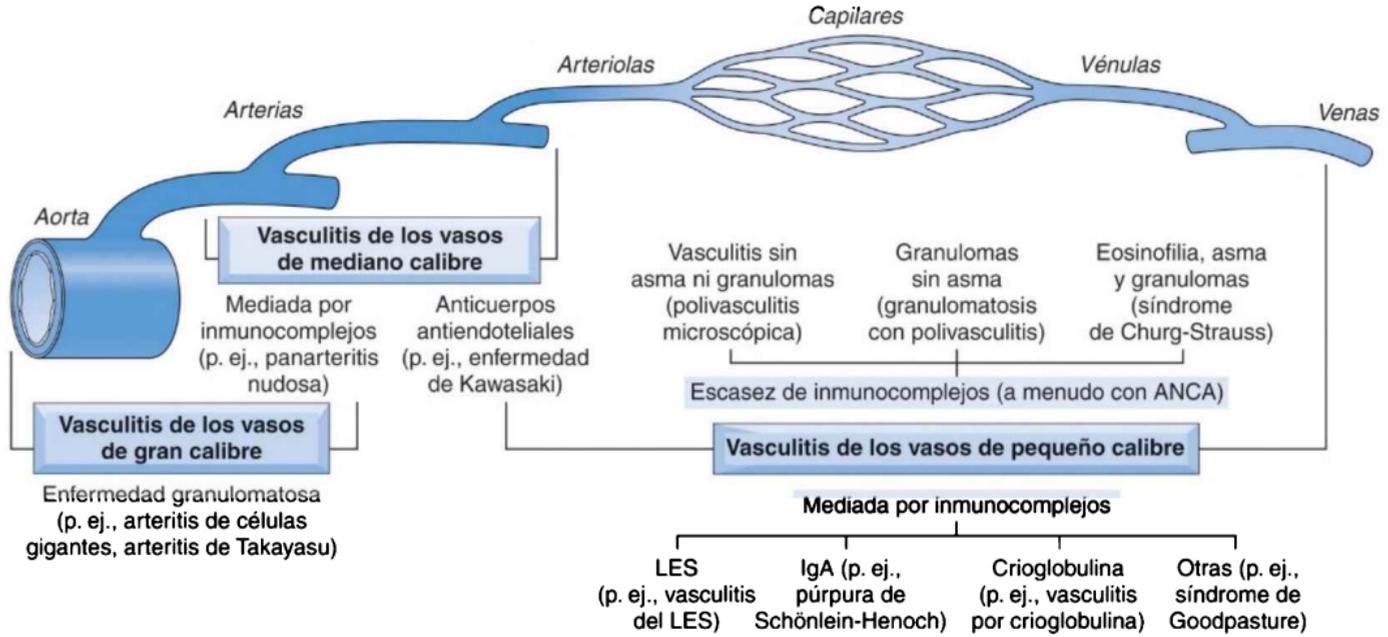


Figura 11-6 Localizaciones vasculares habitualmente afectadas en las formas más comunes de vasculitis y sus presuntas etiologías. Obsérvese que hay un sustancial solapamiento de distribuciones.

Los ANCA son marcadores diagnósticos útiles de las vasculitis asociadas a los ANCA y sus títulos reflejan a menudo el grado de inflamación, lo que indica una asociación patogénica. Estos autoanticuerpos pueden inducirse por una reactividad cruzada con antígenos microbianos; una vez formados, pueden activar directamente a los neutrófilos y provocar la liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas del oxígeno que dañen el endotelio.

Anticuerpos contra las células endoteliales (p. 507)

Los anticuerpos contra las células endoteliales pueden subyacer a ciertas vasculitis como la *enfermedad de Kawasaki* (v. más adelante).

Arteritis de células gigantes (temporal) (p. 507)

Es la forma más frecuente de vasculitis en la población mayor de EE. UU.; se caracteriza por una inflamación granulomatosa focal de arterias de tamaño mediano y pequeño, sobre todo de vasos craneales (más frecuente en las arterias temporales). Puede afectar también a la aorta (*aortitis de células gigantes*). La principal causa probablemente sea una respuesta inmunitaria medida por linfocitos T a uno o varios antígenos de la pared vascular.

Morfología (p. 508)

- Vasculitis granulomatosa con fragmentación del tejido elástico; se observan células gigantes multinucleadas hasta en el 75% de los casos.
- Fibrosis de la íntima y la adventicia con cicatriz de la media y estrechamiento luminal.

Características clínicas (p. 508)

La *arteritis temporal* suele manifestarse con cefalea y dolor facial; la mayoría de los pacientes también tienen síntomas sistémicos, como un síndrome gripal con fiebre, astenia y pérdida de peso. La afectación de la arteria oftálmica con síntomas oculares aparece repentinamente en alrededor del 50% de los pacientes y puede causar una ceguera permanente. La enfermedad responde bien a los esteroides o al factor de necrosis tumoral (TNF).

Arteritis de Takayasu (p. 508)

Se trata de una vasculitis granulomatosa de arterias medianas a grandes caracterizada por un engrosamiento fibroso transparietal del cayado aórtico y la práctica obliteración de sus grandes ramas. Probablemente tenga una causa inmunitaria.

Morfología (p. 509)

- *Macroscópica*: hay un engrosamiento aórtico irregular con hiperplasia de la íntima.
- *Microscópica*: los primeros estadios muestran infiltrados de células mononucleares adventiciales perivasculares (*vasa vasorum*), seguidos en los estadios posteriores de fibrosis medial, con granulomas y engrosamiento acelular de la íntima; los cambios son indistinguibles de la arteritis de células gigantes.

Características clínicas (p. 509)

Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos (astenia, fiebre, pérdida de peso). Los trastornos oculares y neurológicos, así como el debilitamiento acentuado de las presiones de perfusión de la extremidad superior (de ahí el nombre de *enfermedad sin pulso*) son frecuentes. La arteria pulmonar está afectada en la mitad de los casos, y las arterias coronarias y renales también pueden afectarse; la hipertensión es secundaria a la enfermedad de la arteria renal. La arteritis de Takayasu se diagnostica cuando el paciente afectado es menor de 50 años; las mismas características macroscópicas e histológicas en sujetos mayores se denominan aortitis de células gigantes.

Panarteritis nudosa (p. 509)

La panarteritis nudosa (PAN) es una enfermedad sistémica caracterizada por una vasculitis necrosante que afecta a las arterias pequeñas a medianas; afecta, en orden descendente, al riñón, corazón, hígado y tubo digestivo, y respeta la circulación pulmonar. El depósito de inmunocomplejos es causal en un tercio de los casos asociados a hepatitis crónica, pero se desconoce la etiología de las formas idiopática clásica y cutánea de PAN. Los ANCA no participan.

Morfología (p. 509)

Las lesiones de la PAN están muy bien delimitadas y a menudo inducen trombosis, lo que causa lesiones isquémicas distales. Puede haber a la vez lesiones en diferentes estadios histológicos.

- Las lesiones *agudas* se caracterizan por *necrosis fibrinoide* muy bien circunscrita (depósitos proteináceos hialinos en la pared vascular en degeneración) con infiltrados de neutrófilos asociados que pueden extenderse al interior de la adventicia.
- Las lesiones *cicatrizadas* muestran solo un engrosamiento fibrótico acentuado de la arteria con fragmentación de la lámina elástica y en ocasiones dilatación aneurismática.

Características clínicas (p. 510)

La PAN es en gran medida una enfermedad de adultos jóvenes con síntomas sistémicos inespecíficos (p. ej., fiebre, malestar general, pérdida de peso) y presentaciones clínicas relacionadas con los tejidos afectados (p. ej., hematuria, albuminuria e hipertensión [riñones]). Si no se trata, la enfermedad es generalmente mortal, aunque se consigue un 90% de remisiones con tratamiento inmunodepresor.

Enfermedad de Kawasaki (p. 510)

Es una enfermedad febril aguda, habitualmente autolimitada, de lactantes y niños; se asocia a una arteritis de vasos medianos a grandes. Se debe a una hipersensibilidad de linfocitos T frente a antígenos aún sin identificar.

Morfología (p. 510)

Las lesiones se parecen a las de la PAN.

Características clínicas (p. 510)

También conocida como síndrome linfático ganglionar mucocutáneo, la enfermedad suele venir precedida por fiebre, linfadenopatía, exantema cutáneo y eritema oral o conjuntival. Su relevancia clínica se asienta en gran medida en su tendencia a causar arteritis coronaria (20% de los pacientes no tratados), que forma aneurismas que se rompen o trombosan y que conducen a un infarto de miocardio. El ácido acetilsalicílico y las gammaglobulinas intravenosas reducen la incidencia de arteritis coronaria alrededor de cinco veces.

Polivasculitis microscópica (p. 510)

Se trata de una vasculitis necrosante de vasos (es decir, arteriolas, capilares y vénulas) menores que los afectados en la PAN, donde es típico que todas las lesiones estén en el mismo estadio histológico. En algunos casos se ha implicado a un anticuerpo frente a fármacos, microbios o proteínas tumorales (habitualmente en trastornos linfoproliferativos) con el depósito de inmunocomplejos; sin embargo, la mayoría de las lesiones son pauciinmunitarias y cada vez se implica más a los ANCA-MPO.

Morfología (p. 510)

Es típica una necrosis fibrinoide aunque los vasos afectados pueden mostrar solo núcleos neutrófilos fragmentados dentro y alrededor de

las paredes vasculares (*vasculitis leucocitoclástica*). La glomerulonefritis necrosante (90% de los pacientes) y la capilaritis pulmonar son particularmente frecuentes. No se observa ningún depósito de inmunoglobulinas o muy poco en la mayoría de las lesiones.

Características clínicas (p. 511)

Las características clínicas dependen del lecho vascular afectado y pueden ser la hemoptisis, la hematuria y la proteinuria, la púrpura o el dolor y la hemorragia intestinales. La ciclosporina y los esteroides inducen la remisión y mejoran la supervivencia a largo plazo.

Síndrome de Churg-Strauss (p. 511)

También llamada *granulomatosis y angitis alérgica*, se trata de una vasculitis necrosante de vasos pequeños asociada a asma, rinitis alérgica, eosinofilia periférica y granulomas necrosantes extravasculares. Se identifican ANCA en < 50% de los casos. Las lesiones vasculares se parecen a la PAN, pero es característico también que se acompañen de eosinófilos y granulomas. Los infiltrados de eosinófilos participan en la miocardiopatía, que aparece en el 60% de los pacientes; la afectación cardíaca es la causa de la mortalidad en alrededor de la mitad de los casos.

Enfermedad de Behçet (p. 511)

La enfermedad de Behçet es una vasculitis neutrófila de vasos pequeños o medianos, presentada habitualmente con la siguiente tríada:

- Úlceras aftosas orales recurrentes.
- Úlceras genitales.
- Uveítis.

También se ven afectados otros lechos vasculares y la mortalidad de la enfermedad se asocia a afectación neurológica grave o rotura de aneurismas vasculares. Los tratamientos con esteroides o antagonistas del TNF suelen ser eficaces.

Granulomatosis con polivascularitis (p. 511)

La GPV (*anteriormente llamada granulomatosis de Wegener*) es una vasculitis necrosante asociada a la tríada:

- Vasculitis necrosante o granulomatosa de vasos pequeños a medianos sobre todo en el pulmón y vías respiratorias superiores.
- Granulomas necrosantes de la vía respiratoria superior e inferior.
- Glomerulonefritis.

Probablemente la causa se deba a una hipersensibilidad de linfocitos T frente a un elemento o microbio inhalado, aunque hay ANCA-PR3 en el 95% de los casos.

Morfología (p. 512)

- Granulomas con necrosis geográfica y vasculitis acompañante.
- Los granulomas pueden coalescer y producir nódulos que se caviten.
- Las lesiones renales varían desde una necrosis focal y segmentaria y una cicatrización hasta una glomerulonefritis proliferativa (en medias lunas).

Características clínicas (p. 512)

Los hombres mayores de 40 años son el grupo más afectado. Sin tratamiento, hay una mortalidad al cabo de 1 año del 80%; el tratamiento con ciclofosfamida, esteroides y antagonistas del TNF es muy eficaz.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) (p. 512)

Es una inflamación crónica y aguda segmentaria y trombógena de arterias y venas pequeñas e intermedias de las extremidades que suele darse en

personas muy fumadoras < 35 años. Está implicada una respuesta de hipersensibilidad de linfocitos T frente a antígenos propios modificados por el tabaco.

Morfología (p. 512)

- Las lesiones agudas con infiltrados de neutrófilos con trombos parietales que contienen microabscesos, a menudo con la formación de células gigantes y la afectación secundaria del nervio y la vena adyacentes.
- Las lesiones tardías muestran organización en trombos y recanalización.

Características clínicas (p. 512)

Las características clínicas son flebitis nodular, sensibilidad al frío de tipo Raynaud (v. más adelante) y claudicación de las piernas. La insuficiencia vascular puede dar lugar a un dolor muy intenso (incluso en reposo, lo que indica una afectación neural), úlceras cutáneas y finalmente gangrena.

Vasculitis asociada a otros trastornos no infecciosos (p. 512)

Vasculitis que se parecen desde el punto de vista clínico e histológico a la PAN o la angitis por hipersensibilidad pueden atribuirse a otros trastornos como la artritis reumatoide, neoplasias malignas o el síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos. La identificación de la causa subyacente tiene importantes implicaciones terapéuticas (p. ej., inmunodepresión frente a anticoagulación).

Vasculitis infecciosas (p. 513)

La arteritis puede deberse a una invasión directa a partir de una fuente adyacente (especialmente *Aspergillus* y *Mucor*) o tener su origen en una embolia séptica (p. ej., por una endocarditis bacteriana). Las infecciones vasculares pueden dar lugar a aneurismas micóticos o causar trombosis e infarto.

Trastornos por hiperreactividad de los vasos sanguíneos (p. 513)

Fenómeno de Raynaud (p. 513)

El fenómeno de Raynaud se debe a una vasoconstricción exagerada de las arterias y arteriolas de los dedos (y a veces faciales), lo que produce dolor, palidez e incluso cianosis; el vasoespasmo prolongado puede dar lugar a la necrosis del tejido. El fenómeno de Raynaud es la manifestación inicial en hasta un 10% de los pacientes con vasculitis inmunomediadas.

- El *fenómeno de Raynaud primario* aparece en el 3-5% de la población general y suele afectar a mujeres jóvenes; refleja respuestas vasomotoras exageradas al frío o a la emoción. La evolución clínica es habitualmente benigna.
- El *fenómeno de Raynaud secundario* es una insuficiencia vascular debida a un estrechamiento arterial inducido por otros trastornos (p. ej., aterosclerosis, LES, esclerosis sistémica [esclerodermia] o enfermedad de Buerger).

Vasoespasmo vascular miocárdico (p. 513)

Los mediadores vasoactivos pueden causar contracción vascular miocárdica prolongada, inductora de isquemia e infarto. Los agentes etiológicos son endógenos (p. ej., adrenalina liberada por feocromocitomas) o exógenos (p. ej., cocaína). La hormona tiroidea elevada genera un efecto similar, al aumentar la sensibilidad de los vasos a las catecolaminas circulantes. Los autoanticuerpos y los linfocitos T en la esclerodermia (v. capítulo 6) inducen inestabilidad vascular y vasoespasmo. El estrés psicológico extremo (con liberación de catecolaminas) también provoca vasoespasmo

patológico. Las concentraciones altas de catecolaminas elevan asimismo la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, reagudizando la isquemia producida por el vasoespasmio. El resultado de ello puede ser la muerte súbita cardíaca (probablemente por arritmia mortal) o una miocardiopatía dilatada isquémica, llamada *miocardiopatía de takotsubo*. Histológicamente, los casos agudos presentan en ocasiones áreas microscópicas de *necrosis en bandas de contracción*. En casos subagudos y crónicos se aprecian focos microscópicos de granulación y/o cicatrización.

Venas y vasos linfáticos (p. 514)

Los trastornos venosos son sumamente frecuentes; el 90% son *varices venosas* o *tromboflebitis/flebotrombosis*.

Varices (p. 514)

Suelen ser venas superficiales de la extremidad inferior que están dilatadas y tortuosas debido a una presión intraluminal elevada de forma crónica. Ocurren en el 10 al 30% de los adultos; la obesidad y el embarazo pueden aumentar el riesgo. Otras causas son los defectos venosos hereditarios y la posición prolongada de las piernas en declive.

La dilatación venosa hace a las válvulas incompetentes, con estasis, edema persistente y cambios tróficos en la piel, que finalmente dan lugar a una dermatitis por estasis; los tejidos afectados pueden tener alterada la circulación y una mala cicatrización con *úlceras varicosas*. Aunque la trombosis es frecuente, las varices superficiales raramente son origen de émbolos con relevancia clínica.

Las varices tienen relevancia clínica en otros dos lugares:

- Las *varices esofágicas* suelen deberse a hipertensión portal (secundaria a cirrosis o trombosis de la vena hepática o portal); la hipertensión portal abre derivaciones portosistémicas que aumentan el flujo en las venas en la unión gastroesofágica (varices esofágicas), el recto (hemorroides) y las venas periumbilicales (*cabeza de medusa*). Las varices esofágicas son las más importantes, dado que su rotura puede llevar a la exanguinación.
- Las *hemorroides* también pueden deberse a una dilatación primaria del plexo venoso anorrectal (p. ej., secundaria al embarazo o el estreñimiento crónico). Pueden ulcerarse y sangrar o trombosarse, con inflamación y dolor.

Tromboflebitis y flebotrombosis (p. 514)

Son en gran medida términos muy intercambiables para la trombosis e inflamación venosas. Los factores predisponentes de la *trombosis venosa profunda (TVP)* son la insuficiencia cardíaca congestiva, la inmovilización prolongada, la infección local o la hipercoagulabilidad sistémica (p. ej., neoplasia, embarazo o estado postoperatorio). Aunque el 90% de las trombosis aparecen en las venas profundas de las piernas, el plexo periprostatático en los hombres y las venas ováricas y pélvicas en las mujeres son otros lugares importantes. *Al contrario que las trombosis venosas superficiales, la TVP es una fuente frecuente de émbolos pulmonares.*

La *tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau)* es una hipercoagulabilidad asociada a neoplasias debida a la elaboración de procoagulantes (v. capítulo 7); se caracteriza por trombosis esporádica en diversos lugares.

Síndromes de las venas cavas superior e inferior (p. 515)

- El síndrome de la vena cava superior (VCS) se debe habitualmente a neoplasias que comprimen o invaden la VCS (p. ej., carcinoma bronquial primario). La obstrucción vascular resultante produce una cianosis oscura característica y una dilatación acentuada de la cabeza, del cuello y de las venas de los brazos.

- El síndrome de la vena cava inferior (VCI) se debe a una compresión extrínseca de la VCI. Además, ciertas neoplasias, en particular los carcinomas hepatocelular y de célula renal, tienden a crecer dentro de las venas y finalmente obstruyen la VCI. La obstrucción de la VCI induce un edema acentuado de las piernas, distensión de las venas colaterales superficiales de la región inferior del abdomen y –cuando se afectan las venas renales– proteinuria masiva.

Linfangitis y linfedema (p. 515)

El término *linfangitis* denota inflamación producida cuando las infecciones se propagan a los linfáticos; los estreptococos β -hemolíticos son una causa frecuente. La linfangitis se manifiesta como bandas subcutáneas rojas y dolorosas, a menudo con una linfadenopatía regional dolorosa (*linfadenitis*). Los linfáticos dilatados están llenos de neutrófilos y macrófagos; la inflamación puede extenderse a los tejidos adyacentes con celulitis o formación de abscesos.

El *linfedema* se debe a una obstrucción y dilatación linfáticas, con aumento asociado del líquido intersticial. Entre las causas hereditarias primarias está la *enfermedad de Milroy* (agenesia linfática primaria). Las causas secundarias frecuentes de linfedema son:

- Neoplasia maligna.
- Resección quirúrgica de ganglios linfáticos regionales.
- Fibrosis posterior a la radiación.
- Filariasis.
- Trombosis postinflamatoria con cicatrización linfática.

El linfedema prolongado causa una fibrosis intersticial y en los tejidos cutáneos causa un aspecto en *peau d'orange* (piel de naranja), con úlceras e *induración dura*. La rotura de los linfáticos obstruidos en una cavidad corporal lleva a acumulaciones *quillosas* lechosas.

Tumores vasculares (p. 515)

Los tumores primarios de los vasos sanguíneos y linfáticos abarcan desde lesiones invasoras locales con una frecuencia alta (*hemangiomas* benignos) hasta otras con una frecuencia intermedia o rara (es decir, *angiosarcomas* muy malignos). También pueden presentarse como lesiones seudotumorales, malformaciones congénitas o adquiridas y proliferaciones vasculares reactivas no neoplásicas (p. ej., *angiomatosis bacilar*).

Las neoplasias vasculares pueden derivar de las CE o surgir de células que apoyan o rodean los vasos sanguíneos. En general, las neoplasias vasculares benignas están compuestas de conductos vasculares bien formados recubiertos de CE; en el otro extremo del espectro, los tumores malignos muestran pocos conductos o poco desarrollados con una proliferación endotelial anaplásica celular sólida.

Tumores benignos y trastornos seudotumorales (p. 516)

Ectasias vasculares (p. 516)

Las ectasias vasculares son lesiones frecuentes caracterizadas por dilataciones locales de vasos preexistentes; *no* son verdaderas neoplasias.

- El *nevo flamígero* (p. 516) es la clásica «marca de nacimiento». Es una lesión cutánea macular que microscópicamente solo muestra una dilatación de vasos dérmicos; la mayoría remite. Las *manchas en vino de Oporto* son una variante importante que tienden a persistir y a crecer, engrosando la piel afectada. El *síndrome de Sturge-Weber* se caracteriza por estas manchas asociadas a masas angiomasosas leptomenígeas, retraso mental, convulsiones, hemiplejía y opacidades radiológicas en el cráneo.

- Las *telangiectasias arácnas* (p. 516) son arteriolas muy pequeñas subcutáneas, a menudo pulsátiles, dispuestas de forma radial alrededor de un núcleo central. Suelen aparecer por encima de la cintura y se asocian a estados hiperestrogénicos (p. ej., embarazo o cirrosis).
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Weber-Rendu)* (p. 516) es un raro trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la vía de transmisión de señales del TGF- β ; se caracteriza por múltiples telangiectasias aneurismáticas pequeñas (< 5 mm) en la piel y las mucosas. Los pacientes se presentan con epistaxis, hemoptisis o hemorragia digestiva o genitourinaria.

Hemangiomas (p. 516)

Los hemangiomas son lesiones muy frecuentes, responsables del 7% de todos los tumores pediátricos benignos.

- Los *hemangiomas capilares* (p. 516) son el tipo más frecuente de tumor vascular, y aparece principalmente en la piel o las mucosas. Son lesiones sin encapsular de 1 mm a varios centímetros de tamaño, compuestas de agregados densos de vasos de paredes finas y del tamaño de un capilar. Pueden estar total o parcialmente trombosados. La variante *hemangioma juvenil (en fresa)* está presente en el nacimiento en 1 de cada 200 niños, crece rápidamente durante unos meses y comienza a remitir a los 1-3 años; la mayoría desaparece a los 7 años de edad.
- Los *hemangiomas cavernosos* (p. 516) son lesiones sin encapsular habitualmente de 1 a 2 cm de diámetro (con raras formas gigantes), que exhiben espacios vasculares grandes de paredes finas. Además de la piel, el hígado es un lugar frecuente y pueden surgir lesiones en el sistema nervioso central u otras vísceras. Pueden ser destructivas en la zona de aparición y generalmente no desaparecen; son frecuentes la trombosis y la calcificación distrófica. Los hemangiomas cavernosos en el cerebelo, el tronco del encéfalo o el ojo se asocian a neoplasias angiomasos o quísticas en el páncreas y el hígado en la *enfermedad de Von Hippel-Lindau* (v. capítulo 28).
- Los *granulomas piógenos* (p. 516) son una variante polipoidea ulcerada de los hemangiomas capilares, a menudo tras un traumatismo. Están compuestos por capilares que proliferan, con edema e infiltrados inflamatorios entremezclados, y se parecen a un tejido de granulación exuberante. El tumor del embarazo (*granuloma gravidarum*) es en esencia la misma lesión, y aparece en las encías del 1% de las mujeres embarazadas; remite después del parto.

Linfangiomas (p. 516)

Los linfangiomas son el análogo linfático benigno de los hemangiomas.

- Los *linfangiomas simples (capilares)* (p. 516) son espacios de 1-2 cm en forma de ampolla y llenos de exudado compuestos por pequeños conductos linfáticos recubiertos de CE; muestran predilección por la cabeza, el cuello y el tejido subcutáneo axilar.
- Los *linfangiomas cavernosos (higromas quísticos)* (p. 517) son análogos a los hemangiomas cavernosos, y aparecen en niños en el cuello o la axila (y raramente en el retroperitoneo). En ocasiones pueden ser grandes (hasta 15 cm) y producen deformidades acentuadas; no están bien encapsulados y puede ser difícil extirparlos completamente.

Tumor glómico (glomangioma) (p. 517)

El tumor glómico (glomangioma) es un tumor benigno y exquisitamente doloroso de CML modificadas que se origina del cuerpo glómico, una estructura arteriovenosa especializada implicada en la termorregulación. Los tumores aparecen con mayor frecuencia en las falanges distales, especialmente por debajo de los lechos ungueales. La extirpación es curativa.

Los tumores tienen < 1 cm y pueden ser puntiformes; constan de agregados, nidos y masas de células glómicas especializadas asociadas a vasos ramificados.

Angiomatosis bacilar (p. 517)

La angiomatosis bacilar es una proliferación vascular debida a una infección oportunista en un sujeto inmunodeprimido; las lesiones pueden afectar a la piel, al hueso, al encéfalo y a otros órganos. Se debe a un bacilo gramnegativo de la familia *Bartonella*. La proliferación vascular se debe a la inducción del factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α), que a su vez fomenta la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El tratamiento con eritromicina es curativo.

Tumores de grado intermedio (p. 518)

Sarcoma de Kaposi (p. 518)

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia vascular causada por el virus del herpes humano 8 (VHH-8), también llamado virus del herpes asociado a sarcoma de Kaposi (VHSK). En términos epidemiológicos, el SK se clasifica en las siguientes categorías:

- El SK *crónico, clásico o europeo* aparece en hombres mayores del este de Europa (especialmente judíos askenazíes) o de origen mediterráneo; no se asocia al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las lesiones son placas cutáneas rojo púrpuras situadas en las extremidades inferiores, raramente con afectación visceral.
- El SK *linfadenopático, africano o endémico* tiene la misma distribución geográfica general que el linfoma de Burkitt; suele aparecer en personas menores de 40 años y no se asocia al VIH. Las lesiones cutáneas son escasas y el SK aparece en gran medida en los ganglios linfáticos aunque con una afectación visceral ocasional (con frecuencia en la edad prepuberal) que puede ser muy invasora (mortalidad del 100% a los 3 años).
- El SK *asociado al trasplante* aparece en pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor crónico. La afectación ganglionar, mucosa y visceral puede ser intensa (y mortal); las lesiones pueden remitir cuando se suspende la inmunodepresión.
- El SK *asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (epidémico)* puede aparecer en cualquier lugar de la piel y las mucosas, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo o las vísceras. La diseminación visceral amplia es temprana. Con tratamiento antirretrovírico la incidencia en poblaciones con sida de EE. UU. es ahora del 2-3%; la mayoría de los pacientes mueren de infecciones oportunistas y no de SK. Combinado con la forma endémica de la enfermedad (v. anteriormente), el SK constituye el tumor más frecuente en África Central.

Patogenia (p. 518)

El VHH-8 es necesario y suficiente para el desarrollo del SK, aunque un fondo proliferativo local (relacionado posiblemente con la producción de citocinas por células inflamatorias) es un cofactor importante en la patogenia de la enfermedad y en su expresión clínica.

Morfología (p. 518)

Se reconocen tres estadios de las lesiones:

- Las *máculas* son lesiones rosadas púrpuras limitadas habitualmente a la zona distal de las extremidades inferiores. Microscópicamente, contienen espacios dilatados e irregulares recubiertos de CE, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos entremezclados (a veces con hemosiderina).
- Las *placas elevadas* tienen conductos vasculares dilatados y mellados recubiertos de células fusiformes engordadas acompañadas de agregados perivasculares de células fusiformes similares.

- Las *lesiones nodulares* son más claramente neoplásicas y a menudo presentan una afectación linfática y visceral, en particular en la enfermedad africana y asociada al sida. Microscópicamente, las lesiones consisten en láminas de células fusiformes engordadas que crean espacios vasculares en forma de hendidura llenos de eritrocitos; hay vasos pequeños entremezclados, con hemorragias acentuadas e infiltrado de células inflamatorias mononucleares.

Características clínicas (p. 519)

El curso varía mucho, dependiendo del contexto clínico; la mayoría de las infecciones primarias por el VHSK son asintomáticas. El SK clásico se limita generalmente a la piel y la resección quirúrgica suele ser adecuada con un pronóstico excelente. La radiación y/o la quimioterapia son generalmente eficaces en la forma linfadenopática y la interrupción de la inmunodepresión puede mejorar la forma asociada al trasplante. En el SK asociado al sida es útil el tratamiento antirretrovírico; también se usan el interferón α , los inhibidores de la angiogenia y el bloqueo de las vías intracelulares de cinasa.

Hemangioendotelioma (p. 519)

Los hemangioendoteliomas son neoplasias con un comportamiento clínico a caballo entre benigno y maligno. El *hemangioepitelioma epitelioides* es un ejemplo; la mayoría de las lesiones se curan por extirpación, aunque el 40% recurren, el 20% metastatizan finalmente y el 15% de los pacientes mueren a causa del tumor.

Tumores malignos (p. 519)

Angiosarcoma (p. 519)

Los angiosarcomas son neoplasias endoteliales malignas con un espectro desde bien diferenciados (*hemangiosarcoma*) a anaplásicos; pueden aparecer en cualquier lugar, pero tienden a surgir en la piel, las partes blandas, la mama y el hígado. Los angiosarcomas son tumores invasores y metastatizan con facilidad; la supervivencia a los 5 años es de alrededor del 30%.

Los *angiosarcomas hepáticos* se asocian a la exposición a arsénico (algunos pesticidas), cloruro de polivinilo (algunos plásticos) y Thorotrast (un contraste radiológico que ya no se usa).

Los angiosarcomas también pueden surgir en el linfedema crónico de larga duración, habitualmente en el brazo ipsolateral años después una mastectomía radical por un cáncer de mama; el tumor nace supuestamente de los vasos linfáticos dilatados (*linfangiosarcoma*). Los angiosarcomas también pueden ser inducidos por la radiación y raramente se asocian a cuerpos extraños.

Morfología (p. 519)

Las lesiones cutáneas comienzan en forma de nódulos rojos pequeños muy bien delimitados que evolucionan a masas de partes blandas grandes, carnosas y de color blanco grisáceo. *Microscópicamente*, se encuentran todos los grados de diferenciación, desde la CE anaplásica grande a lesiones indiferenciadas con una atipia celular acentuada (incluidas células gigantes), que carecen de luces vasculares.

Hemangiopericitoma (p. 520)

Los hemangiopericitomas son tumores del pericito que habitualmente surgen en las extremidades inferiores o en el retroperitoneo; el 50% metastatizan. Se presentan en forma de masas indoloras de crecimiento lento y constan de conductos capilares ramificados envueltos por nidos y masas de células redondas o fusiformes por fuera de la membrana basal de la CE.

Patología de la intervención vascular (p. 520)

De la misma forma que varias formas de lesiones de la pared vascular se curan y dan lugar a una hiperplasia de la íntima (p. ej., en la aterosclerosis), el traumatismo que provoca una intervención vascular tiende a inducir un engrosamiento concéntrico de la íntima compuesto de CML reclutadas y la MEC asociada.

Colocación de una endoprótesis endovascular (p. 520)

La angioplastia dilata las estenosis arteriales (habitualmente las arterias coronarias) usando un catéter con un globo. La dilatación con globo de un vaso aterosclerótico provoca la rotura de la placa y una disección medial; entre las complicaciones están la reapertura brusca (infrecuente) y la reestenosis proliferativa en el 30 al 50% de los pacientes a los 4-6 meses. La angioplastia raramente se realiza ahora sin colocar a la vez una endoprótesis.

Las prótesis endovasculares son tubos expansibles de malla metálica que mantienen la permeabilidad luminal en los lugares de la angioplastia. Las endoprótesis pueden reducir los efectos indeseables de la angioplastia al proporcionar una luz de mayor tamaño y más regular, y actuar como apoyo de los colgajos de íntima y las disecciones que se producen durante la angioplastia, lo que limita la retracción elástica e impide el espasmo vascular y el aumento del flujo de sangre. Sin embargo, pueden producirse una trombosis temprana y un engrosamiento de la íntima que obstruyan la luz vascular. El uso de anticoagulantes y la incorporación de fármacos antiproliferativos en las endoprótesis (*endoprótesis liberadoras de fármacos*) son abordajes terapéuticos actuales destinados a mejorar la *reestenosis con endoprótesis*.

Sustitución vascular (p. 521)

Los injertos sintéticos de diámetro grande (> 10 cm) en localizaciones con un flujo alto como la aorta funcionan bien. Por el contrario, los conductos vasculares de diámetro pequeño (≤ 6 a 8 mm) –vena safena autóloga o politetrafluoroetileno expandido– duran menos. El fracaso del injerto se relaciona con la oclusión trombótica (temprana) o la hiperplasia fibrosa de la íntima (de meses a años), ya sean generalizadas (es decir, injertos venosos) o solo en las anastomosis (es decir, injertos sintéticos).

La permeabilidad de las venas safenas usadas como injertos de derivación de arteria coronaria es del 50% a los 10 años. En comparación, más del 90% de las arterias mamarias internas usadas como injertos de derivación coronaria están permeables a los 10 años.

Estructura y especializaciones cardíacas (p. 524)

Las sobrecargas de volumen y/o presión causan dilatación de las cámaras y/o aumento del grosor de la pared auricular o ventricular. Al incremento de masa cardíaca se le llama *hipertrofia* de los miocitos, y al aumento de tamaño cardíaco *cardiomegalia*.

Miocardio (p. 524)

El corazón se contrae (durante la *sístole*) y se relaja (en la *diástole*). La fuerza generada en la sístole es determinada por la distancia en la que cada sarcómero se contrae por el desplazamiento coordinado de la miosina sobre los miofilamentos de actina. Una dilatación ventricular moderada durante la diástole genera mayor distancia de posible acortamiento del sarcómero, aumentando la fuerza de la contracción sistólica y acomodando las variaciones en las demandas de volumen y presión. No obstante, con una dilatación excesiva, el solapamiento de las fibras de actina y miosina se reduce y la fuerza de la contracción cae bruscamente, provocando insuficiencia cardíaca.

Ciertas células auriculares presentan característicos gránulos de almacenamiento electrodensos citoplásmicos que contienen *peptido natriurético auricular*, hormona peptídica favorecedora de la vasodilatación arterial y que estimula la eliminación renal de sal y agua (*natriuresis* y *diuresis*).

El latido coordinado de los miocitos cardíacos depende del paso de célula a célula del calcio a través de las *uniones comunicantes* en los bordes laterales de los miocitos adyacentes y los discos intercalados. Las anomalías en la distribución espacial de las uniones comunicantes inducen disfunción electromecánica (*arritmia*) y/o insuficiencia cardíaca.

Válvulas (p. 524)

La función valvular depende de la movilidad, flexibilidad e integridad estructural de las valvas de las válvulas *auriculoventriculares* (AV) (tricúspide y mitral) o *semilunares* (aórtica y pulmonar). La función de las válvulas semilunares depende de la integridad y los movimientos coordinados de las inserciones valvares. La dilatación de la raíz aórtica dificulta la coaptación de las valvas, provocando insuficiencia valvular. La función de las válvulas AV depende de las valvas y de las cuerdas tendinosas y los músculos papilares unidos a ellas de la pared ventricular. La dilatación ventricular izquierda, una cuerda tendinosa rota o la disfunción de los músculos papilares causan todas ellas insuficiencia valvular.

Las alteraciones patológicas comprenden daño del colágeno, que provoca debilitamiento de las valvas (p. ej., en el prolapso de la válvula mitral [PVM]), calcificación nodular (estenosis aórtica cálcica) y engrosamiento fibrótico (p. ej., en la cardiopatía reumática [CR]).

Sistema de conducción (p. 524)

La frecuencia y el ritmo cardíacos se coordinan mediante miocitos excitadores y conductores especializados del sistema de conducción

cardíaca. Las células del sistema de conducción cardíaca se despolarizan espontáneamente, lo que hace que actúen como marcapasos cardíacos. La frecuencia de los impulsos eléctricos es sensible a los estímulos de entrada neurales autónomos (p. ej., a la estimulación vagal), a fármacos adrenérgicos extrínsecos (como la adrenalina), a la hipoxia y a la concentración de potasio, (p. ej., la hiperpotasemia bloquea la transmisión de señales en conjunto). Dado que la despolarización espontánea en el nódulo sinoauricular (SA) (60-100 latidos/min) es superior a la de otros componentes, es la que suele marcar el ritmo. El nódulo AV ejerce una función reguladora; al retrasar la transmisión de las señales de las aurículas a los ventrículos, garantiza que la contracción auricular preceda a la sístole ventricular.

Riego sanguíneo (p. 525)

Los miocitos cardíacos dependen casi exclusivamente de la fosforilación oxidativa para cubrir sus necesidades energéticas. Además de una elevada densidad mitocondrial (20-30% del volumen de los miocitos), la generación de energía para el miocardio requiere aporte constante de sangre oxigenada, lo que hace que sea extremadamente vulnerable a la isquemia. Las arterias coronarias derecha e izquierda actúan como vasos terminales aunque, anatómicamente, la mayoría de los corazones presentan numerosas anastomosis intercoronarias (conexiones que forman la llamada circulación colateral). El flujo sanguíneo al miocardio se produce durante la diástole ventricular, tras el cierre de la válvula aórtica, y cuando la microcirculación no es comprimida por la contracción cardíaca. En reposo, la diástole comprende unos dos tercios del ciclo cardíaco; con taquicardia (frecuencia cardíaca aumentada), la duración relativa de la diástole se acorta, con potencial afectación de la perfusión cardíaca.

Células madre cardíacas (p. 525)

Hay células precursoras derivadas de médula ósea, además de una reducida población de células madre en el miocardio, que son capaces de repoblar el corazón de los mamíferos. Las células madre intramiocárdicas constituyen el 5-10% de la celularidad, mientras que solo 1 de cada 100.000 células es una célula madre en el ventrículo normal. Las células madre cardíacas presentan un ritmo de proliferación muy lento, que disminuye progresivamente con la edad. Aunque su número y su progenie aumentan hasta un determinado límite tras lesión o hipertrofia miocárdicas, los corazones que experimentan pérdida celular (p. ej., por infarto) no recuperan una funcionalidad significativa en la zona necrótica.

Efectos del envejecimiento sobre el corazón (p. 525)

- Reducción del tamaño de las cavidades ventriculares (de la base a la punta), lo que hace que la porción basal del tabique interventricular sobresalga y se produzca una obstrucción funcional parcial al flujo de salida (*tabique sigmoideo*).
- Esclerosis y calcificación valvular, que conduce a la estenosis (válvula aórtica).
- Cambios degenerativos valvulares que conducen a la insuficiencia (válvula mitral).
- Reducción del número de miocitos y aumento de la fibrosis intersticial, que reducen la contractilidad y la distensibilidad.
- La aorta se torna progresivamente más rígida, por pérdida de tejido elástico y aumento del depósito de colágeno, lo que induce presiones sistémicas superiores e hipertrofia cardíaca.
- La aterosclerosis causa estenosis e isquemia coronarias o placas vulnerables que pueden romperse de modo brusco y trombosarse.

Perspectiva general de la fisiopatología cardíaca (p.526)

Las cardiopatías aparecen a consecuencia de uno (o más) de los siguientes mecanismos generales:

- *Insuficiencia del bombeo*, debido a una mala función contráctil o a la incapacidad para relajarse y permitir el llenado.
- *Obstrucción del flujo* (p. ej., debido a aterosclerosis, trombosis, hipertensión o estenosis valvular).
- *Regurgitación del flujo* (p. ej., debido a insuficiencia valvular); el caudal de cada contracción se dirige hacia atrás, lo que provoca una sobrecarga de volumen y una reducción del flujo anterógrado.
- *Flujo derivado*, que hace que exista un flujo anómalo de sangre bien de derecha a izquierda (que elude los pulmones) o de izquierda a derecha (que provoca una sobrecarga de volumen).
- *Conducción cardíaca anómala*, que da lugar a contracciones miocárdicas descoordinadas.
- *Rotura del corazón o de los vasos grandes*.

Insuficiencia cardíaca (p. 526)

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es el punto final común a muchas formas de cardiopatía y afecta al 2% de la población de EE. UU.; es la causa de la muerte en casi 300.000 pacientes al año. La ICC ocurre cuando la alteración funcional hace al corazón incapaz de mantener un gasto suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de cuerpo o cuando solo puede hacerlo a presiones de llenado elevadas. La ICC se caracteriza por una disminución del gasto cardíaco (fracaso anterógrado), una acumulación de sangre en el sistema venoso (insuficiencia retrógrada) o ambas.

Cuando la función cardíaca se altera o la poscarga aumenta, los siguientes mecanismos compensadores intentan mantener la presión arterial y la perfusión de los órganos:

- *Mecanismo de Frank-Starling*: las mayores presiones de llenado dilatan el corazón, lo que aumenta los puentes cruzados funcionales dentro de los sarcómeros y mejora la contractilidad.
- *Hipertrofia miocárdica* con mayor expresión de proteínas del aparato contráctil.
- *Activación de sistemas neurohumorales*:
 - La estimulación del sistema nervioso adrenérgico autónomo aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la resistencia vascular.
 - La modulación del volumen y de las presiones sanguíneas se lleva a cabo por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación del péptido natriurético auricular.

Aunque inicialmente adaptativos, estos cambios compensadores imponen demandas adicionales a la función cardíaca. Además, cuando se superponen lesiones patológicas adicionales, como apoptosis del miocito, cambios citoesqueléticos y aumento de la matriz extracelular, sobreviene la ICC.

- Lo más frecuente es que la insuficiencia cardíaca ocurra debido a un deterioro progresivo de la función contráctil del miocardio (*disfunción sistólica*); entre sus causas están la isquemia, la sobrecarga de presión o volumen debida a enfermedad valvular o la insuficiencia miocárdica primaria.
- La ICC se debe en ocasiones a la incapacidad de las cámaras cardíacas de relajarse y llenarse durante la diástole (*disfunción diastólica*); entre sus causas están la hipertrofia (la más frecuente), la fibrosis, el depósito de amiloide o la pericarditis constrictiva. Esto ocurre con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años de edad y más en mujeres que en hombres.

Hipertrofia cardíaca: fisiopatología y progresión de la insuficiencia cardíaca (p. 527)

Como los miocitos adultos no pueden proliferar, el corazón responde a la sobrecarga de presión o volumen aumentando el tamaño del miocito (*hipertrofia del miocito*); las señales tróficas crónicas (p. ej., señalización adrenérgica β) estimulan una hipertrofia análoga. El resultado es un corazón de mayor tamaño y peso. Es notable que puedan producirse cambios compensatorios similares en el miocardio residual viable después de un infarto de miocardio (IM) no mortal.

En la *hipertrofia por sobrecarga de presión* (p. ej., por hipertensión o estenosis aórtica), nuevos sarcómeros se disponen en paralelo a los ejes largos de las células, expandiendo la superficie transversal de los miocitos en los ventrículos, y causando aumento concéntrico del grosor parietal. En la *hipertrofia por sobrecarga de volumen* (p. ej., por insuficiencia valvular), los nuevos sarcómeros se disponen en series, generando dilatación ventricular. El *peso* cardíaco, más que el grosor de la pared, es la mejor medida de la hipertrofia en corazones dilatados.

Los miocitos individuales muestran un aumento de la ploidía del ADN, un mayor número de mitocondrias y un mayor número de sarcómeros. El patrón de expresión genética también se desplaza a un tipo más embrionario, incluidas isoformas fetales de cadena pesada de β -miosina, péptidos natriuréticos y colágeno.

Aunque la hipertrofia es en un principio adaptativa, puede hacer a los miocitos vulnerables a la lesión. La densidad capilar no aumenta en proporción al tamaño de la célula ni sus demandas metabólicas. La hipertrofia se acompaña también de un depósito de matriz intersticial que puede reducir la distensibilidad cardíaca.

La insuficiencia cardíaca con sobrecarga de volumen o de presión puede deberse, finalmente, a una combinación de: 1) metabolismo aberrante del miocito; 2) alteraciones en el flujo intracelular de calcio; 3) apoptosis, y 4) reprogramación genética. El aumento de la masa cardíaca es también un factor de riesgo independiente de muerte súbita cardíaca (probablemente por arritmia) (fig. 12-1).

La *hipertrofia fisiológica* (con ejercicio aeróbico) es una hipertrofia por sobrecarga de volumen que tiende a inducir efectos beneficiosos como el aumento de la densidad capilar y la reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y la presión arterial.

Insuficiencia ventricular izquierda (p. 529)

Las principales causas son la cardiopatía isquémica (CI), la hipertensión, la cardiopatía valvular aórtica y mitral, y la enfermedad miocárdica intrínseca. La insuficiencia izquierda puede deberse a insuficiencia sistólica (función contráctil inadecuada) o diastólica, causante de llenado escaso. La insuficiencia cardíaca izquierda tiene las siguientes manifestaciones:

- *Congestión y edema pulmonar*, debidos a regurgitación del flujo o a una reducción de la salida del flujo pulmonar.
- *Dilatación auricular izquierda con fibrilación auricular*.
- *Reducción de la perfusión renal*:
 - Retención de sal y agua.
 - Nefropatía aguda isquémica (NAI).
 - Reducción de la excreción de residuos, lo que provoca hiperazoemia prerrenal.
- *Encefalopatía hipóxica*, debida a una reducción de la perfusión del sistema nervioso central.

Insuficiencia cardíaca derecha (p. 530)

La insuficiencia cardíaca derecha suele deberse a una insuficiencia izquierda; de este modo, en la mayoría de los casos, los pacientes acuden con una ICC biventricular. La insuficiencia cardíaca derecha aislada se debe a

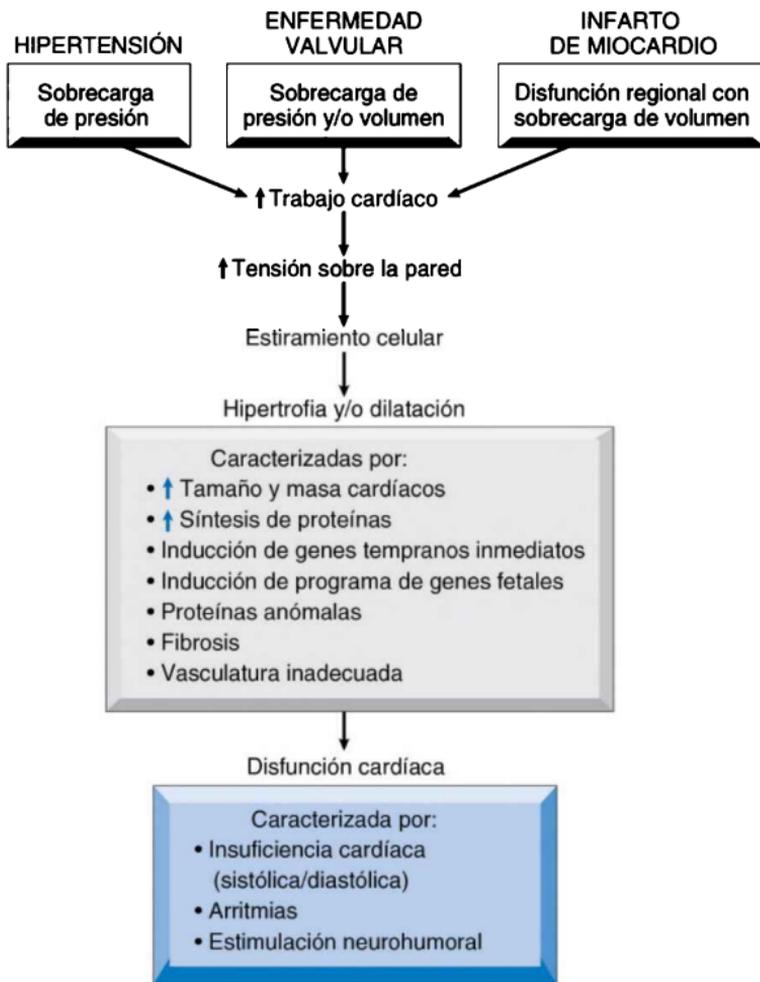


Figura 12-1 Representación esquemática de las causas y consecuencias de la hipertrofia cardíaca.

una cardiopatía valvular tricuspídea o pulmonar, o bien a una enfermedad pulmonar intrínseca o vascular pulmonar que dé lugar a una obstrucción funcional en la salida del ventrículo derecho (*cor pulmonale*). La insuficiencia derecha se manifiesta por:

- Dilatación e hipertrofia de ventrículo y aurícula derechos.
- *Edema*, habitualmente en localizaciones periféricas en declive (p. ej., pies, tobillos, sacro) con derrames serosos en los espacios pericárdico, pleural o peritoneal.
- *Hepatomegalia con congestión y atrofia centrolobulillar*, lo que produce un aspecto en nuez moscada (congestión pasiva crónica). Con la hipoxia acentuada hay una necrosis centrolobulillar, y las presiones derechas elevadas causan una hemorragia central. La consiguiente fibrosis central crea una «esclerosis cardíaca».
- *Esplenomegalia congestiva* con dilatación sinusoidal, hemorragias focales, depósitos de hemosiderina y fibrosis.
- *Congestión renal*, lesión hipóxica y NAI (más acentuada en la ICC derecha que en la izquierda).

Los abordajes de la ICC son fundamentalmente farmacológicos, incluyendo diuréticos, para aliviar la sobrecarga de líquidos; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, para bloquear el eje renina-angiotensina-aldosterona, y bloqueantes β -1, para disminuir el tono adrenérgico. Entre los nuevos recursos se cuentan dispositivos de asistencia mecánicos y procesos de resincronización de impulsos eléctricos para optimizar el rendimiento cardíaco.

Cardiopatía congénita (p. 531)

Las *cardiopatías congénitas* (CC) se refieren a anomalías cardíacas o de los grandes vasos presentes en el nacimiento; la mayoría son atribuibles a una embriogenia defectuosa durante las semanas 3 a 8 de gestación, cuando se desarrollan las principales estructuras cardiovasculares. Las anomalías graves son incompatibles con la supervivencia intrauterina; así, los defectos que permiten el desarrollo hasta el nacimiento afectan generalmente solo a cámaras o regiones específicas, y el resto del corazón es normal. Los trastornos congénitos constituyen la enfermedad cardíaca más frecuente entre los niños, con una incidencia del 1% de los nacimientos vivos; la incidencia es mayor en lactantes prematuros y fetos nacidos muertos. Los trastornos más frecuentes (que constituyen el 85% de los casos) se enumeran en la tabla 12-1.

Etiología y patogenia (p. 532)

- Las principales causas conocidas de las CC son alteraciones genéticas esporádicas, ya sean mutaciones de un solo gen o deleciones o ganancias cromosómicas (tabla 12-2).
- Las mutaciones de un solo gen suelen afectar a vías transmisoras de señales o a factores de transcripción que regulan el desarrollo cardíaco; algunos de los factores de transcripción (p. ej., GATA-4) mutan en formas raras de miocardiopatía de comienzo en el adulto, lo que hace pensar en su papel adicional en el mantenimiento de la función cardíaca posnatal normal.
- La deleción del cromosoma 22q11.2 en el síndrome de DiGeorge afecta al desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas con defectos tímicos, paratiroides y cardíacos.
- La *causa genética más frecuente de CC es la trisomía 21* (síndrome de Down); el 40% de los pacientes tienen uno o más defectos cardíacos.

TABLA 12-1 Frecuencias de las malformaciones cardíacas congénitas

Malformación	Incidencia por millón de nacidos vivos	%
Comunicación interventricular	4.482	42
Comunicación interauricular	1.043	10
Estenosis pulmonar	836	8
Conducto arterioso persistente	781	7
Tetralogía de Fallot	577	5
Coartación de la aorta	492	5
Comunicación auriculoventricular	396	4
Estenosis aórtica	388	4
Transposición de las grandes arterias	388	4
Tronco arterioso	136	1
Conexión venosa pulmonar anómala total	120	1
Atresia tricuspídea	118	1
Total	9.757	

*Presentado como cuartil superior de 44 estudios publicados. Los porcentajes no suman el 100% debido al redondeo.

Tomado de Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.

TABLA 12-2 Ejemplos seleccionados de anomalías genéticas asociadas a cardiopatías congénitas

Trastorno	Genes	Función del producto génico
No sindrómico		
CIA o anomalías de conducción	<i>NKX2.5</i>	Factor de transcripción
CIA o CIV	<i>GATA4</i>	Factor de transcripción
Tetralogía de Fallot	<i>ZFPM2</i> o <i>NKX2.5</i>	Factores de transcripción
Sindrómico†		
Síndrome de Alagille: estenosis de la arteria pulmonar o tetralogía de Fallot	<i>JAG1</i> o <i>NOTCH2</i>	Proteínas o receptores de señalización
Síndrome de Char: CAP	<i>TFAP2B</i>	Factor de transcripción
Síndrome CHARGE: CIA, CIV, CAP o lado derecho del corazón hipoplásico	<i>CHD7</i>	Proteína de unión a helicasa
Síndrome de DiGeorge: CIA, CIV u obstrucción del infundíbulo	<i>TBX1</i>	Factor de transcripción
Síndrome de Holt-Oram: CIA, CIV o anomalía de conducción	<i>TBX5</i>	Factor de transcripción
Síndrome de Noonan: estenosis valvular pulmonar, CIV o MCH	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>SOS1</i>	Proteínas de señalización

*Diferentes mutaciones pueden generar el mismo fenotipo, y mutaciones en ciertos genes pueden producir múltiples fenotipos (p. ej., *NKX2.5*). Muchas de estas lesiones congénitas también se registran esporádicamente, sin mutación genética específica.

†Solo se citan las manifestaciones cardíacas del síndrome; no se enumeran los cambios esqueléticos, faciales, neurológicos y viscerales.

CAP, conducto arterioso persistente; CHARGE, acrónimo inglés de coloboma posterior, anomalía cardíaca, atresia coanal, retraso y anomalías genitales y de oído; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

- Más allá de las asociaciones conocidas, la genética probablemente contribuye a muchas lesiones; los familiares de primer grado de los pacientes afectados tienen un mayor riesgo de CC que la población general.
- Los factores ambientales (p. ej., rubéola congénita o teratógenos) y maternos (p. ej., diabetes gestacional) también contribuyen a la incidencia de CC.

Características clínicas (p. 533)

Los niños con CC tienen secuelas hemodinámicas directas, así como un retraso en el desarrollo y en el crecimiento. Tienen un mayor riesgo de enfermedades crónicas y endocarditis infecciosa (EI), debido a la alteración valvular o a lesiones endocárdicas producidas por el chorro sanguíneo (lesiones en *jet*).

Las CC son obstrucciones o derivaciones:

- Las **obstrucciones** son el estrechamiento anómalo de cámaras, válvulas o vasos; una obstrucción completa se llama **atresia**.
- Las **derivaciones** denotan comunicaciones anómalas entre las cámaras cardíacas, entre los vasos o entre las cámaras y los vasos. Dependiendo de las relaciones de presión, la sangre pasa de la derecha a la izquierda o de la izquierda a la derecha (más frecuente).
 - Las **derivaciones de derecha a izquierda** eluden los pulmones, lo que conduce a la hipoxia y la **cianosis tisular**. También permiten a los émbolos venosos entrar en la circulación sistémica (**émbolos paradójicos**). Las observaciones secundarias en la cardiopatía cianótica de larga duración son las **acropaquias** en las manos y los pies (también llamada osteoartropatía hipertrófica), así como la policitemia.
 - Las **derivaciones de izquierda a derecha** producen una sobrecarga de volumen pulmonar. Si la derivación es duradera, los vasos responden

con una hipertrofia medial y un aumento de la resistencia vascular para mantener presiones capilares y venosas pulmonares normales. Como la resistencia pulmonar se acerca a la sistémica, se produce una derivación de derecha a izquierda (*síndrome de Eisenmenger*). Una vez que hay una hipertensión pulmonar significativa, los defectos estructurales subyacentes dejan de ser candidatos para la corrección quirúrgica.

- La hemodinámica alterada causa habitualmente una dilatación de las cámaras y/o hipertrofia; sin embargo, los defectos llevan en ocasiones a una reducción del volumen cameral y de la masa muscular. A esto se le llama *hipoplasia* si ocurre durante el desarrollo o *atrofia* si se produce después del nacimiento.

Derivaciones de izquierda a derecha (p.534)

Las principales derivaciones congénitas de izquierda a derecha son (fig. 12-2):

- Comunicación interauricular (CIA).
- Comunicación interventricular (CIV).
- Conducto arterioso persistente (CAP).

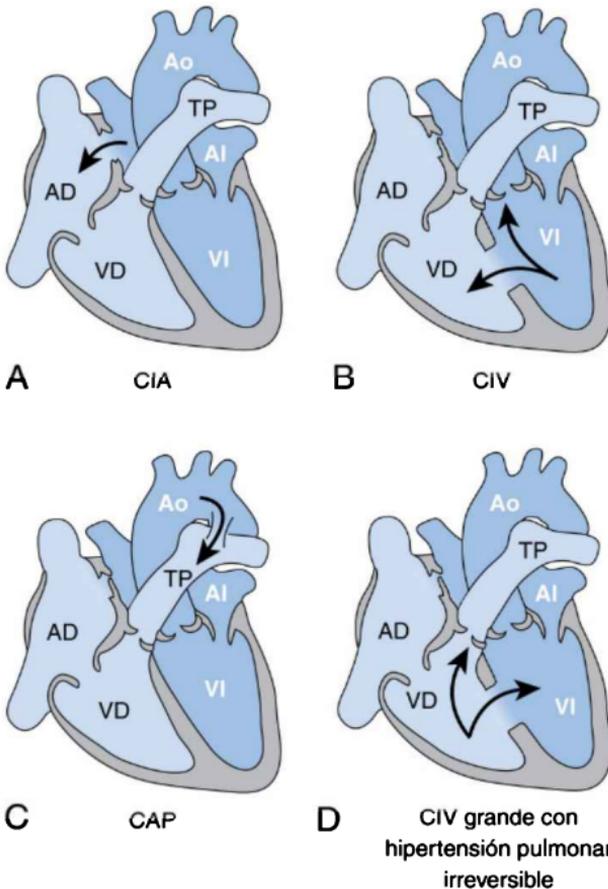


Figura 12-2 Esquema de las derivaciones de izquierda a derecha congénitas más importantes (las flechas indican la dirección del flujo de sangre). **A.** CIA. **B.** CIV. En la CIV, la derivación es de izquierda a derecha con equilibrado de presiones en los dos ventrículos. Suele haber una hipertrofia por presión del ventrículo derecho y una hipertrofia por volumen del ventrículo izquierdo. **C.** CAP. **D.** CIV grande con hipertensión pulmonar irreversible. La sobrecarga de presión prolongada en la circulación pulmonar ha llevado a un aumento de la resistencia y, finalmente, a una hipertrofia ventricular derecha suficiente para generar presiones superiores a las del ventrículo izquierdo; en este punto se produce una inversión del flujo con una derivación de derecha a izquierda. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Comunicación interauricular (p. 534; v. fig. 12-2, A)

Las CIA son las malformaciones congénitas cardíacas más frecuentes que se observan en los adultos. Las CIA, incluso las grandes, suelen ser asintomáticas hasta la vida adulta, cuando puede producirse una insuficiencia ventricular derecha, cuando una hipertrofia derecha con hipertensión pulmonar puede inducir una derivación de derecha a izquierda con cianosis.

- *Tipo primum*: 5% de las CIA; aparecen adyacentes a las válvulas mitral y tricúspide.
- *Tipo secundum*: 90% de las CIA; se debe a una fosa oval deficiente o agujereada en la zona central del tabique interauricular; habitualmente no se asocia a otras anomalías.
- *Tipo seno venoso*: 5% de las CIA; aparece cerca de la entrada de la vena cava superior y puede asociarse a un drenaje venoso pulmonar derecho anómalo.

Agujero oval persistente (p. 534)

El agujero oval persistente es un pequeño agujero debido a un cierre posnatal defectuoso del colgajo de la fosa oval; ocurre en el 20% de los sujetos y puede ser un conducto para émbolos paradójicos en el contexto de presiones derechas elevadas.

Comunicación interventricular (p. 535; v. fig. 12-2, B)

Las CIV son las anomalías cardíacas congénitas derechas más frecuentes. Dependiendo del tamaño de la CIV, el resultado clínico va desde una ICC fulminante a una cianosis tardía o un cierre espontáneo (50% de los que tienen menos de 0,5 cm de diámetro). La corrección quirúrgica es deseable antes de que aparezcan la sobrecarga derecha y la hipertensión pulmonar.

- Las CIV se asocian con frecuencia a otras anomalías, en particular a la *tetralogía de Fallot (TF)*, pero el 20-30% son aislados.
- El 90% afectan a la porción membranosa del tabique (*CIV membranosa*) cerca de la válvula aórtica, mientras que el resto son musculares.

Conducto arterioso persistente (p. 535; v. fig. 12-2, C)

El conducto arterioso (distal a la arteria subclavia izquierda) permite el flujo de sangre entre la aorta y la arteria pulmonar durante el desarrollo fetal, por lo que puede eludir los pulmones. El conducto se cierra normalmente al cabo de 1 a 2 días de vida, por aumento de la oxigenación arterial, resistencia vascular pulmonar reducida y menores concentraciones de prostaglandina E₂. El cierre se retrasa cuando hay hipoxia (p. ej., por dificultad respiratoria) o con defectos como la CIV, que aumentan las presiones vasculares pulmonares.

- El 90% de los CAP son defectos aislados; el resto se asocian a CIV, coartación aórtica o estenosis valvular.
- La mayoría son al principio asintomáticos, pero producen un soplo cardíaco continuo tosco *como el de una máquina*. Los CAP de mayor tamaño causan una sobrecarga de volumen y presión derechas.
- Se aconseja el cierre temprano –quirúrgico o con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas–, a no ser que haya otra CC concurrente (p. ej., atresia de la válvula aórtica); en este último caso, el CAP puede ser el único medio de proporcionar perfusión sistémica.

Cuando se produce un cortocircuito de izquierda a derecha persistente por cualquier causa, la sobrecarga de presión-volumen crónica en la circulación pulmonar acaba por aumentar el tono vascular pulmonar (*hipertensión pulmonar*). A medida que se elevan las presiones vasculares pulmonares, llegan a superar a las presiones cardíacas izquierdas, produciéndose un cortocircuito de derecha a izquierda, el llamado *síndrome de Eisenmenger* (v. fig. 12-2, D).

Derivaciones de derecha a izquierda (p. 535)

Las principales derivaciones congénitas de derecha a izquierda (fig. 12-3) son:

- Tetralogía de Fallot.
- Transposición de las grandes arterias (TGA).

Tetralogía de Fallot (p. 536; v. fig. 12-3, A)

Las observaciones cardinales son:

- CIV.
- Estenosis pulmonar con obstrucción en la salida del ventrículo derecho.
- Acabalgamiento de la aorta.
- Hipertrofia ventricular derecha.

La gravedad de los síntomas se relaciona directamente con la extensión de la obstrucción en la salida del ventrículo derecho. Con una CIV grande y una estenosis pulmonar leve, hay una mínima derivación de izquierda a derecha y nada de cianosis. Una estenosis pulmonar más grave produce una derivación de derecha a izquierda.

Con una obstrucción pulmonar completa, la supervivencia es posible solo si hay flujo a través del CAP o unas arterias bronquiales dilatadas. La corrección quirúrgica puede posponerse siempre que el niño tolere bien el grado de oxigenación. La estenosis en la salida pulmonar protege al pulmón de la sobrecarga de volumen y presión, y la insuficiencia ventricular derecha es rara.

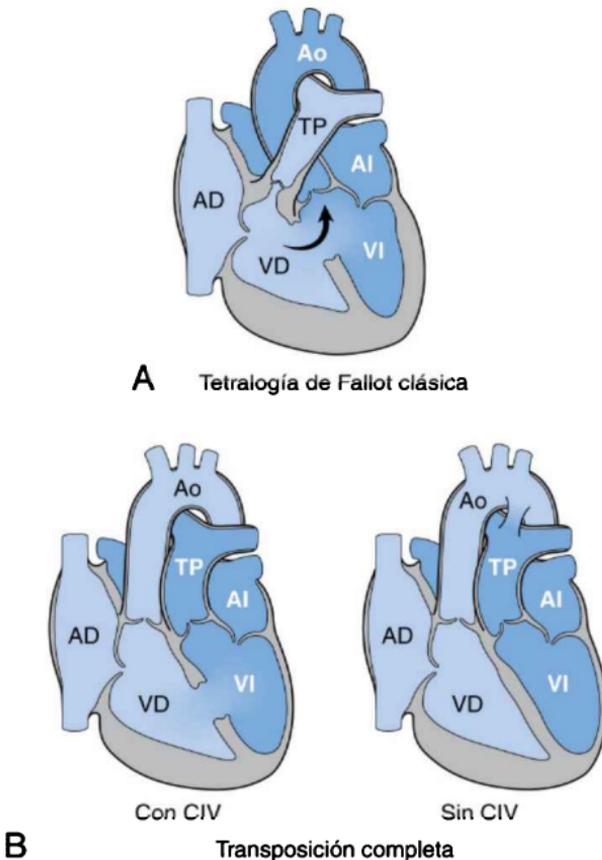


Figura 12-3 Esquema de las derivaciones de derecha a izquierda (CC cianóticas) congénitas más importantes. **A.** TF. La dirección de la derivación a través de la CIV depende del grado de estenosis subpulmonar; si la estenosis pulmonar es acentuada, se produce una derivación de derecha a izquierda (flecha). **B.** TGA con y sin CIV. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Transposición de las grandes arterias (p. 543; v. fig. 12-3, B)

El retorno venoso sistémico y pulmonar –a las aurículas derecha e izquierda, respectivamente– son normales; sin embargo, la aorta surge del ventrículo derecho, y la arteria pulmonar, del izquierdo, de manera que las circulaciones pulmonar y sistémica están separadas desde un punto de vista funcional.

- El desarrollo fetal normal se debe a que las sangres venosa y sistémica se mezclan a través del conducto arterioso y un agujero oval persistente.
- La vida posnatal depende de forma crítica de una mezcla continua de la sangre (p. ej., un CAP, una CIV, una CIA o un agujero oval persistente).
- El pronóstico depende de la intensidad de la hipoxia tisular y de la capacidad del ventrículo derecho de mantener las presiones sistémicas aórticas. Si no se tratan, la mayoría de los lactantes mueren en meses.

Lesiones obstructivas (p. 537)

Aunque provocarán una hipertrofia ventricular, ninguna causará cianosis a no ser que haya una derivación adicional.

Coartación de la aorta (p. 537; fig. 12-4)

La coartación aórtica es una constricción de la aorta; el 50% aparecen como defectos aislados; el resto aparece con otras malformaciones, en la mayoría de los casos una válvula aórtica bicúspide (VAB). Los hombres se afectan dos veces más a menudo que las mujeres, aunque las coartaciones son frecuentes en el síndrome de Turner. Hay hipertrofia ventricular izquierda prominente; otras manifestaciones clínicas dependen de la localización y la intensidad de la constricción, así como de la permeabilidad del conducto arterioso.

- La coartación *preductal* se manifiesta pronto en la vida («forma infantil») y puede ser mortal con rapidez. La supervivencia depende de la capacidad de un CAP de proporcionar un flujo de sangre sistémica adecuada.
- La coartación *posductal* («forma del adulto») puede ser asintomática a no ser que sea acentuada; los efectos también dependen de la permeabilidad del conducto arterioso:
 - Una coartación posductal sin un CAP asociado puede ser asintomática, pero se manifiesta clásicamente como hipertensión en las extremidades superiores e hipotensión en las inferiores con insuficiencia arterial

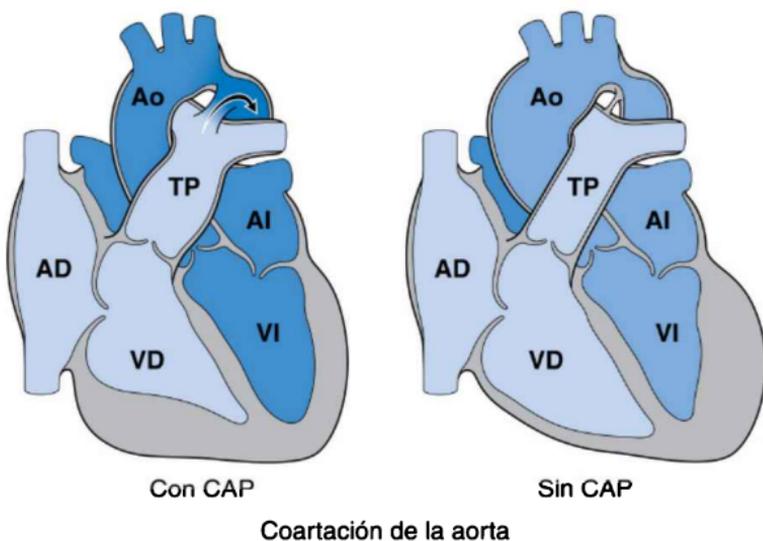


Figura 12-4 Esquema de la coartación de la aorta asociada o no a un CAP.

AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

(claudicación, sensibilidad al frío). El flujo alrededor de la coartación aparece generalmente a través de colaterales de las mamarias interna y axilar; tal dilatación vascular causa escotaduras intercostales que pueden observarse en las radiografías.

- Un CAP asociado induce cortocircuito de derecha a izquierda, con cianosis de la mitad inferior del cuerpo; la supervivencia a largo plazo requiere intervención quirúrgica.
- La resección quirúrgica y las anastomosis terminotermiales o la inserción de un conducto proporcionan un resultado excelente.

Estenosis y atresia pulmonares (p. 537)

La estenosis y la atresia pulmonares pueden ser aisladas o aparecer junto con otras malformaciones (p. ej., transposición o TF).

- Las estenosis valvulares se asocian a hipertrofia ventricular derecha y a dilatación postestenótica de la arteria pulmonar.
- En las estenosis subvalvulares, las presiones ventriculares derechas no se transmiten a la circulación pulmonar; el tronco pulmonar no está dilatado y puede ser hipoplásico.
- En la atresia pulmonar completa, el flujo de sangre a los pulmones ocurre a través de una CIA y un CAP, y el ventrículo derecho es hipoplásico.

Estenosis y atresia aórticas (p. 538)

- La *estenosis valvular aórtica* puede deberse a una pequeña válvula hipoplásica, unas cúspides displásicas engrosadas o un número anómalo de cúspides (bicúspide o unicúspide); la estenosis aórtica congénita es una lesión aislada en el 80% de los casos.
- Los lactantes con una estenosis aórtica acentuada o una atresia solo pueden sobrevivir a través del flujo de un CAP a la aorta y las coronarias; hay un desarrollo ventricular izquierdo insuficiente (es decir, *síndrome del corazón izquierdo hipoplásico*).
- La *estenosis subaórtica* debida a un anillo delimitado o un collar difuso de fibrosis endocárdica se asocia a EI, hipertrofia ventricular izquierda, dilatación aórtica postestenótica y muerte súbita.
- La *estenosis supravalvular* es una forma hereditaria de displasia aórtica con una pared engrosada; puede deberse a mutaciones del gen de la elastina o formar parte de un trastorno multiorgánico del desarrollo debido a una eliminación parcial del cromosoma 7 (síndrome de Williams-Beuren).

Cardiopatía isquémica (p. 538)

La CI comprende múltiples síndromes con una fisiopatología similar relacionados con la isquemia miocárdica (es decir, un desequilibrio entre la demanda cardíaca y el aporte vascular de sangre oxigenada). Las consecuencias son el oxígeno insuficiente (*hipoxia, anoxia*), el aporte inadecuado de nutrientes y la menor depuración de los metabolitos. En EE. UU., la CI causa más de 400.000 muertes al año y, en los países desarrollados, la cifra llega a los 7 millones anuales.

La isquemia se debe a lo siguiente:

- *Reducción del flujo coronario de sangre*; > 90% de los casos se deben a aterosclerosis coronaria, vasoespasmos y/o trombosis. La aterosclerosis causa un estrechamiento crónico y progresivo de las luces coronarias, un proceso que puede acelerarse por una rotura aguda de la placa y trombosis (v. capítulo 11). Las causas infrecuentes de reducción del flujo son la arteritis, los émbolos y la hipotensión (p. ej., shock).
- *Aumento de las demandas miocárdicas* (p. ej., taquicardia, hipertrofia).
- *Hipoxia debida a un menor transporte de oxígeno* (el aporte de nutrientes y la retirada de los metabolitos no se afectan); las causas son la anemia, enfermedades pulmonares, CC cianóticas, intoxicación por monóxido de carbono (CO) o el consumo de tabaco.

Hay cuatro síndromes isquémicos que se solapan y difieren en la gravedad y la evolución cronológica:

- Angina de pecho «dolor torácico».
- IM.
- CI crónica.
- Muerte súbita cardíaca (MSC).

La angina inestable (v. más adelante), el IM agudo y la MSC conforman el *síndrome coronario agudo*, habitualmente precipitado por rotura impredecible y brusca o erosión de una placa aterosclerótica, con trombosis y/o vasoespasmo superpuestos.

Angina de pecho (p. 539)

Es un dolor subesternal paroxístico que se produce cuando la demanda cardíaca supera el aporte vascular. La duración y la gravedad de la isquemia no son suficientes para provocar infarto. El dolor se atribuye a liberación, inducida por isquemia, de adenosina, bradicinina y otras moléculas que estimulan los nervios aferentes simpáticos y vagales. Cabe destacar que los episodios isquémicos no siempre se perciben en forma de dolor; la llamada *isquemia silente* es frecuente en la neuropatía diabética y en pacientes geriátricos.

Se reconocen tres patrones de angina:

- La *angina estable* aparece siempre con el mismo grado de ejercicio y disminuye con el reposo; suele asociarse a una estenosis estable crónica del 70% o más (es decir, un aporte fijo que es insuficiente al aumentar la demanda).
- La *angina de Prinzmetal* se debe a un vasoespasmo; los síntomas no se relacionan con el ejercicio y responden rápidamente a los vasodilatadores.
- La *angina inestable (progresiva)* es un patrón doloroso manifestado con cantidades cada vez menores de ejercicio o incluso en reposo; con frecuencia es prolongada (> 20 min) y ocurre cuando la placa aterosclerótica se rompe, habitualmente sin obstrucción trombótica completa del vaso. En torno a la mitad de los pacientes afectados presentan necrosis miocárdica. En el resto, la angina inestable presagia IM inminente.

Infarto de miocardio (p. 540)

El IM es la muerte del miocito cardíaco causada por una oclusión vascular. En EE. UU. se producen 1,5 millones de IM al año y el riesgo aumenta progresivamente con la edad; el 10% aparecen en sujetos ≤ 40 años, y el 45%, en personas ≤ 65 años.

Patogenia (p. 540)

Oclusión arterial coronaria (p. 540)

Los IM suelen deberse a una hemorragia dentro de la placa, a la erosión de esta o a la rotura de la misma con trombosis superpuesta. En el 10% de los casos, la oclusión vascular es una consecuencia del vasoespasmo, una embolia en la circulación coronaria o una obstrucción de un vaso de menor tamaño (p. ej., vasculitis, amiloidosis, drepanocitosis).

Respuesta miocárdica (p. 540)

La oclusión coronaria causa isquemia miocárdica, disfunción y, en potencia, muerte del miocito; el resultado depende de la intensidad y la duración de la privación del flujo (fig. 12-5 y tabla 12-3).

- La isquemia grave lleva a la pérdida del trifosfato de adenosina (ATP) y de la función contráctil (pero no a la muerte celular) en menos de 60 s; esto puede precipitar un fracaso miocárdico mucho antes de la muerte celular.

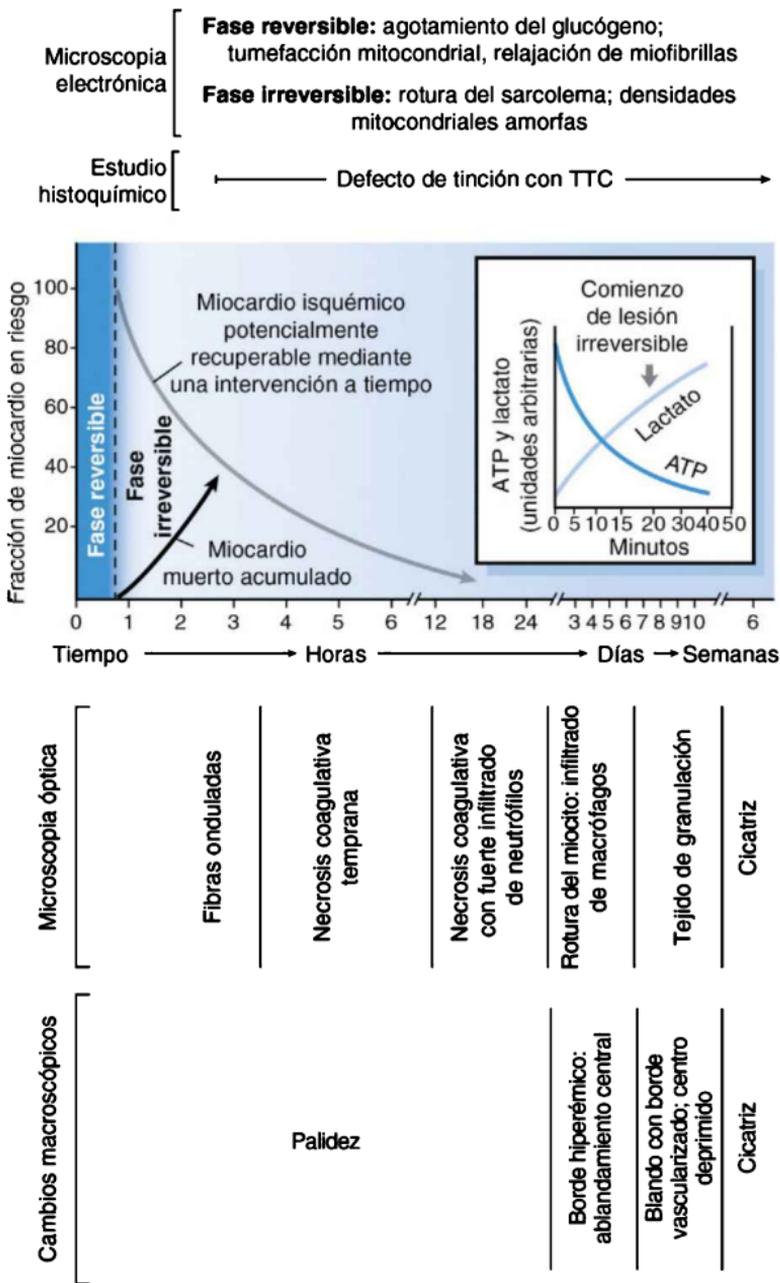


Figura 12-5 Secuencia temporal de hallazgos bioquímicos iniciales y evolución de la necrosis tras el inicio de la isquemia miocárdica grave. Durante aproximadamente 30 min tras el comienzo de la isquemia incluso más intensa, la lesión miocárdica es potencialmente reversible. Después, se produce una pérdida progresiva de la viabilidad que es completa a las 6 a 12 h. Los beneficios de la reperfusión son mayores cuando se realiza pronto y disminuyen progresivamente cuando la reperfusión se retrasa. ATP, trifosfato de adenosina; TTC, cloruro de tripheniltetrazolio (un sustrato para la enzima lactato deshidrogenasa que se pierde desde el miocardio necrótico). (Datos tomados de Schoen FJ: *Pathologic considerations of the surgery of adult heart disease*. In Edmunds LH (ed): *Cardiac Surgery in the Adult*. New York, NY: McGraw-Hill, 1997, p 85.)

- La privación completa del flujo de sangre durante 20 a 30 min lleva a una lesión miocárdica irreversible.
- La reducción intensa (pero no el bloqueo completo) del flujo durante periodos prolongados (2-4 h) puede causar también una lesión irreversible; este retraso antes de la muerte celular se asocia a intervenciones relativamente tardías para preservar el miocardio «de riesgo» durante un IM.

TABLA 12-3 Tiempo aproximado de inicio de los episodios clave en miocitos cardíacos isquémicos

Característica	Tiempo
Inicio de la reducción de ATP	Segundos
Pérdida de contractilidad	< 2 min
ATP reducido	
al 50% de lo normal	10 min
al 10% de lo normal	40 min
Lesión celular irreversible	20-40 min
Lesión microvascular	> 1 h

- La necrosis es habitualmente completa a las 6 h de isquemia acentuada; sin embargo, con una circulación colateral coronaria extensa, la necrosis puede precisar un curso más prolongado (> 12 h).

Patrones de infarto (p. 543)

La distribución de la necrosis miocárdica depende del vaso afectado (p. ej., arteria coronaria descendente anterior izquierda o coronaria derecha) y de la perfusión colateral, así como de la localización de la oclusión dentro del vaso y de la causa de la menor perfusión (fig. 12-6).

- La mayoría de los IM se producen dentro de la distribución de una sola arteria coronaria y son *transmurales* (espesor completo de la pared ventricular); se deben a la aterosclerosis y a un cambio agudo en la placa con trombosis. Estos muestran de forma característica elevaciones electrocardiográficas (ECG) del segmento ST («IM con elevación del ST»).
- Los IM *subendocárdicos* se limitan al 30-50% interno del ventrículo y pueden afectar a más territorio del que irriga una sola coronaria. Estos dan lugar a un *IM sin elevación del ST*. Entre sus causas están:
 - Lisis de una oclusión trombótica antes del infarto de todo el espesor.
 - Enfermedad aterosclerótica crónica en el contexto de un aumento de las demandas miocárdicas (p. ej., taquicardia) o una disminución sistémica del aporte (p. ej., hipotensión, anemia, enfermedad pulmonar).
- El *microinfarto multifocal* sobreviene en microembolización, vasculitis o espasmo vascular de vasos pequeños (p. ej., por adrenalina endógena o drogas como la cocaína). Las catecolaminas también incrementan la contractilidad miocárdica, agudizando la isquemia provocada por el vasoespasmo. Los infartos asociados a infartos microvasculares provocan MSC (generalmente por arritmia mortal) o miocardiopatía dilatada (MCD) isquémica. El vasoespasmo producido en un contexto de tensión psicológica puede causar *miocardiopatía de takotsubo* (también llamada «síndrome del corazón roto»). Según el alcance y la localización de la afectación vascular, los microinfartos pueden originar alteraciones inespecíficas o incluso ser electrográficamente silentes.

Morfología (p. 543)

Después del infarto, el miocardio sufre cambios macroscópicos y microscópicos característicos (v. fig. 12-3):

- *Cambios macroscópicos:*
 - **De 4 a 12 h:** los IM no suelen ser visibles habitualmente, pero pueden resaltarse con tinciones histoquímicas; el cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) es un sustrato de la lactato deshidrogenasa; el miocardio viable vuelve el sustrato rojo-pardo, mientras que las zonas no viables son pálidas.
 - **De 12 a 24 h:** el tejido infartado se muestra en forma de zonas pálidas o cianóticas.

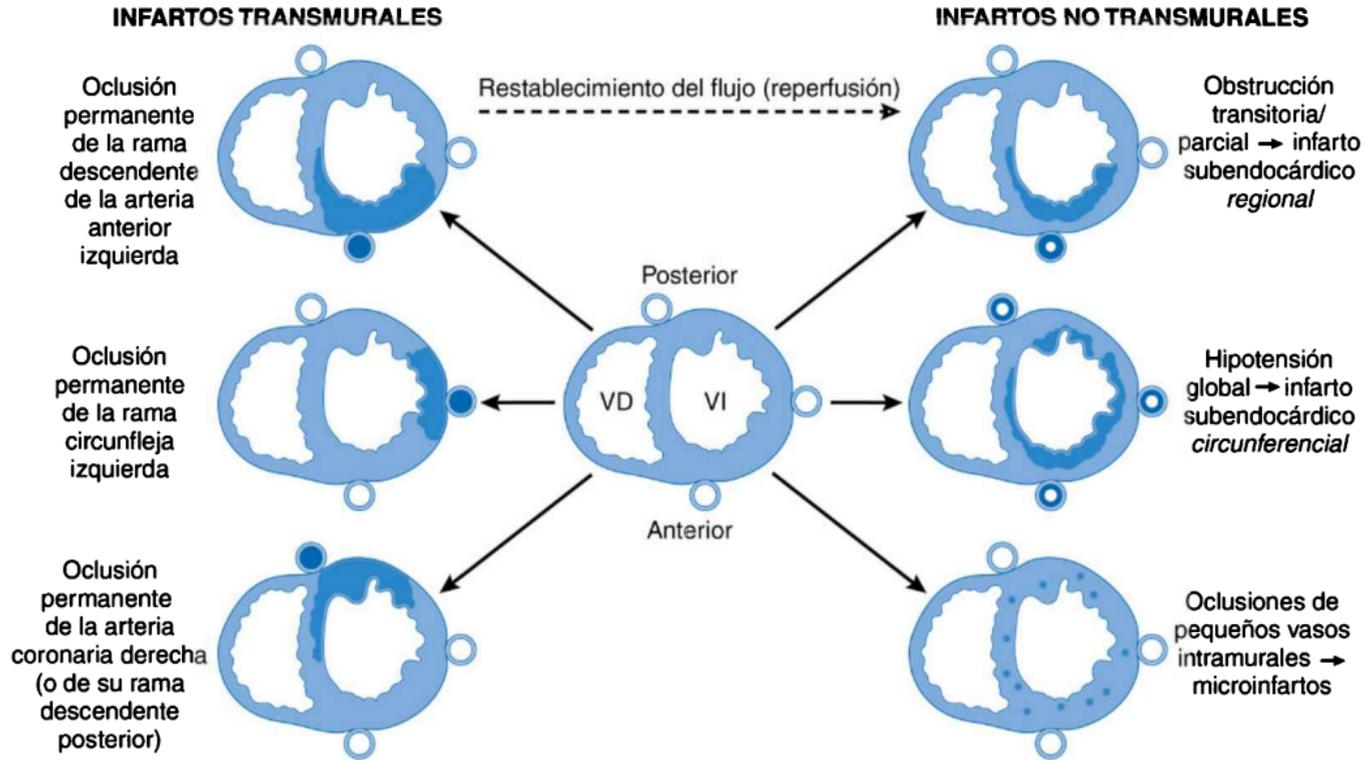


Figura 12-6 La distribución de la necrosis isquémica miocárdica se correlaciona con la localización y la naturaleza de la perfusión reducida. *Izquierda*, posiciones de los infartos agudos transmurales debidos a oclusiones de las arterias coronarias principales; *de arriba abajo*, arterias descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda y coronaria derecha. *Derecha*, tipos de infartos provocados por una oclusión parcial o transitoria, hipotensión global u oclusiones de pequeños vasos intramurales.

- **De 1 a 3 días:** las lesiones se definen progresivamente, adquieren un tono amarillo y se ablandan.
- **De 3 a 7 días:** aparece tejido de granulación hiperémico en los bordes del infarto.
- **De 7 a 14 días:** infarto de coloración amarillo-parda, con bordes rojizo grisáceos.
- **De 1 a 2 meses:** se observa una cicatriz fibrosa grisácea blanquecina que llena progresivamente el defecto.
- **> 2 meses:** la cicatrización es completa, pero puede remodelarse con el tiempo.
- *Cambios microscópicos:*
 - **< 1 h:** edema intercelular y miocitos ondulados en el borde del infarto; la necrosis coagulativa no es aún evidente.
 - **De 12 a 72 h:** los miocitos muertos se hacen hipereosinófilos con pérdida de núcleos (*necrosis coagulativa*); los neutrófilos infiltran progresivamente el tejido necrótico.
 - **De 3 a 7 días:** los miocitos muertos son digeridos por los macrófagos invasores.
 - **De 7 a 10 días:** el tejido de granulación reemplaza progresivamente el tejido necrosado.
 - **> 2 semanas:** el tejido de granulación es reemplazado progresivamente por una cicatriz fibrosa.

Modificación del infarto mediante reperfusión (p. 545)

La *reperfusión* de las células dañadas (p. ej., por intervención con trombolíticos) puede restaurar la viabilidad pero dejar a las células poco contráctiles (*aturdidas*) durante 1 a 2 días. El miocardio reperfundido es habitualmente algo hemorrágico debido a la lesión isquémica vascular; los miocitos con lesiones irreversibles que se reperfunden muestran también una *necrosis en banda de contracción* debido a la sobrecarga de calcio y a la contracción hipertetánica. Finalmente, la reperfusión podría producir una lesión adicional por un aumento del reclutamiento de células inflamatorias y una lesión microvascular inducida por la perfusión con oclusión capilar.

Características clínicas (p. 547)

El diagnóstico del IM se basa en los síntomas (p. ej., dolor torácico, náuseas, diaforesis, disnea), los cambios ECG y la elevación en el suero de proteínas específicas de la célula miocárdica liberadas por las células muertas (p. ej., isoforma MB de creatina cinasa [CK-MB] o varias troponinas cardíacas [TnTc o TnIc]). La CK-MB, la TnTc y la TnIc se detectan en sangre circulante entre 3 y 12 h después del infarto, y las concentraciones de CK-MB y TnIc registran máximos a las 24 h. La CK-MB recupera su valor normal en 48-72 h, la TnIc en 5-10 días y la TnTc en 5-14 días. En hasta el 25% de los pacientes (particularmente diabéticos o geriátricos), los síntomas están ausentes («IM silente») aunque suele haber cambios en el ECG, con elevación de biomarcadores.

- Casi todos los IM transmurales afectan al ventrículo izquierdo; el 15% afectan también al ventrículo derecho, en particular en los infartos posteroinferiores izquierdos. El infarto aislado del ventrículo derecho ocurre en el 1-3% de los casos.
- La mitad de las muertes asociadas al IM tienen lugar en la primera hora; la mayoría antes de llegar al hospital. En general, la mortalidad es del 30% en el primer año tras un IM, y después del 3-4% anual.
- Los tratamientos del episodio agudo son la anticoagulación, el oxígeno, los nitratos, los bloqueantes β -adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los fibrinolíticos; también pueden llevarse a cabo la angioplastia coronaria, las endoprótesis o la derivación quirúrgica.

Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio (p. 547)

Las consecuencias y las complicaciones dependen del tamaño y localización de la lesión y de las reservas miocárdicas funcionales. La mitad de las muertes por IM se registran en la primera hora tras el inicio, habitualmente por arritmia, sin llegar casi nunca al hospital. La tasa de mortalidad intrahospitalaria asociada a IM es del orden del 5%. El sexo femenino, la diabetes y el IM previo empeoran el pronóstico.

Entre los tratamientos se cuentan los siguientes:

- Morfina para el dolor y la disnea.
- Reperusión para preservar el miocardio.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Tratamiento anticoagulante.
- Nitratos para inducir vasodilatación.
- β -bloqueantes para disminuir la demanda de oxígeno y el riesgo de arritmia.
- Antiarrítmicos.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para limitar la dilatación vascular.
- Suplementos de oxígeno.

Las complicaciones comprenden las siguientes:

- La disfunción contráctil es bastante proporcional a la extensión del infarto; entre sus efectos están la hipotensión sistémica y el edema pulmonar (p. ej., ICC). El fracaso grave de bomba (shock cardiogénico) aparece en el 10-15% de los pacientes, habitualmente con una pérdida $\geq 40\%$ de masa ventricular izquierda. El shock cardiogénico tiene una mortalidad del 70%.
- Arritmias.
- La rotura ventricular (1-2% de los IM transmurales) puede aparecer en los primeros 10 días (mediana, 4-5 días). La rotura de la pared libre causa un taponamiento pericárdico; la del tabique, una derivación de izquierda a derecha con una sobrecarga de volumen.
- El infarto del músculo papilar (+/- rotura) y/o la disfunción producen insuficiencia mitral.
- La pericarditis fibrinosa (síndrome de Dressler) es frecuente 2-3 días después de un IM.
- La trombosis parietal adyacente a una zona no contráctil puede ser una fuente de émbolos periféricos.
- El estiramiento de una gran zona de infarto transmural (*expansión*) puede cicatrizar en forma de *aneurisma ventricular*; ambos tienden a la trombosis parietal.
- Infarto adyacente a un IM existente (*extensión*).

Después de un IM, el miocardio no infartado sufre una hipertrofia y dilatación (*reestructuración ventricular*). Aunque en un principio aporta una ventaja hemodinámica, tales cambios se convierten en un sustrato para aneurismas o zonas de isquemia y arritmia secundarias. El pronóstico a largo plazo depende fundamentalmente de la función ventricular izquierda residual y del grado de cualquier posible obstrucción en los vasos que perfunden el miocardio viable remanente. La mortalidad global el primer año alcanza un 30%, con adición cada año sucesivo de un 3-4% de mortalidad.

Cardiopatía isquémica crónica (p. 549)

El término designa una insuficiencia cardíaca progresiva debida a una lesión isquémica miocárdica; puede deberse a una descompensación posterior al infarto o a una degeneración lenta del miocito isquémico.

- Siempre hay algún grado de aterosclerosis coronaria obstructiva, a menudo con signos de infartos cicatrizados previos. *Microscópicamente*

hay una hipertrofia de los miocitos, una vacuolización subendocárdica difusa de los miocitos y una fibrosis intersticial y por sustitución.

- Los pacientes no necesitan tener un diagnóstico previo de IM; el mismo depende de la exclusión de otras causas de ICC.

Arritmias (p. 550)

La conducción anómala puede ser sostenida o esporádica (*paroxística*) e iniciarse en cualquier parte del sistema de conducción. Las arritmias auriculares se designan como *supraventriculares* para distinguirlas de las de origen ventricular. La *taquicardia* es una frecuencia cardíaca anormalmente rápida, mientras que la *bradicardia* es una frecuencia inusualmente baja. Las arritmias comprenden ritmo irregular con contracción ventricular normal, despolarización caótica con contracción ventricular funcional (*fibrilación auricular*) o ausencia completa de actividad eléctrica (*asistolia*). *La lesión isquémica es la causa más común de trastornos del ritmo.*

- La afectación del nódulo SA (p. ej., por *síndrome del seno enfermo*) hace que otras fibras o el propio nódulo SA asuman la función de marcapasos, habitualmente con frecuencia intrínseca muy inferior a la normal (con bradicardia).
- Los miocitos auriculares esporádicamente despolarizantes (*fibrilación auricular*, asociada a dilatación auricular) provocan transmisión variable a través del nódulo AV, con frecuencia cardíaca «irregularmente irregular».
- Los nódulos AV disfuncionales inducen *bloqueo cardíaco*, que varía de prolongación del intervalo P-R en el ECG (*bloqueo cardíaco de primer grado*) a transmisión de señal intermitente (*bloqueo cardíaco de segundo grado*) o insuficiencia completa (*bloqueo cardíaco de tercer grado*).

Las arritmias obedecen a las causas siguientes:

- Estructura o distribución espacial anómala de las uniones comunicantes (p. ej., en la CI o la MCD).
- Isquemia, hipertrofia de miocitos e inflamación (p. ej., miocarditis o sarcoidosis).
- Depósito de material no conductor (p. ej., amiloide) o pequeñas áreas de cicatrización.
- Trastornos hereditarios. Algunos se asocian a anomalías anatómicas mayores (p. ej., anomalías congénitas, miocardiopatía hipertrófica [MCH], PVM). Otros se suelen diagnosticar mediante pruebas genéticas. Estas denominadas anomalías eléctricas primarias (tabla 12-4) comprenden varias *canalopatías* (generalmente autosómicas dominantes) correspondientes a genes que codifican componentes de los canales de Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .

Muerte súbita cardíaca (p. 551)

La MSC se define como *muerte cardíaca inesperada en la hora que sigue al inicio de los síntomas*. En EE. UU. se producen entre 300.000 y 400.000 casos anuales. La mayoría de ellos se deben a arritmia mortal, con la CI como causa dominante. Aunque el 80-90% de los afectados tienen estenosis ateroscleróticas significativas, solo el 10-20% registran rotura aguda de la placa y el mismo porcentaje sufren realmente un IM (suponiendo que sean reanimados satisfactoriamente de la «muerte súbita»), lo que indica que una arritmia mortal (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular) es la causa de la muerte. Las arritmias probablemente las desencadenan la cicatrización en el sistema de conducción, la lesión isquémica aguda o la inestabilidad eléctrica debida a un foco isquémico. La MSC es a veces consecuencia de una hipertrofia miocárdica (p. ej., por estenosis valvular aórtica o MCH), alteraciones hereditarias o adquiridas en el sistema de conducción, alteraciones electrolíticas, PVM, depósitos miocárdicos o miocarditis.

TABLA 12-4 Ejemplos seleccionados de genes causantes de enfermedades arritmógenas hereditarias

Trastorno	Gen	Función
Síndrome de QT largo [†]	<i>KCNQ1</i>	Canal de K ⁺ (PDF)
	<i>KCNH2</i>	Canal de K ⁺ (PDF)
	<i>SCN5A</i>	Canal de Na ⁺ (GDF)
	<i>CAV3</i>	Caveolina, corriente de Na ⁺ (GDF)
Síndrome de QT corto [†]	<i>KCNQ1</i>	Canal de K ⁺ (GDF)
	<i>KCNH2</i>	Canal de K ⁺ (GDF)
Síndrome de Brugada [†]	<i>SCN5A</i>	Canal de Na ⁺ (PDF)
	<i>CACNB2b</i>	Canal de Ca ²⁺ (PDF)
	<i>SCN1b</i>	Canal de Na ⁺ (PDF)*
Síndrome de TVPC [†]	<i>RYR2</i>	Liberación de Ca ²⁺ diastólica (GDF)
	<i>CASQ2</i>	Liberación de Ca ²⁺ diastólica (PDF)

*Diferentes mutaciones pueden generar el mismo síndrome general, y mutaciones en ciertos genes pueden producir múltiples fenotipos. Así, las mutaciones de pérdida de función (PDF) inducen en ocasiones intervalos QT largos, mientras que las de ganancia de función (GDF) dan lugar a intervalos de repolarización cortos.

[†]El **síndrome de QT largo** se manifiesta como arritmias asociadas a excesiva prolongación de la repolarización cardíaca. Los pacientes sufren con frecuencia síncope inducido por estrés o MSC, y ciertas formas se relacionan con la natación. Los pacientes con **síndrome de QT corto** padecen arritmias asociadas a intervalos de repolarización abreviados; pueden sufrir palpitaciones, síncope y MSC. El **síndrome de Brugada** se manifiesta con anomalías en el ECG (elevaciones del segmento ST y bloqueo de rama derecha) en ausencia de cardiopatía estructural; la presentación clásica consiste en síncope o MSC durante el reposo o el sueño o tras comidas copiosas. La **TVPC** no registra alteraciones características en el ECG. Son frecuentes las presentaciones infantiles, con arritmias potencialmente mortales por estimulación adrenérgica (relacionadas con estrés).

GDF, mutaciones de ganancia de función; PDF, mutaciones de pérdida de función; TVPC, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica.

Modificado de Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies.

Eur Heart J 32:2109-2118, 2011.

Cardiopatía hipertensiva (p. 552)

Cardiopatía hipertensiva sistémica (izquierda) (p. 552)

La hipertrofia del corazón es una respuesta adaptativa a presiones elevadas de forma crónica; con la sobrecarga continua, el resultado puede ser la disfunción, la dilatación, la ICC o la MSC. Los criterios mínimos para diagnosticar una cardiopatía hipertensiva sistémica son los antecedentes de hipertensión más hipertrofia ventricular izquierda (habitualmente concéntrica) sin otras lesiones que induzcan hipertrofia cardíaca (p. ej., estenosis valvular aórtica, coartación aórtica).

- La hipertrofia del miocito aumenta el contenido de proteínas contráctiles. Sin embargo, el miocardio engrosado reduce la distensibilidad del ventrículo izquierdo, lo que disminuye el llenado diastólico mientras aumenta las demandas de oxígeno. La hipertrofia también suele acompañarse de fibrosis intersticial que reduce también la distensibilidad.
- Dependiendo de la intensidad y duración de la hipertensión subyacente (y de la idoneidad del tratamiento) los pacientes pueden tener una esperanza de vida normal, presentar una CI como consecuencia de los posibles efectos de la hipertensión y la aterosclerosis, sufrir complicaciones renales o cerebrovasculares de la hipertensión o experimentar una ICC progresiva o incluso una MSC.

Cardiopatía hipertensiva pulmonar (derecha) (corazón pulmonar) (p. 553)

La cardiopatía pulmonar es la contrapartida derecha de la cardiopatía hipertensiva sistémica; los trastornos que afectan a la estructura o función

pulmonar (p. ej., enfisema o hipertensión pulmonar primaria) pueden causar hipertensión vascular pulmonar, lo que da lugar a hipertrofia, dilatación y/o fracaso del ventrículo derecho. Debe recordarse que la causa más frecuente de hipertensión venosa pulmonar es la cardiopatía izquierda.

- La *cardiopatía pulmonar aguda* con dilatación ventricular derecha ocurre después de una embolia pulmonar masiva.
- La *cardiopatía pulmonar crónica* se debe a una sobrecarga de presión ventricular derecha crónica (p. ej., CC o enfermedad pulmonar primaria).

Cardiopatía valvular (p. 554)

Causas de cardiopatía valvular *adquirida* (en comparación con la valvulopatía congénita; v. anteriormente) son las siguientes:

- Degeneración (p. ej., estenosis aórtica cálcica, calcificación del anillo mitral, PVM).
- Procesos inflamatorios (p. ej., cardiopatía reumática).
- Infección (p. ej., EI).
- Cambios secundarios a enfermedad miocárdica (p. ej., CI que causa *insuficiencia mitral isquémica*).

Las consecuencias clínicas dependen de la válvula afectada, el grado de deterioro, de si la lesión es una estenosis (sobrecarga de presión) o una insuficiencia (sobrecarga de volumen), del momento del inicio, de los cambios compensadores y de cualquier enfermedad coexistente.

Degeneración valvular cálcica (p. 554)

Estenosis aórtica cálcica (p. 554)

La estenosis aórtica cálcica es una lesión degenerativa frecuente (1-2% de la población) que suele adquirir relevancia clínica en sujetos > 70 años. Aunque se ha nombrado el «desgaste y la rotura» como causa de la estenosis aórtica cálcica, datos nuevos implican a la lesión crónica producida por la hipertensión, la hiperlipidemia y la inflamación.

Las válvulas aórticas bicúspides (VAB) congénitas (p. 555) están presentes en alrededor del 1% de la población, pero son responsables de aproximadamente la mitad de las estenosis valvulares aórticas en adultos. La etiología de las VAB se desconoce, aunque en ciertas familias se han descrito mutaciones de pérdida de función en *NOTCH1*. En pacientes con VAB, la estenosis sintomática se presenta a edad temprana (50-60 años). Las anomalías estructurales de la pared aórtica causantes de dilatación o disección habitualmente acompañan a la VAB, aunque la válvula sea normal en el plano hemodinámico.

Morfología (p. 555)

- La *esclerosis* (fibrosis valvular) es un estadio temprano sin consecuencias hemodinámicas.
- Masas subendoteliales calcificadas nodulares y rígidas en la superficie del flujo de salida de la válvula impiden la movilidad y la salida del flujo aórtico.
- En válvulas con tres valvas no hay fusión comisural y el engrosamiento excluye los bordes libres valvares. En válvulas bicúspides hay dos valvas, habitualmente de distinto tamaño, presentando la mayor un *rafe* en la línea, debido a la separación incompleta de las comisuras. El patrón de esclerosis y calcificación es comparable al de las válvulas trivalvares.
- Es frecuente la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica debida a una sobrecarga de presión crónica.

Características clínicas (p. 555)

La estenosis valvular produce hipertrofia miocárdica compensatoria. La consiguiente descompensación es anunciada por la angina (menor

perfusión del miocardio hipertrófico), el síncope (con mayor riesgo de MSC) o la ICC; si no se trata, hay una mortalidad del 50 % en los siguientes 2 a 5 años. La sustitución quirúrgica de la válvula mejora la supervivencia.

Calcificación del anillo mitral (p. 556)

La calcificación del anillo mitral se debe a depósitos calcificados degenerativos no inflamatorios, más frecuentes en mujeres mayores de 60 años o en sujetos con PVM (v. más adelante). Aunque no suele tener consecuencias, la calcificación anular puede causar:

- Insuficiencia debido a una mala contracción sistólica del anillo valvular mitral.
- Estenosis debida a mala excursión de las valvas sobre los depósitos voluminosos.
- Compresión de las vías de conducción, lo que causa arritmias.
- Raramente, un foco de EI.

Prolapso de la válvula mitral (degeneración mixomatosa de la válvula mitral) (p. 556)

Una o las dos valvas de la válvula mitral están aumentadas de tamaño, son redundantes, mixomatosas y blandas; se abomban (prolapsan) hacia la aurícula izquierda durante la sístole. El PVM afecta al 3% de la población de EE. UU. y más a mujeres jóvenes (relación mujer:hombre, 7:1). La causa es incierta; una elevada frecuencia en el síndrome de Marfan indica una síntesis anómala de matriz extracelular, relacionada posiblemente con una alteración en las señales del factor de crecimiento transformante β (TGF- β).

Morfología (p. 556)

- *Macroscópica*: se observan redundancia de las valvas con cuerdas tendinosas alargadas, adelgazadas o en ocasiones rotas.
- *Microscópica*: la capa fibrosa (de la que depende la resistencia de la valva) muestra adelgazamiento y degeneración con expansión mixomatosa de la esponjosa.
- Cambios secundarios: engrosamiento fibroso de las valvas en los puntos de contacto; endocardio ventricular engrosado en las zonas de contacto con valvas que se prolapsan; trombosis auricular detrás de las cúspides abombadas.

Características clínicas (p. 556)

Algunos pacientes tienen además una degeneración mixomatosa de las válvulas aórtica, tricúspide o pulmonar. *El PVM es generalmente asintomático* y se descubre solo en forma de un clic mesosistólico en la auscultación; los casos más graves pueden tener también insuficiencia mitral. Es importante el hecho de que el 3% de los pacientes presentan complicaciones secundarias a:

- EI.
- Insuficiencia mitral que provoca ICC.
- Arritmias y/o MSC.
- Embolia de trombos auriculares o de valvas.

Fiebre y cardiopatía reumáticas (p. 557)

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad inflamatoria aguda que suele presentarse en niños después de una infección por un estreptococo del grupo A (habitualmente faringitis). Se atribuye a anticuerpos antiestreptocócicos del paciente y/o linfocitos T que reconocen antígenos cardíacos con reactividad cruzada. Las respuestas celulares y de anticuerpos causan a su vez una lesión valvular progresiva con fibrosis (cardiopatía reumática [CR]). La afectación mitral solitaria ocurre en el 65-70% de los casos con una afectación aórtica y mitral combinada en el 20-25%; las válvulas tricúspide y pulmonar se afectan con menor frecuencia. La CR es prácticamente la única causa de estenosis mitral adquirida.

Morfología (p. 558; fig. 12-7)

- Fase aguda:
 - Los *cuerpos de Aschoff* son patognomónicos de la FR; son focos miocárdicos, pericárdicos o endocárdicos de necrosis fibrinoide rodeados de células inflamatorias mononucleares. Los macrófagos activados en estas lesiones, llamados *células de Anitschkow*, tienen una agregación ondulada característica de la cromatina, lo que da lugar a su designación de *células oruga*.
 - La valvulitis inflamatoria se caracteriza por vegetaciones fibrinosas pequeñas (*verrugas*) a lo largo de las líneas de cierre de la válvula.
 - Con el tiempo estos focos inflamatorios son sustituidos por cicatrices.
- Fase crónica (o cicatrizada):
 - Engrosamiento fibroso difuso de las valvas con fusión fibrosa de las comisuras que genera estenosis en «boca de pez» u «ojal».
 - Cuerdas engrosadas, fusionadas y acortadas.
 - La fibrosis subendocárdica, a menudo en la aurícula izquierda (tal vez por chorros valvulares regurgitantes) forma *placas de MacCallum*.

Características clínicas (p. 559)

El diagnóstico de la FR se basa en la anamnesis y en una serie de observaciones, lo que se llama *criterios de Jones*, que son: *eritema marginado* (un exantema cutáneo), *corea de Sydenham* (un trastorno neurológico con movimientos rápidos e involuntarios sin propósito), *carditis* (que afecta al miocardio, el endocardio o el pericardio), *nódulos subcutáneos* y/o *poliartritis migratoria de articulaciones grandes*. La muerte (sobre todo secundaria a *miocarditis*) ocurre raramente en la FR aguda. La miocarditis y la artritis suelen ser transitorias y se resuelven sin complicaciones; sin embargo, la afectación valvular puede deformar y cicatrizar la válvula, lo que provoca una disfunción permanente (CR) y una ICC posterior. La CR es más probable cuando la primera crisis aparece al principio de la lactancia, cuando es particularmente grave, o si se producen cuadros recurrentes. Los cambios secundarios a la estenosis mitral son:

- Hipertrofia y aumento de tamaño de la aurícula izquierda, en ocasiones con trombos parietales.
- Fibrilación auricular secundaria a dilatación auricular.
- ICC con cambios congestivos pulmonares crónicos.
- Mayor riesgo de EI.

Endocarditis infecciosa (p. 559)

La EI obedece a infección microbiana de las valvas y genera vegetaciones friables compuestas de residuos trombóticos y microorganismos,

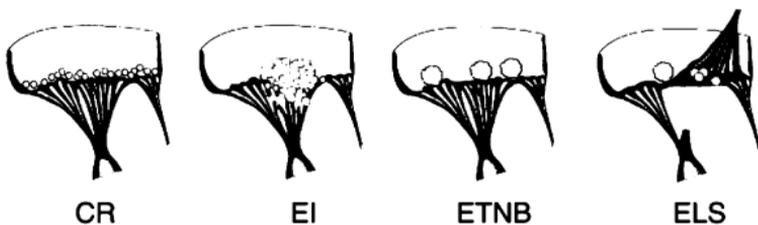


Figura 12-7 Comparación de las cuatro formas principales de endocarditis con vegetaciones. La fase de FR de la CR se caracteriza por presencia de pequeñas vegetaciones verrugosas a lo largo de la línea de cierre de las valvas. La EI se caracteriza por grandes masas irregulares en las cúspides de las válvulas, que pueden extenderse a las cuerdas. La ETNB suele presentar pequeñas vegetaciones lisas, habitualmente fijadas a la línea de cierre. La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) presenta vegetaciones de tamaño reducido o medio en uno o ambos lados de las valvas valvulares.

a menudo con lesión. Las EI suelen clasificarse en formas *aguda* o *subaguda*:

- La *EI aguda* se debe a microorganismos muy virulentos (p. ej., *Staphylococcus aureus*), que suelen afectar una válvula previamente normal y producir infecciones necrosantes, ulceradas e invasoras. Se manifiesta con un desarrollo rápido de la fiebre con escalofríos, malestar general y debilidad. Las vegetaciones grandes pueden dar lugar a complicaciones embólicas.
- La *EI subaguda* suele deberse a microorganismos de virulencia baja a moderada (p. ej., *Streptococcus viridans*) que afectan a una válvula anómala o previamente dañada; hay menor destrucción valvular que en la EI aguda. Este patrón aparece de forma insidiosa con malestar general inespecífico, febrícula, pérdida de peso y un síndrome gripal. Las vegetaciones tienden a ser pequeñas, de modo que las complicaciones embólicas son menos frecuentes. La enfermedad tiende a tener una evolución prolongada incluso sin tratamiento y tiene una mortalidad menor que la EI aguda.

Patogenia (p. 559)

La EI se debe a microorganismos vehiculados por la sangre, habitualmente bacterias que derivan de infecciones en otros lugares del cuerpo, del consumo de drogas por vía intravenosa, de procedimientos dentales o quirúrgicos o de lesiones por lo demás triviales en el intestino, la vía urinaria, la orofaringe o la piel. Contribuyen la neutropenia y la inmunodepresión.

- Aunque la endocarditis puede aparecer en válvulas normales, la infección es más probable en el contexto de un trastorno valvular anterior (p. ej., CC [en particular derivaciones estrechas o estenosis con corrientes en *jet*], CR, PVM, estenosis cálcicas degenerativas, VAB o prótesis valvulares).
- La EI en los consumidores de drogas intravenosas suele deberse a la infección por *S. aureus* de una válvula normal; las válvulas derechas se afectan más que las izquierdas.
- Junto con *S. viridans* (50-60% de los casos), los microorganismos de virulencia baja son los enterococos y el grupo llamado *HACEK de comensales de la boca* (es decir, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*).
- La EI en prótesis valvulares se debe sobre todo a *Staphylococcus epidermidis*; los abscesos anulares de las suturas son frecuentes.
- En el 10% de las EI no se identifica ningún microorganismo («cultivo negativo»).

Morfología (p. 560; v. fig. 12-7)

- La EI aguda se caracteriza por vegetaciones gruesas asociadas a destrucción valvular; la invasión del miocardio adyacente o la aorta puede producir abscesos. Es posible la embolización distal con infartos sépticos o aneurismas micóticos.
- La EI subaguda tiene vegetaciones de menor tamaño que raramente penetran en las valvas.

Características clínicas (p. 561)

- La lesión valvular y miocárdica se describió antes.
- Las complicaciones embólicas se describieron previamente.
- Lesión renal, incluidos infarto o infección embólicas y glomerulonefritis mediada por complejos antígeno-anticuerpo (con síndrome nefrótico, insuficiencia renal o ambos).
- El diagnóstico se confirma mediante los criterios de Duke (tabla 12-5); los hemocultivos son muy importantes para dirigir el tratamiento.

Vegetaciones no infectadas (p. 561)

Endocarditis trombótica no bacteriana (p. 561; v. fig. 12-7)

La *endocarditis trombótica no bacteriana* (ETNB), también llamada *endocarditis marasmática*, ocurre de forma característica en el contexto de

TABLA 12-5 Criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa

Criterios patológicos

Microorganismos, identificados por cultivo o estudio histológico, en una vegetación, un émbolo de esta o un absceso intracardíaco

Confirmación histológica de endocarditis activa en vegetación o absceso intracardíaco

Criterios clínicos**Mayores**

Hemocultivos positivos de un organismo característico o persistentemente positivos de un organismo inusual

Identificación ecográfica de una masa o absceso relacionados con una válvula o un implante, o separación parcial de una válvula artificial

Insuficiencia valvular de nuevo desarrollo

Menores

Lesión cardíaca predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa

Fiebre

Lesiones vasculares, como petequias arteriales, hemorragias subungueales, lineales o no, émbolos, infartos sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracranial, lesiones de Janeway[†]

Fenómenos inmunológicos, como glomerulonefritis, nódulos de Osler,[‡] manchas de Roth,[§] factor reumatoide

Evidencia microbiológica, por ejemplo, de cultivo positivo de un organismo inusual
Hallazgos ecocardiográficos compatibles con endocarditis (aunque no diagnósticos), como empeoramiento o alteración de un soplo preexistente

*El diagnóstico con estas pautas, a menudo llamadas criterios de Duke, requiere el cumplimiento de criterios patológicos o clínicos. Si se emplean estos, son necesarios 2 mayores, 1 mayor + 3 menores o 5 menores.

[†]Las lesiones de Janeway son lesiones pequeñas, eritematosas o hemorrágicas, maculares y no sensibles a la palpación en palmas de las manos y plantas de los pies, y se deben a episodios embólicos sépticos.

[‡]Los nódulos de Osler son pequeños nódulos subcutáneos sensibles a la palpación que se desarrollan en las yemas —a veces, en zonas más proximales— de los dedos y que persisten durante horas o varios días.

[§]Las manchas de Roth son hemorragias retinianas ovales con centro claro.

Modificado de Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200, 1994; y Karchmer AW: Infective endocarditis. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001, p 1723.

cáncer (en particular adenocarcinomas) o enfermedades debilitantes prolongadas (p. ej., insuficiencia renal, septicemia crónica) con coagulación intravascular diseminada u otros estados de hipercoagulabilidad.

- Los trombos pequeños (1-5 mm) estériles, con fibrina blanda y plaquetas están poco adheridos a las valvas a lo largo de las líneas de cierre, sin una inflamación significativa ni daño valvular.
- Las vegetaciones pueden embolizar a la circulación sistémica.

Endocarditis por lupus eritematoso sistémico (enfermedad de Libman-Sacks) (p. 562; v. fig. 12-7)

La endocarditis del lupus eritematoso sistémico (enfermedad de Libman-Sacks) ocurre en el lupus eritematoso sistémico y en el síndrome antifosfolípido, probablemente debido al depósito de inmunocomplejos. Entre las observaciones están las vegetaciones pequeñas estériles y fibrinosas a *cualquier* lado de las valvas, con necrosis fibrinoide e inflamación asociadas. Puede producirse una cicatriz y deformación valvular; esto se parece a la CR y puede exigir cirugía.

Cardiopatía carcinoide (p. 562)

Los tumores carcinoideos (v. capítulo 17) elaboran productos bioactivos (p. ej., serotonina, caliceína, bradiginina, histamina, prostaglandinas y taquicinas P y K). El *síndrome carcinoide* es un trastorno sistémico caracterizado por eritema, diarrea, dermatitis y broncoconstricción, causados

por liberación de mediadores. La *cardiopatía carcinoide* define las manifestaciones cardíacas propias de alrededor de la mitad de los afectados por el síndrome. La causa precisa es desconocida, aunque probablemente se metabolice rápidamente en el pulmón y el hígado, porque las lesiones cardíacas no aparecen a no ser que haya una diseminación metastásica hepática extensa, e incluso entonces predominan las lesiones cardíacas derechas (valvulares y endocárdicas).

Morfología (p. 562)

- Las lesiones se caracterizan por un engrosamiento de la íntima similar a una placa (compuesta por células musculares lisas y matriz extracelular) de las válvulas tricúspide y pulmonar y del segmento de salida del ventrículo derecho; las lesiones izquierdas son infrecuentes excepto en los carcinoides pulmonares primarios.
- La insuficiencia tricuspídea y la estenosis pulmonar son las consecuencias valvulares típicas.
- Aparecen lesiones parecidas con la administración de fármacos con efectos serotoninérgicos (p. ej., metisergida, ergotamina, algunos medicamentos antiparkinsonianos y fenfluramina [parte de la combinación fen-fen supresora del apetito con fentermina]).

Complicaciones en válvulas protésicas (p. 563)

Las prótesis valvulares son de dos tipos: mecánicas (rígidas y sintéticas) y bioprotésicas (válvulas humanas criopreservadas o tejidos animales fijados con sustancias químicas). Alrededor del 60% de los receptores de válvulas presentan alguna complicación significativa relacionada con la válvula en los 10 años que siguen a la implantación quirúrgica:

- Las *complicaciones tromboembólicas*, ya sean la obstrucción local por un trombo o la embolia distal, son las principales complicaciones de las válvulas mecánicas; esta complicación exige una anticoagulación prolongada en tales receptores de válvulas, con los riesgos acompañantes del accidente cerebrovascular hemorrágico u otras complicaciones hemorrágicas.
- La *EI*, la infección en el anillo valvular suturado, lleva a menudo a abscesos anulares y a una insuficiencia paravalvular.
- El *deterioro estructural* es infrecuente en las válvulas mecánicas, pero la calcificación valvular o las roturas degenerativas provocan a menudo un fracaso de la válvula bioprotésica.
- La *oclusión* se debe al crecimiento excesivo de tejido, la *hemólisis* intravascular es secundaria a fuerzas de corte altas y la *fuga paravalvular* es consecuencia de una cicatrización insuficiente.

Miocardiópatías (p. 564)

Aunque la disfunción miocárdica puede ser secundaria a la cardiopatía isquémica, valvular, hipertensiva o de otro tipo, el término *miocardiópatía* implica una disfunción cardíaca *importante*. Las causas de tales enfermedades miocárdicas pueden ser *primarias* (es decir, que afectan sobre todo al corazón) o *secundarias* (es decir, parten de un trastorno sistémico mayor); asimismo pueden ser genéticas o adquiridas, siendo cada vez mayor el número de casos anteriormente clasificados como idiopáticos que ahora se consideran de origen genético:

- Infecciones (p. ej., víricas, bacterianas, micóticas, protozoarias).
- Exposición a tóxicos (p. ej., alcohol, cobalto, fármacos antineoplásicos).
- Trastornos metabólicos (p. ej., hipertiroidismo, deficiencia nutricional).
- Anomalías genéticas en los miocardiocitos (p. ej., tesarismosis, distrofias musculares).
- Lesiones infiltrantes (p. ej., sarcoidosis, carcinoma, fibrosis inducida por radiación).
- Trastornos inmunitarios (p. ej., miocarditis autoinmunitaria, rechazo).

La miocardiopatía se divide en tres patrones funcionales y patológicos principales: *dilatada*, *hipertrófica* y *restrictiva* (fig. 12-8 y tabla 12-6). La MCD es la más común (90%) y la restrictiva es la menos frecuente; cada patrón tiene su propio espectro de gravedad, pudiendo solaparse sus características clínicas.

Miocardiopatía dilatada (p. 565)

La MCD se caracteriza por una hipertrofia y dilatación gradual de las cuatro cámaras; hay una disfunción sistólica con hipocontracción. Suele debutar en forma de una ICC poco activa y progresiva, con mortalidad anual del 10-50%. Aunque la causa se desconoce con frecuencia (*MCD idiopática*), pueden contribuir ciertos mecanismos patológicos (fig. 12-9):

- **Influencias genéticas:** el 20-50% de las MCD son familiares; la herencia autosómica dominante es la más frecuente. Las alteraciones genéticas conocidas afectan con frecuencia a las proteínas del citoesqueleto (p. ej., distrofina en la miocardiopatía ligada al cromosoma X [distrofas musculares de Duchenne y Becker]). Otras consisten en mutaciones de enzimas implicadas en la oxidación β de los ácidos grasos o en eliminaciones de genes mitocondriales que alteran la fosforilación oxidativa.

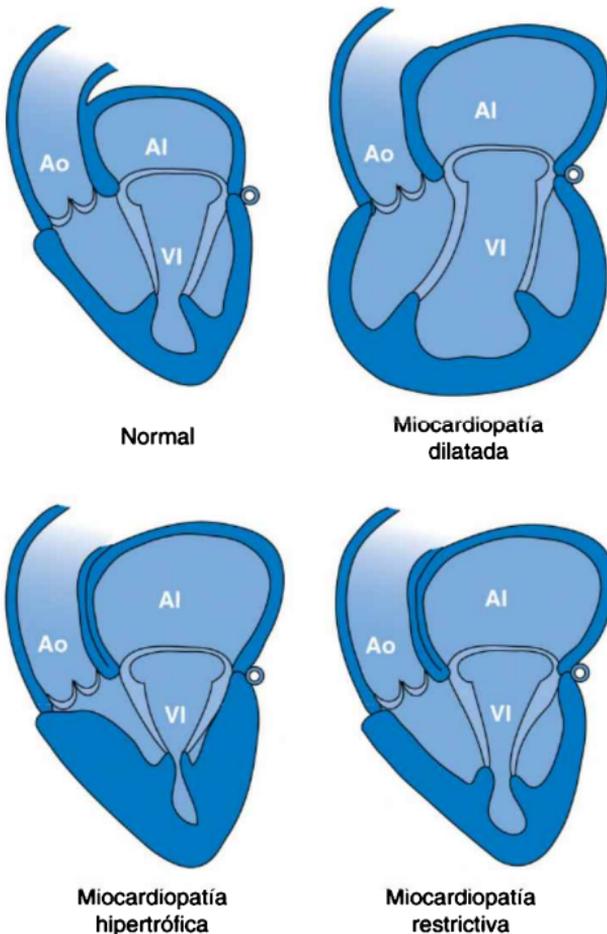


Figura 12-8 Los tres patrones morfológicos principales de la miocardiopatía. La MCD produce fundamentalmente disfunción sistólica, mientras que la restrictiva y la hipertrófica generan disfunción diastólica. Obsérvense los cambios en las dimensiones de la luz auricular y ventricular y en el grosor de la pared. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VI, ventrículo izquierdo.

TABLA 12-6 Miocardiopatía y disfunción indirecta del miocardio: patrones funcionales y causas

Patrón funcional	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo*	Mecanismos de la insuficiencia cardíaca	Causas	Disfunción indirecta del miocardio (que imita una miocardiopatía)
Dilatado	< 40%	Deterioro de la contractilidad (disfunción sistólica)	Idiopática; alcohol; parto; genética; miocarditis; hemocromatosis; anemia crónica; doxorubicina; sarcoidosis	CI; cardiopatía valvular; cardiopatía hipertensiva; CC
Hipertrófico	Del 50 al 80%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Genética; ataxia de Friedreich; tesaurismosis; lactantes de madres diabéticas	Cardiopatía hipertensiva; estenosis aórtica
Restrictivo	Del 45 al 90%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Idiopática; amiloidosis; fibrosis inducida por radiación	Constricción pericárdica

*Normal, aproximadamente 50-65%.

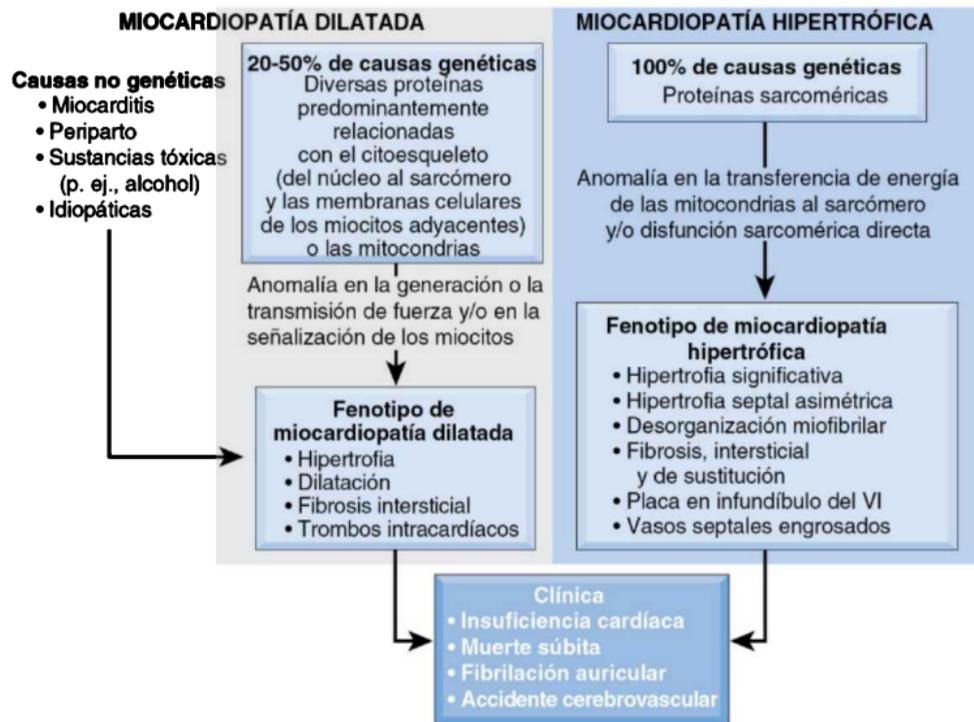


Figura 12-9 Causas y consecuencias de la MCD y la MCH. Algunas MCD y casi todas las MCH son de origen genético. Las causas genéticas de la MCD comprenden mutaciones en una amplia diversidad de genes. Dichos genes codifican predominantemente proteínas del citoesqueleto, aunque también del sarcómero, las mitocondrias y la envoltura nuclear. Por el contrario, todos los genes mutados que provocan MCH codifican proteínas del sarcómero. Aunque estas dos formas de miocardiopatía difieren sensiblemente en función de su base subcelular y sus fenotipos morfológicos, comparten un conjunto común de complicaciones clínicas. VI, ventrículo izquierdo.

- *Miocarditis* (v. exposición posterior): incluso después de la resolución de la infección, la lesión relacionada con la miocarditis puede progresar a MCD.
- *Alcohol y otros productos tóxicos*: la MCD se atribuye a un efecto tóxico directo del alcohol o un metabolito (especialmente acetaldehído) sobre el miocardio. Ninguna característica morfológica distingue la lesión cardíaca inducida por alcohol de una carencia nutricional debida al mismo (p. ej., valores inadecuados de tiamina) o de la MCD idiopática. La doxorubicina y los inhibidores de la tirosina cinasa usados en quimioterapia también provocan MCD, al igual que el cobalto y, en casos sensibles, fármacos como litio, fenotiacinas y cloroquina.
- La *miocardiopatía periparto* es una MCD registrada en los meses previos o siguientes al parto. Aunque su mecanismo es incierto, la asociación con el embarazo indica posible implicación de procesos como hipertensión crónica, sobrecarga de volumen, deficiencias nutricionales, trastornos metabólicos o respuestas inmunitarias. Esta miocardiopatía también se asocia a desequilibrio angiogénico microvascular por proteínas antiangiogénicas derivadas de la placenta, inductoras de isquemia funcional.
- La *sobrecarga de hierro* provoca MCD. El exceso de hierro es secundario a hemocromatosis hereditaria (v. capítulo 18) o a transfusiones múltiples. La lesión miocárdica se atribuye a interferencia con sistemas enzimáticos dependientes de metales o producción de especies reactivas del oxígeno mediada por hierro.
- El *estrés suprafisiológico* (por taquicardia persistente o hipertiroidismo) puede evolucionar a MCD. El exceso de catecolaminas (p. ej., por feocromocitomas) causa MCD por inducción de vasoespasmo con necrosis en bandas de contracción miocárdica multifocal. La cocaína y vasopresores como la dopamina tienen consecuencias similares. Este «efecto catecolamínico» también se registra bajo estimulación autónoma extensa (p. ej., por lesiones intracraneales o tensión emocional).

Morfología (p. 567)

- *Macroscópicamente*, el corazón está blando y con cardiomegalia (hasta 900 g); el espesor parietal puede no reflejar el grado de hipertrofia debido a la dilatación.
- La mala función contráctil y la estasis predisponen a los trombos parietales.
- Las válvulas y las arterias coronarias son generalmente normales.
- Los *cambios microscópicos* en la MCD a menudo son sutiles y completamente inespecíficos; suele haber una hipertrofia difusa del miocito y una fibrosis intersticial variable.

Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (p. 568)

La miocardiopatía ventricular derecha arritmógena es un trastorno autosómico dominante (con penetrancia variable) caracterizado por una insuficiencia de predominio derecho y arritmias. El defecto suele deberse a un defecto en las moléculas de adhesión de los desmosomas. La pared del ventrículo derecho está muy adelgazada, con pérdida de miocitos e intensa infiltración grasa. La muerte es secundaria a una ICC progresiva o a arritmias mortales.

Miocardiopatía hipertrófica (p. 568)

La MCH es una cardiopatía genética frecuente (1 de cada 500 personas en la población general), clínicamente heterogénea caracterizada por corazones pesados, musculares, *hipercontráctiles* y poco distensibles con relajación diastólica insuficiente; en un tercio de los casos hay además una obstrucción en la salida ventricular.

Patogenia (p. 569)

- La MCH se debe sobre todo a mutaciones de proteínas del sarcómero (las mutaciones de la cadena pesada de la β -miosina son las más

frecuentes); la mayoría son mutaciones autosómicas dominantes con penetrancia variable.

- El pronóstico varía ampliamente en función de mutaciones específicas.
- La secuencia patogénica que lleva desde las mutaciones específicas a las manifestaciones de la enfermedad no se conoce bien (v. fig. 12-9). Diferentes mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a la MCH o la MCD.

Morfología (p. 569)

- Es clásico un engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular (hipertrofia septal asimétrica), aunque en el 10% de los casos hay hipertrofia concéntrica.
- La cavidad ventricular izquierda está comprimida en una *configuración en forma de plátano* por el abombamiento asimétrico del tabique.
- El engrosamiento septal a la altura de la válvula mitral entorpece la salida del flujo sistólico en el ventrículo izquierdo por el contacto de la valva anterior de la mitral con el tabique (*movimiento sistólico anterior*); esto da lugar a una *miocardiopatía hipertrófica obstructiva*, que se refleja por una placa fibrosa en el tabique.
- *Microscópicamente*, hay una hipertrofia acentuada de las miofibras, habitualmente con *desorganización de los miocitos*, acompañada de una desorganización de los miofilamentos dentro de las células musculares, más prominente en el tabique interventricular. También hay fibrosis intersticial parcheada y por sustitución.

Características clínicas (p. 570)

La principal característica es la reducción del volumen de eyección debido a una combinación de reducción del llenado diastólico y obstrucción en la salida del ventrículo izquierdo.

- Es frecuente la isquemia miocárdica focal debido a un aumento de las presiones ventriculares, una hipertrofia masiva del miocito, una reducción del volumen de eyección y con frecuencia arteriolas intramiocárdicas anómalas.
- La MCH puede ser completamente asintomática. La enfermedad sintomática debuta habitualmente en adultos jóvenes con disnea, angina y/o presíncope.
- La evolución clínica puede ser muy variable; las principales complicaciones son la fibrilación auricular con trombo parietal y embolia, la EI, la ICC y la MSC. De hecho, la MCH es una de las causas más frecuentes de muerte súbita inexplicada en deportistas jóvenes.

Miocardiopatía restrictiva (p. 570)

Relativamente rara y con múltiples causas, esta entidad se caracteriza por una restricción del llenado ventricular, lo que conduce a una reducción del gasto cardíaco. La función contráctil es habitualmente normal. El tamaño ventricular es normal, aunque hay una típica dilatación biauricular. Suele haber una fibrosis miocárdica intersticial inespecífica; la biopsia revela con frecuencia una causa específica. Entre las causas tenemos:

- La *fibrosis endomiocárdica* es una enfermedad sobre todo de niños y adultos jóvenes africanos; la causa es desconocida. Se caracteriza por una fibrosis subendocárdica ventricular densa que se extiende desde la punta hacia arriba, a menudo con un trombo parietal organizado superpuesto. La fisiología restrictiva determina reducción de las cavidades ventriculares y fibrosis endocárdica.
- La *endomiocarditis de Löffler* tiene un aspecto similar a la fibrosis endomiocárdica, pero es clásica su asociación a eosinofilia periférica y a una infiltración eosinófila de múltiples órganos (especialmente el corazón). Los cambios cardíacos se deben probablemente a productos tóxicos de los eosinófilos y el curso puede ser mortal con rapidez. Un subgrupo de estos pacientes tiene un trastorno mieloproliferativo con eosinofilia y

reordenamientos cromosómicos asociados de los genes del receptor del PDGF; los inhibidores de la cinasa inducen la remisión hematológica.

- La *fibroelastosis endocárdica* es una enfermedad infrecuente de causa oscura (y posiblemente el punto final de diferentes lesiones), caracterizada por un engrosamiento *fibroelástico* focal a difuso del endocardio y mayor en el ventrículo izquierdo que en el derecho. Aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes ≤ 2 años de edad. Hay una CC en un tercio de los casos.

Miocarditis (p. 570)

La miocarditis se debe a causas infecciosas o respuestas autoinmunitarias primarias.

- El espectro clínico es amplio, desde completamente asintomática al comienzo repentino de una arritmia, una ICC o una MSC; la mayoría de los pacientes se recuperan con rapidez y sin secuelas, aunque puede haber una MCD.
- La mayoría de los casos en EE. UU. son de origen vírico (p. ej., virus de Coxsackie A y B, virus Echo). La afectación cardíaca ocurre de días a semanas después de una infección vírica primaria; la afectación cardíaca puede deberse a una infección directa o a una reactividad cruzada inmunitaria secundaria entre el microorganismo patógeno y el miocardio.
- *Trypanosoma cruzi* (microorganismo causal en la *enfermedad de Chagas*) causa una miocarditis en la mayoría de los sujetos infectados con un 10% de muertes en fase aguda y otros que progresan a la insuficiencia cardíaca en unos 10 a 20 años.
- La toxina liberada por *Corynebacterium diphtheriae* es responsable de la lesión miocárdica en la difteria.
- La miocarditis aparece en el 5% de los pacientes con una enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*). La miocarditis de Lyme es habitualmente leve y reversible, pero en ocasiones requiere un marcapasos temporal por un bloqueo AV.
- La miocarditis en los pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) da lugar a una inflamación y lesión sin una causa clara o directamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o algún otro microorganismo oportunista.
- La miocarditis no infecciosa pueden estar mediada por un mecanismo inmunitario (p. ej., asociada a fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico o alergia a fármacos).
- En algunos casos, la causa es desconocida (p. ej., sarcoidosis, miocarditis de células gigantes) o el microbio no puede identificarse.

Morfología (p. 571)

Las manifestaciones *macroscópicas* son un corazón blando, a menudo con dilatación de las cuatro cámaras y un moteado hemorrágico parcheado.

- Pueden formarse trombos parietales en las cámaras dilatadas.
- El endocardio y las válvulas no suelen afectarse, lo que es típico.
- La remodelación puede dar lugar a la dilatación o la hipertrofia a largo plazo.

Microscópicamente, hay un infiltrado inflamatorio miocárdico con necrosis o degeneración asociadas del miocito. Las lesiones a menudo son focales (y pueden pasarse por alto en la biopsia endomiocárdica habitual). Las lesiones inflamatorias suelen resolverse a lo largo de días o semanas sin dejar ningún residuo, o causar fibrosis intersticial y por sustitución variable.

- En la *enfermedad de Chagas*, los tripanosomas parasitan a los miocitos y producen una inflamación aguda y crónica, incluidos eosinófilos.
- La *miocarditis por hipersensibilidad* se caracteriza por infiltrados perivasculars mononucleares y de eosinófilos; a menudo esta variante la inducen fármacos terapéuticos.

- En la *miocarditis de células gigantes* hay una necrosis focal o en ocasiones extensa de miocitos asociadas a células gigantes multinucleadas. Esta variante de miocarditis tiene un peor pronóstico.

Otras causas de enfermedad miocárdica (p. 571)

La *amiloidosis* aparece en forma de depósitos proteínicos hialinos nodulares parcheados y perivasculares o intersticiales; la naturaleza amiloide de la proteína se confirma con la tinción de rojo Congo, que muestra una birrefringencia verde manzana característica bajo la luz polarizada. El amiloide cardíaco puede ser secundario a la amiloidosis sistémica (v. capítulo 6) o puede ser aislada, como, por ejemplo, la *amiloidosis cardíaca senil*, debida al depósito de transtiretina (la *transtiretina* es una proteína sérica normal implicada en el transporte de la tiroxina y el retinol). Las formas mutantes de transtiretina (más frecuentes en estadounidenses de raza negra) pueden acelerar la amiloidosis cardíaca y sistémica. El amiloide auricular aislado (de relevancia clínica incierta) se debe al depósito del péptido natriurético auricular. La acumulación de amiloide suele dar lugar a una fisiología restrictiva, aunque puede haber MCD, arritmias o síntomas de ICC que simulen una CI.

Enfermedad pericárdica (p. 573)

Las enfermedades pericárdicas suelen ser secundarias a afectación de las estructuras adyacentes o parte de un trastorno sistémico; la enfermedad aislada es menos frecuente.

Derrame pericárdico y hemopericardio (p. 573)

El saco pericárdico normal contiene 30-50 ml de líquido seroso *no inflamatorio*. La acumulación lenta de líquido (p. ej., derrames serosos) puede tolerarse bien, lo que da lugar a acumulaciones crónicas mayores de 500 ml; el líquido que se acumula rápidamente (p. ej., hemorragia) puede dar lugar a un *tañonamiento* mortal con tan solo 200 ml.

Pericarditis (p. 573)

La *pericarditis* habitualmente es secundaria a trastornos que afectan al corazón o a las estructuras mediastínicas (p. ej., después de un IM, una intervención quirúrgica, traumatismos, radiación, tumores, infecciones); puede deberse también a alteraciones sistémicas (p. ej., uremia, enfermedades autoinmunitarias). La *pericarditis* primaria aguda es sobre todo de origen vírico. También hay *pericarditis* crónicas secundarias a tuberculosis y a infecciones micóticas).

Pericarditis aguda (p. 573)

- *Pericarditis serosa*: aunque con frecuencia se desconoce su causa, no suele ser bacteriana (FR, lupus eritematoso sistémico, tumores, uremia e infecciones víricas primarias). Microscópicamente, hay una infiltración inflamatoria pericárdica escasa aguda y crónica (mayormente linfocítica).
- *Pericarditis fibrinosa y serofibrinosa*: son las formas más frecuentes de *pericarditis*, y aparecen en forma de un líquido seroso mezclado con un exudado fibrinoso; los pacientes habitualmente presentan un roce fuerte, dolor y fiebre. Entre sus causas están el IM agudo, el síndrome postinfarto (*Dressler*), la cirugía cardíaca, la uremia, la radiación, la FR, el LES y los traumatismos. Los exudados pueden resolverse completamente u organizarse, dejando adhesiones fibrosas.
- La *pericarditis purulenta (supurativa)* habitualmente implica infección bacteriana, micótica o parasitaria que alcanza el pericardio por extensión directa, por diseminación hematogena o linfática, o durante la cardiectomía. Las *pericarditis* purulentas suelen estar compuestas de 400-500 ml de un pus con una consistencia de fluida a cremosa con

inflamación acentuada y superficies serosas eritematosas y granulares. Se manifiestan con fiebre alta, escalofríos y un roce, y pueden organizarse para producir una *mediastinopericarditis* o una *pericarditis constrictiva* (v. siguiente exposición).

- La *pericarditis hemorrágica* denota un exudado de sangre mezclado con un derrame fibrinoso a supurativo. Lo más frecuente es que siga a una intervención quirúrgica cardíaca o se asocie a una tuberculosis o una neoplasia maligna.
- La *pericarditis caseosa* se debe a tuberculosis (habitualmente por extensión directa desde ganglios linfáticos vecinos) o, con menos frecuencia, a una infección micótica. Este patrón es el antecedente más habitual de la pericarditis constrictiva fibrocalcificada.

Pericarditis crónica o cicatrizada (p. 575)

La cicatrización de las lesiones agudas puede llevar a la resolución o a la fibrosis pericárdica, que puede variar de una placa epicárdica espesa, perlada y no adhesiva (es decir, «placa de soldado») a adhesiones finas y delicadas o a una fibrosis masiva.

- La *mediastinopericarditis adhesiva* oblitera el saco pericárdico y la capa parietal está anclada al tejido mediastínico. El corazón se contrae de este modo contra todas las estructuras vecinas unidas a él, con la consiguiente hipertrofia y dilatación.
- La *pericarditis constrictiva* se caracteriza por una obliteración gruesa (hasta 1 cm), densa y fibrosa, a menudo con calcificación del saco pericárdico que rodea al corazón, lo que limita la expansión diastólica y restringe el gasto cardíaco.

Cardiopatía asociada a trastornos reumatológicos (p. 575)

La artritis reumatoide afecta al corazón en el 20 al 40% de los casos crónicos graves. La más frecuente es la pericarditis fibrinosa; ésta puede organizarse para formar adhesiones densas, fibrosas y potencialmente restrictivas. Con menor frecuencia, los nódulos reumatoides granulomatosos afectan al miocardio, al endocardio, a la raíz aórtica o a las válvulas, donde son particularmente lesivos. La valvulitis reumatoide puede producir cambios similares a los observados en la CR.

Tumores del corazón (p. 575)

Las metástasis cardíacas son *mucho* más frecuentes que los tumores del corazón primarios; las metástasis pueden afectar al pericardio (con o sin derrame) o penetrar en el miocardio.

Tumores cardíacos primarios (p. 575)

- *Los mixomas son el tumor primario del corazón más frecuente en los adultos.* Habitualmente aislados, el 90% surgen de la aurícula izquierda en la región de la fosa oval. Alrededor del 10% de los pacientes con mixomas tienen un *síndrome de Carney* autosómico dominante, con mixomas cardíacos y extracardíacos, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad endocrina.
- *Macroscópicamente:* los mixomas van de 1 cm a > 10 cm y son masas sésiles a pediculadas, globulares y duras a papilares y mixoides. Pueden causar síntomas por obstrucción física, por traumatismo de las válvulas AV o por embolia periférica.
- *Microscópicamente:* están compuestos por células mesenquimatosas multipotenciales estrelladas, embebidas en una matriz de mucopolisacáridos ácidos, estructuras vasculares y glandulares.

- Los *lipomas* son agregados benignos bien circunscritos de tejido adiposo, más frecuentes en el ventrículo izquierdo, la aurícula derecha o el tabique. Los síntomas dependen de la localización y de la afectación de la función valvular o de las vías de conducción.
- Los *fibroelastomas papilares* son lesiones parecidas a anémonas marinas con filamentos de varios centímetros de longitud que irradian desde un núcleo central; es característico encontrarlos en las válvulas y pueden dar lugar a émbolos, aunque habitualmente son hallazgos accidentales en la necropsia. Microscópicamente, los filamentos tienen un núcleo de tejido conjuntivo mixoide con fibras elásticas concéntricas, revestidas de endotelio.
- Los *rabdomiomas* son el tumor primario del corazón más frecuente en los niños; pueden causar una obstrucción valvular o en el conducto de salida. Aproximadamente la mitad de los casos se asocian a la esclerosis tuberosa (el resto son mutaciones espontáneas), causada por defectos en los genes supresores de tumores *TSC1* y *TSC2*. Microscópicamente, están compuestos de células redondeadas a poligonales grandes ricas en glucógeno y que contienen miofibrillas. El proceso de fijación e histológico deja bandas citoplásmicas artefactuales características que irradian desde el núcleo central hasta la membrana plasmática, lo que forma lo que se conoce como *células aracniformes*.
- Los *angiosarcomas* y los *rabdomiosarcomas* son neoplasias malignas que se parecen a sus equivalentes en otras localizaciones.

Efectos cardíacos de las neoplasias no cardíacas (p. 576)

El corazón también puede verse afectado *indirectamente* por tumores de otros lugares:

- Metástasis o extensión directa; el 5% de los pacientes que mueren de neoplasias malignas tienen una afectación cardíaca.
- Estados de hipercoagulabilidad que conducen a una ETNB.
- Cardiopatía carcinoide.
- Amiloidosis asociada a mieloma.
- Cardiopatía asociada a feocromocitoma (catecolaminas).
- Efectos del tratamiento del tumor (p. ej., radiación o sustancias cardiotoxícas).

Trasplante cardíaco (p. 577)

El trasplante de corazón (unos 3.000 casos al año en todo el mundo) se realiza habitualmente por MCD y CI. La supervivencia al cabo de 1 año es del 90%, y a los 5 años es $\geq 60\%$. El rechazo celular del aloinjerto se caracteriza por inflamación linfocítica intersticial con lesión miocítica asociada, similar a la miocarditis; el rechazo grave va acompañado de edema intersticial y lesión vascular causante de necrosis extensa de miocitos. El rechazo mediado por anticuerpos se debe a producción de anticuerpos específicos del donante dirigidos contra proteínas del complejo principal de histocompatibilidad, que generan activación del complemento y reclutamiento de células portadoras de receptores Fc. La principal limitación actual a largo plazo del trasplante de corazón es la proliferación progresiva y difusa de la íntima de las arterias coronarias (*arterioesclerosis del injerto*), que provoca isquemia miocárdica en el área irrigada. El 50% de los pacientes presentan enfermedad significativa 5 años después del trasplante. Otras complicaciones en los receptores inmunodeprimidos de trasplantes son las infecciones oportunistas y las neoplasias malignas, en particular los linfomas de linfocitos B (debido al virus de Epstein-Barr).

13

Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo

Desarrollo y mantenimiento de los tejidos hematopoyéticos (p. 579)

- El sistema hematopoyético se divide tradicionalmente, de manera algo artificial, en *tejidos mieloides*, incluidas médula ósea y células derivadas de ella: eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos, y en *tejidos linfoides*, que se localizan en timo, ganglios linfáticos y bazo.
- Los elementos sanguíneos maduros tienen un origen común a partir de las células madre hematopoyéticas (CMH); las manifestaciones características de las CMH son su *pluripotencialidad* (capacidad de una célula de producir todas las líneas) y su *capacidad de autorrenovación*.
- Las CMH generan diversos tipos de células progenitoras con potencial de diferenciación limitado, que originan células mieloides o linfáticas. A su vez, estas producen otras células progenitoras con potencial de diferenciación restringido a determinadas estirpes. Algunas se designan como *unidades formadoras de colonias* (UFC) (fig. 13-1).
- Las divisiones autorregenerativas de las CMH se producen en nichos medulares especializados donde las células estromales y los factores secretados mantienen el ambiente apropiado. En condiciones de estrés, otros tejidos (p. ej., hígado y bazo) pueden proporcionar el ambiente preciso, lo que conduce a una *hematopoyesis extramedular*.
- Las respuestas medulares a las necesidades fisiológicas deben regularlas factores de crecimiento hematopoyéticos específicos de cada línea que actúan sobre células progenitoras comprometidas. Algunos factores de crecimiento (p. ej., el factor de crecimiento de células madre) pueden actuar sobre progenitores multipotenciales comprometidos muy tempranos, mientras que otros (p. ej., eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF], etc.) actúan sobre progenitores comprometidos con un potencial más restringido. Vías de retroalimentación mediadas por la producción de factores de crecimiento mantienen los números de elementos sanguíneos maduros dentro de los límites adecuados (tabla 13-1).
- Los tumores de origen hematopoyético suelen asociarse a mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o anulan su dependencia de los factores de crecimiento.

Trastornos de los leucocitos (p. 582)

Los trastornos de los leucocitos se clasifican en dos categorías en función de su deficiencia (*leucopenia*) o su proliferación (*leucocitosis*); esta última puede ser reactiva o neoplásica.

Leucopenia (p. 582)

La leucopenia puede reflejar una reducción del número de cualquier tipo específico de leucocitos; suele afectar a los neutrófilos (*neutropenia*,

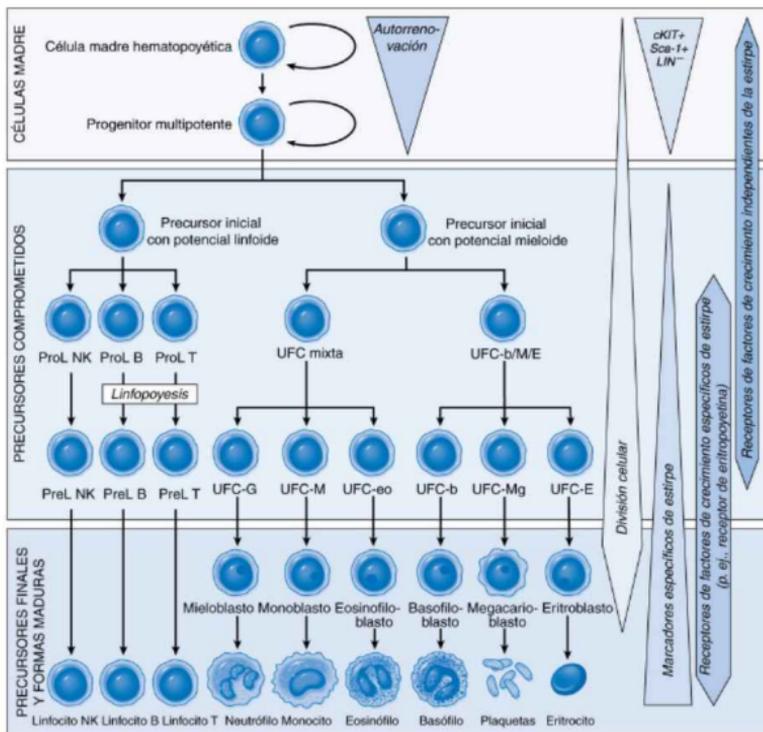


Figura 13-1 Diferenciación de células sanguíneas. *LIN⁻*, negativo para marcadores específicos de la estirpe; *PreL*, prelinfocito; *ProL*, prolinfocito; *UFC*, unidad formadora de colonias.

TABLA 13-1 Intervalos de referencia para adultos de las células sanguíneas

Tipo de células

Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,8-10,8
Granulocitos (%)	40-70
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,4-6,5
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,2-3,4
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,1-0,6
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0-0,5
Basófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0-0,2
Eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4,3-5, hombres; 3,5-5, mujeres
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	150-450

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Deberán utilizarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que analice los resultados.

granulocitopenia). La *linfopenia* es menos frecuente; junto con las inmunodeficiencias congénitas, puede aparecer con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras infecciones víricas, tratamientos con glucocorticoides o fármacos citotóxicos, trastornos autoinmunitarios o malnutrición.

Neutropenia y agranulocitosis (p. 582)

Patogenia (p. 582)

- Granulocitopenia inadecuada o ineficaz:
 - Supresión de CMH, como en la anemia aplásica (v. capítulo 14).
 - Trastornos medulares infiltrativos (tumores, enfermedades granulomatosas).

- Supresión de los precursores granulocíticos comprometidos (p. ej., después de la exposición a fármacos).
- Enfermedades caracterizadas por una granulocitopoyesis ineficaz (p. ej., anemias megaloblásticas [deficiencia de vitamina B₁₂] y síndromes mielodisplásicos (SMD)).
- Trastornos hereditarios raros (p. ej., síndrome de Kostmann, alteración de la diferenciación).
- Eliminación o destrucción acelerada de los neutrófilos:
 - Lesión del neutrófilo causada por trastornos inmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o exposiciones a fármacos.
 - Secuestro esplénico.
 - Mayor utilización periférica en infecciones graves.
- La *toxicidad farmacológica* es la causa más frecuente de agranulocitosis. Algunos fármacos actúan de una forma dependiente de la dosis y predecible (p. ej., muchos fármacos antineoplásicos, como sustancias alquilantes y antimetabolitos). Otros actúan de una *forma idiosincrásica e impredecible* relacionada con polimorfismos metabólicos o el desarrollo de autoanticuerpos (p. ej., cloranfenicol, sulfamidas, clorpromacina, tiouracilo y fenilbutazona).

Morfología (p. 583)

Las alteraciones anatómicas de la médula dependen de la causa subyacente. La *hipocelularidad* aparece con fármacos que suprimen el crecimiento y la supervivencia celular del progenitor de los granulocitos; pueden ser específicos de los granulocitos o afectar a progenitores eritroides y megacariocíticos, lo que conduce a una pancitopenia y a la anemia aplásica (médula vacía). La *hipercelularidad* puede aparecer en condiciones con una granulocitopoyesis ineficaz (síndromes mielodisplásicos) o cuando hay una mayor destrucción periférica de neutrófilos.

Características clínicas (p. 583)

Los síntomas y signos se relacionan con infecciones intercurrentes y entre ellos se encuentran malestar general, escalofríos y fiebre, a menudo con debilidad y astenia acentuadas. Las infecciones graves son más probables cuando la cifra de neutrófilos es ≤ 500 células/mm³. Las lesiones necrosante ulceradas de las encías, la mucosa oral o la faringe son características. Pueden aparecer infecciones micóticas y bacterianas masivas peligrosas para la vida en los pulmones, los riñones o el tracto urinario; los pacientes neutropénicos tienen un riesgo alto de infecciones profundas por *Candida* o *Aspergillus*.

Las infecciones a menudo son fulminantes; a los pacientes neutropénicos se les trata por tanto con antibióticos de amplio espectro ante el primer signo de infección. El tratamiento con el factor estimulante de colonias de granulocitos reduce la duración y la intensidad de la cifra baja de neutrófilos causada por los fármacos antineoplásicos.

Proliferaciones reactivas de los leucocitos y los ganglios linfáticos (p. 583)

Leucocitosis (p. 583)

La leucocitosis aparece con frecuencia en diversos estados inflamatorios (tabla 13-2). El número de leucocitos periféricos depende de: 1) el tamaño de la reserva de precursores en la médula, circulantes y tejidos periféricos; 2) la velocidad de liberación de precursores; 3) la proporción de células adheridas a la pared celular, y 4) la velocidad de la extravasación a los tejidos. La infección es la principal fuerza impulsora de la leucocitosis; las citocinas inflamatorias no solo aumentan la salida desde la médula, sino que también incrementan la proliferación y diferenciación de los precursores comprometidos. Los

TABLA 13-2 Causas de leucocitosis

Tipo de leucocitosis	Causas
Leucocitosis neutrófila	Infecciones bacterianas agudas, especialmente por microorganismos piógenos; inflamación estéril, causada, por ejemplo, por necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)	Trastornos alérgicos, como asma, rinitis alérgica estacional, infestaciones parasitarias; reacciones a fármacos; ciertas neoplasias malignas (p. ej., LH y algunos LNH); trastornos autoinmunitarios (pénfigo, dermatitis herpetiforme) y algunas vasculitis; enfermedad ateroembólica (transitoria)
Leucocitosis basófila (basofilia)	Infrecuente, a menudo indicativa de enfermedad mieloproliferativa (p. ej., LMC)
Monocitosis	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo; trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico); enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., colitis ulcerosa)
Linfocitosis	Acompaña a la monocitosis en numerosos trastornos asociados a estimulación inmunitaria crónica (p. ej., tuberculosis, brucelosis); infecciones víricas (p. ej., hepatitis A, citomegalovirus, VEB); infección por <i>B. pertussis</i>

factores de crecimiento pueden estimular de modo preferente líneas concretas o promover de un modo más amplio varias líneas diferentes de leucocitos:

- La *leucocitosis polimorfonuclear* acompaña a la inflamación aguda asociada a la infección o la necrosis tisular. La sepsis o los trastornos inflamatorios graves dan lugar a neutrófilos que desarrollan *granulaciones tóxicas* (gránulos citoplásmicos toscos y oscuros) y/o *cuerpos de Döhle* (retículo endoplásmico dilatado de color azul cielo).
- La *leucocitosis eosinófila* (eosinofilia) puede aparecer en los trastornos alérgicos, las infestaciones parasitarias, las reacciones farmacológicas, los linfomas y algunas vasculitis.
- La *leucocitosis basófila* (basofilia) es rara; indica una enfermedad mieloproliferativa subyacente (p. ej., leucemia mieloide crónica [LMC]).
- La *monocitosis* aparece en las infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis, endocarditis bacteriana y paludismo), en las enfermedades vasculares del colágeno (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y en las intestinales inflamatorias (p. ej., colitis ulcerosa).
- La *linfocitosis* acompaña a la monocitosis en muchos trastornos asociados a un estímulo inmunológico crónico (p. ej., tuberculosis, brucelosis), infecciones víricas (p. ej., hepatitis A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr [VEB]) y las infecciones por *Bordetella pertussis*.
- En las infecciones víricas agudas de la lactancia pueden aparecer linfocitos atípicos en la sangre o la médula ósea y simular una neoplasia linfática. En otras ocasiones, en particular en las infecciones graves, pueden aparecer abundantes granulocitos inmaduros en la sangre y simular una leucemia mielógena, lo que se llama *reacción leucemoide*.

Linfadenitis (p. 584)

La activación de las células inmunitarias residentes en los ganglios linfáticos y en el bazo da lugar a cambios morfológicos en la arquitectura linfática. Tras un estímulo antigénico, los folículos primarios aumentan de tamaño y se transforman en folículos secundarios con *centros germinales*, estructuras muy dinámicas en las que los linfocitos B adquieren la capacidad de producir anticuerpos con alta afinidad antigénica; los linfocitos T paracorticales también pueden ser hiperplásicos.

Linfadenitis aguda inespecífica (p. 584)

Las linfadenitis agudas inespecíficas pueden ser localizadas o sistémicas.

- La forma *localizada* se debe habitualmente a un drenaje microbiológico directo, sobre todo en la zona cervical y asociada a infecciones dentales o amigdalinas.
- La forma *sistémica* se asocia a bacteriemia e infecciones víricas, en particular en los niños.

Los ganglios linfáticos afectados son grandes, dolorosos y fluctuantes, con formación de abscesos extensos. Histológicamente, se observan centros germinales grandes con numerosas figuras mitóticas. Con microorganismos piogénicos aparece un infiltrado de neutrófilos y los centros foliculares pueden sufrir necrosis. La piel situada por encima está con frecuencia enrojecida; la penetración de la infección en la superficie cutánea produce senos de drenaje. Con el control de la infección, los ganglios linfáticos pueden recuperar su aspecto normal, pero la cicatrización es frecuente después de reacciones supurativas.

Linfadenitis crónica inespecífica (p. 585)

La linfadenitis crónica inespecífica es frecuente en los ganglios axilares e inguinales y es característico que no sean dolorosos (debido a un crecimiento lento).

Morfología (p. 585)

- La *hiperplasia folicular* se debe a un proceso inflamatorio que activa a los linfocitos B; entre ellos se encuentran la artritis reumatoide, la toxoplasmosis y los primeros estadios de la infección por el VIH. La hiperplasia folicular se distingue por unos centros germinales grandes y prominentes (foliculos secundarios) rodeados de un anillo de linfocitos B vírgenes en reposo (la *zona del manto*):
 - Las zonas oscuras en los centros germinales contienen linfocitos B en proliferación (*centroblastos*).
 - Las zonas claras en el centro germinal están compuestas de linfocitos B con contornos nucleares irregulares o hendidos (*centrocitos*).
 - Entremezcladas hay células dendríticas y *macrófagos con cuerpos tingibles*, que contienen los restos nucleares apoptóticos de los linfocitos B incapaces de generar anticuerpos con la suficiente afinidad.
- Aunque la hiperplasia folicular puede confundirse por su morfología con los linfomas foliculares, las características que favorecen un proceso reactivo son:
 - Conservación de la arquitectura del ganglio linfático.
 - Variación acentuada de la forma y tamaño de los foliculos.
 - Figuras mitóticas frecuentes, macrófagos fagocíticos y zonas claras y oscuras reconocibles.
- La *hiperplasia paracortical* se debe a los estímulos que desencadenan las respuestas mediadas por los linfocitos T, como las infecciones víricas agudas (p. ej., mononucleosis infecciosa). La hiperplasia paracortical se caracteriza por cambios reactivos dentro de las regiones de linfocitos T del ganglio linfático:
 - Los inmunoblastos T parafoliculares activados (tres o cuatro veces mayores que los linfocitos en reposo) proliferan y borran parcialmente los foliculos de linfocitos B.

La *histiocitosis sinusal* (*hiperplasia reticular*) es inespecífica, pero se observa a menudo en los ganglios linfáticos que drenan tejidos afectados por cánceres epiteliales. La histiocitosis sinusal se caracteriza por sinusoides linfáticos prominentes y distendidos causados por una hipertrofia acentuada de las células endoteliales que los recubren y la infiltración por macrófagos (histiocitos).

Linfohistiocitosis hemofagocítica (p. 585)

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un trastorno reactivo caracterizado por citopenias e inflamación sistémica relacionada con activación de macrófagos (y linfocitos T CD8+ citotóxicos); también se denomina *síndrome de activación de macrófagos*. Puede ser familiar o esporádica.

Patogenia (p. 586)

Los macrófagos activados en la LHH fagocitan las células progenitoras y los elementos formes de la sangre. Simultáneamente, los macrófagos y linfocitos liberan mediadores (interferón γ , factor de necrosis tumoral [TNF- α], interleucina [IL] 6 e IL-12, así como receptor de la IL-2 soluble), que inhiben la hematopoyesis y originan síntomas inflamatorios sistémicos, induciendo citopenias y cuadro de tipo shock.

La LHH familiar y ciertos casos esporádicos se asocian a mutaciones que afectan a la formación o liberación de gránulos citotóxicos a partir de linfocitos T CD8+ y citolíticos naturales (NK). El desencadenante más habitual de la LHH es una infección, particularmente por el VEB.

Características clínicas (p. 586)

La mayoría de los casos son febriles con hepatoesplenomegalia. La hemofagocitosis se visualiza en el examen de médula ósea, si bien ello no es necesario ni suficiente para establecer el diagnóstico. La anemia y la trombocitopenia son características, con concentraciones plasmáticas altas de ferritina y receptor de IL-2 soluble, acordes con la inflamación grave. Los valores altos de enzimas hepáticas y triglicéridos guardan relación con una hepatitis concomitante y, en ocasiones, hay evidencia de coagulación intravascular diseminada. Los pacientes no tratados evolucionan rápidamente a insuficiencia multiorgánica, shock y muerte. En la LHH familiar la supervivencia es inferior a 2 meses. El tratamiento comprende inmunodepresión y quimioterapia. La enfermedad familiar y/o persistente o resistente requiere trasplante de CMH.

Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos (p. 586)

Las neoplasias malignas de los leucocitos se dividen en tres categorías generales:

- *Neoplasias linfoides*, que engloban tumores originados en los linfocitos B, los linfocitos T o los linfocitos citolíticos naturales.
- *Neoplasias mieloides*, que se originan de progenitores hematopoyéticos tempranos:
 - *Leucemias mieloides agudas (LMA)*: acumulación de progenitores inmaduros en la médula.
 - *SMD*: hematopoyesis ineficaz.
 - *Trastornos mieloproliferativos (TMP) crónicos*: mayor producción de uno o más elementos mieloides bien diferenciados.
- *Histiocitosis*, que representan lesiones proliferativas de los macrófagos («histiocitos») y de las células dendríticas.

Factores etiológicos y patogénicos en las neoplasias leucocíticas: perspectiva general (p. 586)

Translocaciones cromosómicas y otras mutaciones adquiridas (p. 586). Hay alteraciones cariotípicas no aleatorias, la mayoría *translocaciones*, en la mayoría de las neoplasias de leucocitos. Pueden dar lugar a una expresión inadecuada de proteínas normales o a la síntesis de oncoproteínas de fusión nuevas.

- Los genes alterados desempeñan a menudo funciones cruciales en el desarrollo, crecimiento o supervivencia de las células malignas; pueden dar lugar a mutaciones dominantes negativas con pérdida de función o cambios con ganancia de función que aumenten su actividad.

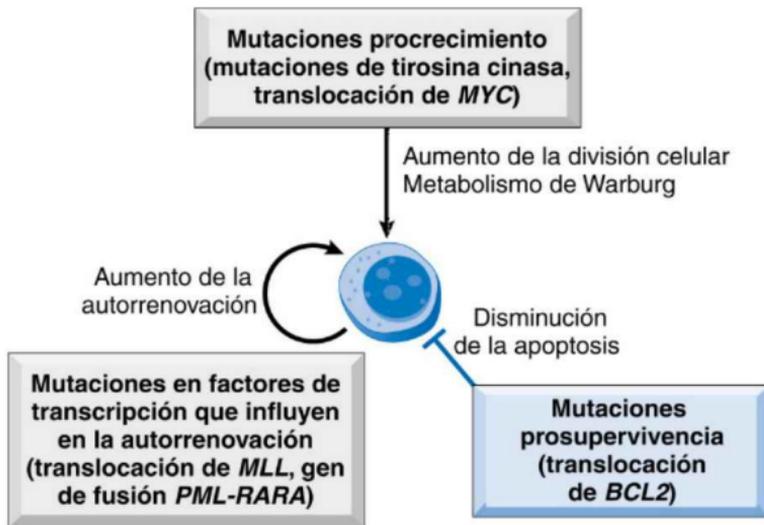


Figura 13-2 Patogénesis de las neoplasias malignas de la serie blanca. Varios tumores presentan mutaciones que, principalmente, inducen la maduración y potencian la autorrenovación, impulsan el crecimiento o evitan la apoptosis. Se citan ejemplos de cada tipo de mutación; los detalles se indican en los tipos tumorales específicos.

- Las oncoproteínas generadas por aberraciones genómicas bloquean a menudo la maduración normal, activan las vías de señalización que promueven el crecimiento o protegen las células de la apoptosis (fig. 13-2).
- Los protooncogenes a menudo se activan por errores que se producen durante el reordenamiento del receptor antigénico y en su diversificación. Entre las células linfoides, las mutaciones oncogénicas son más frecuentes en los linfocitos B del centro germinal durante los intentos de diversificación de los anticuerpos. De este modo, después del estímulo antigénico, los linfocitos B del centro germinal sobreexpresan citosina desaminasa inducida por la activación (AID, del inglés *activation-induced cytosine deaminase*), enzima modificadora del ADN que permite el cambio de clase de inmunoglobulina (Ig) (p. ej., IgM a IgG) y la hipermutación somática para aumentar la afinidad de los anticuerpos. Es notable que la misma enzima AID pueda inducir también translocaciones *c-MYC/Ig*, que ponen bajo control de un promotor de Ig la expresión del oncogén *c-MYC*, y también activar otros protooncogenes como *BCL6*, un factor de transcripción importante en muchas neoplasias malignas de linfocitos B. Las actividades de la recombinasa V(D)J, responsable de la variabilidad del receptor antigénico, también puede generar inestabilidad genómica.

Factores genéticos hereditarios (p. 587)

Las enfermedades genéticas que promueven la inestabilidad genómica (p. ej., síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y ataxia-telangiectasia) aumentan el riesgo de leucemia. El síndrome de Down (es decir, trisomía 21) y la neurofibromatosis de tipo I también se asocian a una mayor incidencia.

Virus (p. 587)

Tres virus –el virus de la leucemia de linfocitos T humano del tipo 1 (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes humano 8 (VHH-8)– están implicados (v. capítulo 7 para los mecanismos). El VEB se encuentra en un subgrupo de linfomas de Burkitt, en el 30-40% de los linfomas de Hodgkin (LH), en muchos linfomas de linfocitos B que aparecen en el contexto de inmunodeficiencias de linfocitos T y en linfomas de linfocitos citolíticos naturales. El HTLV-1 se asocia a la leucemia de linfocitos T del adulto, y el VHH-8 se encuentra en linfomas de linfocitos B grandes inusuales que se presentan en forma de derrames linfomatosos.

Inflamación crónica (p. 587)

Los elementos ambientales que provocan una estimulación inmunitaria crónica pueden predisponer a las neoplasias linfoides. Las asociaciones más claras son la infección por *Helicobacter pylori* y el linfoma de linfocitos B gástrico, y la enteropatía sensible al gluten y el linfoma de linfocitos T intestinal. La alteración del linfocito T inducida por el VIH lleva también a una hiperplasia de linfocitos B de centro germinal que puede aumentar el riesgo de linfoma de linfocitos B, el cual puede surgir en casi cualquier órgano.

Factores yatrógenos y tabaquismo (p. 587)

La radioterapia y muchas quimioterapias para el cáncer aumentan el riesgo de neoplasias mieloides y linfoides debido a los efectos mutágenos de tales tratamientos sobre las células progenitoras. La incidencia de leucemia mieloides aguda aumenta de 1,3 a 2 veces en fumadores, probablemente debido a la inhalación de sustancias cancerígenas (p. ej., benceno en el humo del tabaco).

Neoplasias linfoides (p. 588)**Definiciones y clasificaciones** (p. 588)

- *Leucemia*: neoplasias con una afectación generalizada de la médula ósea y a menudo (pero no siempre) de la sangre periférica.
- *Linfoma*: proliferaciones que surgen en forma de masas definidas de tejido (p. ej., dentro de los ganglios linfáticos, el bazo o tejidos extraganglionares). Entre los *linfomas* se reconocen dos categorías generales:
 - *LH*, con rasgos clínicos e histológicos característicos.
 - *Linfoma no hodgkiniano (LNH)*, que se refiere al resto de linfomas.
- Las *neoplasias de células plasmáticas* son otro grupo importante de tumores linfoides; suelen surgir en la médula (con escasa frecuencia afecta a los ganglios linfáticos) y están compuestas por linfocitos B diferenciados.

La designación de una neoplasia particular como «leucemia» o «linfoma» se basa en la distribución tisular *habitual*. De este modo, las entidades clasificadas formalmente como «linfomas» pueden tener presentaciones leucémicas o evolucionar a leucemias; de forma similar, los tumores clasificados como leucemias en ocasiones pueden surgir como masas de partes blandas sin afectación medular.

Además, los linfomas se presentan de forma característica como ganglios linfáticos indoloros aumentados de tamaño, mientras que las leucemias llaman la atención por signos y síntomas relacionados con la supresión de la hematopoyesis normal (p. ej., infección, hemorragia y/o anemia). La neoplasia de células plasmáticas más frecuente (*mieloma múltiple*) destruye el hueso y a menudo se presenta con dolor y/o fracturas patológicas.

La clasificación de la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* divide las diferentes neoplasias linfoides en cinco categorías generales en función de las características clínicas, de la morfología, del inmunofenotipo y del genotipo:

- Neoplasias de precursores de linfocitos B (pre-B) (linfocitos B inmaduros).
- Neoplasias de linfocitos B periféricos (linfocitos B maduros).
- Neoplasias de precursores de linfocitos T (pre-T) (linfocitos T inmaduros).
- Neoplasias de linfocitos T y citolíticos naturales periféricos (linfocitos T y citolíticos naturales maduros).
- LH (neoplasias de células de Reed-Sternberg [RS]).

Los principios importantes respecto a las neoplasias linfoides son:

- El diagnóstico exige un estudio histológico de los ganglios linfáticos o de otros tejidos afectados.

- En la mayoría de las neoplasias linfoides, el reordenamiento de los genes que codifican para el receptor antigénico precede a la transformación; por ello, todas las células hijas comparten la misma secuencia del receptor antigénico y sintetizan proteínas idénticas (inmunoglobulinas o receptores del linfocito T). Por el contrario, las respuestas inmunitarias normales son policlonales. Así, los análisis de clonalidad de las poblaciones linfoides pueden distinguir las proliferaciones neoplásicas de las reactivas. Además, un reordenamiento único del receptor antigénico puede usarse como un marcador clonal muy específico para detectar un pequeño número de células malignas.
- La mayoría de las neoplasias linfoides (85-90%) se originan en linfocitos B, y la mayor parte del resto son tumores de linfocitos T; solo tumores raros se originan en linfocitos citolíticos naturales o histiocitos. La mayoría de las neoplasias linfoides se parecen a algún estadio reconocible del desarrollo de los linfocitos T o B, una característica que se usa para su clasificación (fig. 13-3).
- Las neoplasias linfoides tienden a alterar los mecanismos inmunitarios reguladores normales, lo que conduce con frecuencia a una disfunción inmunitaria.
- Los linfocitos T y B neoplásicos circulan ampliamente, pero tienden a alojarse y crecer en zonas donde se residen sus homólogos normales.
- Mientras los LNH se diseminan amplia y algo impredeciblemente al inicio de su evolución, los LH lo hacen de una forma más ordenada; por ello la estadificación en el LH tiene una utilidad sustancial para guiar el tratamiento.
- Las características fundamentales (incluidas las alteraciones genéticas) de los principales tipos de leucemias linfoides, el LNH y los tumores de células plasmáticas, se resumen en la tabla 13-3.

Neoplasias de precursores de los linfocitos B y T (p. 590)

Leucemia/linfoma linfoblásticos agudos (p. 590)

La leucemia o los linfomas linfoblásticos agudos (LLA) son neoplasias de linfocitos pre-B o pre-T inmaduros (*linfoblastos*). Constituyen el cáncer más frecuente en los niños.

- La mayoría (alrededor del 85%) son tumores pre-B que se manifiestan en forma de leucemias agudas infantiles con afectación extensa de la médula y la sangre periférica.
- Las LLA pre-T tienden a aparecer en adolescentes en forma de linfomas tímicos (50-70% de los casos).

Patogenia (p. 590). Aproximadamente el 90% de las LLA tienen cambios cromosómicos. Muchas de las aberraciones cromosómicas alteran la expresión o función de los factores de transcripción que controlan el desarrollo normal de los linfocitos B y T y llevan a detenciones en el proceso de maduración. Las LLA pre-B y pre-T tienen diferentes aberraciones genéticas, lo que indica la participación patogénica de diferentes mecanismos moleculares. Los cambios característicos son:

- La *hipodiploidía* (> 50 cromosomas) es la más frecuente, aunque también se producen hipodiploidía y translocaciones equilibradas. La hiperploidía y la hipodiploidía solo se dan en la LLA B.
- El 70% de las LLA T tienen mutaciones de ganancia de función en *NOTCH1*, un gen esencial para el desarrollo del linfocito T.
- Muchas LLA B tienen mutaciones con pérdida de función en *PAX5*, *E2A* o *EBF*—genes implicados en el desarrollo del linfocito B—; también pueden tener translocaciones equilibradas t(12;21) que afectan a genes importantes en las primeras fases de la hematopoyesis.
- Es importante señalar que las *mutaciones aisladas no son suficientes para causar la LLA*; mutaciones complementarias adicionales que suelen aumentar la proliferación o la supervivencia son necesarias para convertir un clon preleucémico en una neoplasia maligna completa.

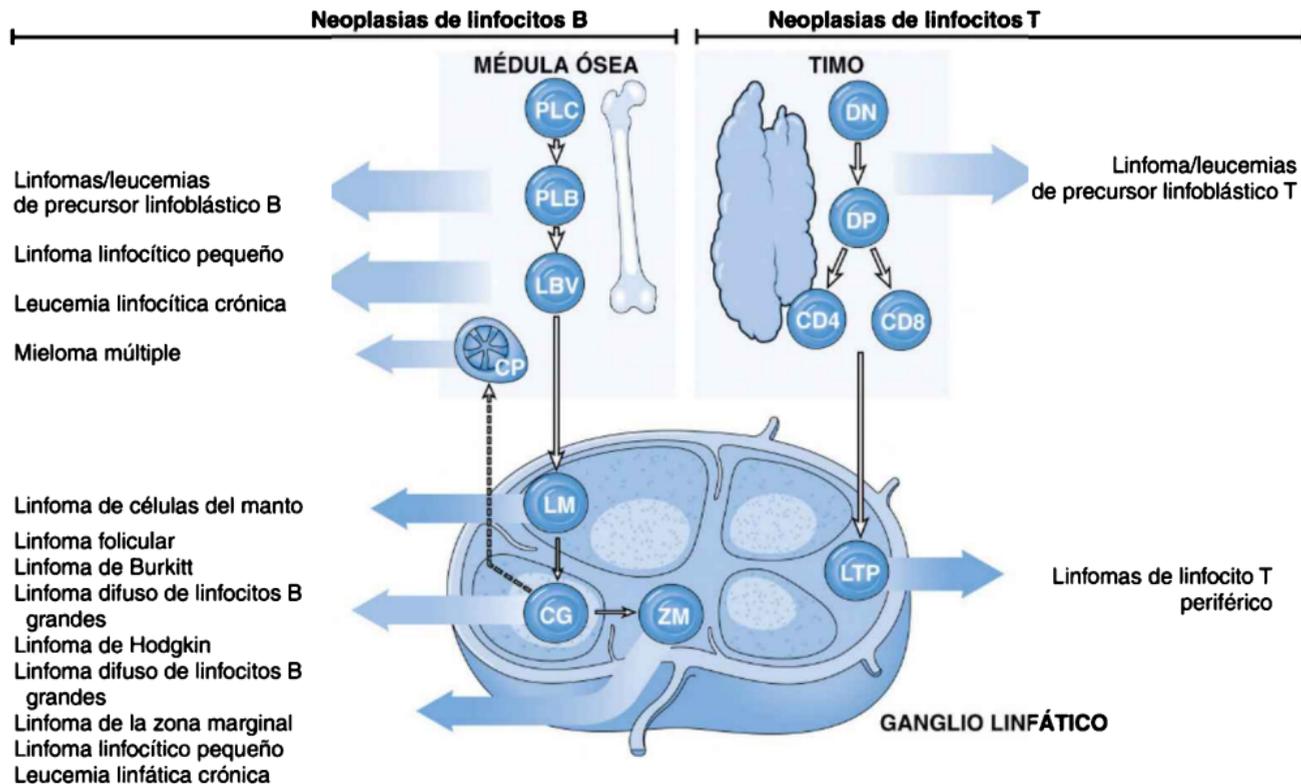


Figura 13-3 Origen de las neoplasias linfoides. Se muestran los estadios de diferenciación de los linfocitos B y T de los cuales surgen los tumores linfoides específicos. CG, linfocito B del centro germinal; CP, célula plasmática; DN, CD4/CD8 prolinfocito T doble negativo; DP, CD4/CD8 prelinfocito T doble positivo; LBV, linfocito B virgen; LM, linfocito B del manto; LTP, linfocito T periférico; PLB, prelinfoblasto B; PLC, precursor linfocítico común; ZM, linfocito B de la zona marginal.

TABLA 13-3 Resumen de los principales tipos de leucemias linfoides y linfomas no hodgkinianos

Diagnóstico	Célula de origen	Genotipo	Características clínicas principales
Neoplasias de linfocitos B y T inmaduros			
LLA de linfocitos B*	Precursor de linfocito B de médula ósea	Diversas translocaciones cromosómicas; t(12;21) relacionada con <i>RUNX1</i> y <i>ETV6</i> presente en el 25%	Predominantemente en niños; síntomas relacionados con la sustitución medular y la pancitopenia; agresiva
LLA de linfocitos T	Precursor de linfocito T (a menudo de origen tímico)	Diversas translocaciones cromosómicas, mutaciones de <i>NOTCH1</i> (50-70%)	Predominantemente en hombres adolescentes; masas tímicas y afectación variable de la médula ósea; agresiva
Neoplasias de linfocitos B maduros			
Linfoma de Burkitt*	Linfocito B del centro germinal	Translocaciones que afectan a los <i>loci MYC</i> y de Ig, normalmente t(8;14); asociado a una subpoblación de VEB	Adolescentes o adultos jóvenes con masas extraganglionares; infrecuentemente se presenta como «leucemia»; agresivo
Linfoma difuso de linfocitos B grandes†	Linfocito B del centro germinal o del poscentro germinal	Diversos reordenamientos cromosómicos, más a menudo de <i>BCL6</i> (30%), <i>BCL2</i> (10%) o <i>MYC</i> (5%)	Todas las edades, pero más frecuente en adultos mayores; a menudo aparece como masa de crecimiento rápido; el 30% extraganglionares; agresivo
Linfoma extraganglionar de la zona marginal	Linfocito B de memoria	t(11;18), t(1;14) y t(14;18), que crean los genes de fusión <i>MALT1-IAP2</i> , <i>BCL10-IgH</i> y <i>MALT1-IgH</i> , respectivamente	Surge en localizaciones extraganglionares en adultos con enfermedades inflamatorias crónicas; puede permanecer localizado; indolente
Linfoma folicular†	Linfocito B del centro germinal	t(14;18), que crea el gen de fusión <i>BCL2-IgH</i>	Adultos mayores con linfadenopatías generalizadas y afectación medular; indolente
Tricoleucemia	Linfocito B de memoria	Mutaciones activadoras de <i>BRAF</i>	Hombres adultos mayores con pancitopenia y esplenomegalia; indolente
Linfoma de las células del manto	Linfocito B nativo	t(11;14), que crea el gen de fusión <i>Ciclina D1-IgH</i>	Hombres adultos mayores con enfermedad diseminada; agresivo
Mieloma múltiple/plasmocitoma solitario†	Células plasmáticas alojadas en el poscentro germinal en la médula ósea	Diversos reordenamientos que afectan al <i>IgH</i> ; deleciones 13q	Mieloma: adultos mayores con lesiones óseas líticas, fracturas patológicas, hipercalcemia e insuficiencia renal; moderadamente agresivo Plasmocitoma: masa aislada de células plasmáticas en hueso o partes blandas; indolente
Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfática crónica	Linfocito B nativo o linfocito B de memoria	Trisomía 12, deleciones 11q, 13q y 17p	Adultos mayores con enfermedad en médula ósea, ganglio linfático, bazo e hígado; hemólisis autoinmunitaria y trombocitopenia en una minoría; indolente

Neoplasias de linfocitos T o citolíticos naturales maduros

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Linfocito T cooperador	Provirus HTLV-1 presente en las células tumorales	Adultos con lesiones cutáneas, afectación medular e hipercalcemia; principalmente en Japón, África occidental y Caribe; agresiva
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar	Linfocito T cooperador o citotóxico	Sin anomalía cromosómica específica	Principalmente, adultos mayores; normalmente se presenta con linfadenopatía; agresivo
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T citotóxico	Reordenamientos de <i>ALK</i> (cinasa del linfoma anaplásico de células grandes)	Niños y adultos jóvenes, normalmente con enfermedad en ganglios linfáticos y partes blandas; agresivo
Linfoma de linfocitos T/citolíticos naturales extraganglionar	Linfocitos citolíticos naturales (frecuente) o linfocito T citotóxico (raro)	Asociado al VEB; sin anomalía cromosómica específica	Adultos con masas extraganglionares destructivas, principalmente senos nasales; agresivo
Micosis fungoides/síndrome de Sézary	Linfocito T cooperador	Sin anomalía cromosómica específica	Adultos con parches, placas o nódulos cutáneos o eritema generalizado; indolente
Leucemia linfocítica de gránulos grandes	Dos tipos: linfocito T citotóxico y linfocito citolíticos naturales	Mutaciones puntuales de <i>STAT3</i>	Adultos con esplenomegalia, neutropenia y anemia, acompañada en ocasiones por enfermedad autoinmunitaria

*Tumores más frecuentes en niños.

†Tumores más frecuentes en adultos.

Morfología (p. 592). En las presentaciones leucémicas, la médula es hiperplásica y está llena de linfoblastos que muestran una elevada actividad mitótica; las células tumorales tienen escaso citoplasma basófilo con núcleos ligeramente mayores que los linfocitos pequeños y muestran una cromatina punteada fina y nucléolos poco llamativos; la membrana nuclear suele ser irregular. Los linfoblastos pre-B y pre-T tienen la misma forma.

Inmunofenotipo (p. 592). La desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), una ADN polimerasa que se expresa solo en los linfoblastos pre-B y pre-T, está presente en > 95% de los casos.

- Las células pre-B de la LLA están detenidas en estadios previos a la expresión en la superficie de Ig; la mayoría de los linfoblastos expresan el antígeno de linfocito B CD19 y el factor de transcripción PAX5, así como CD10.
- Las células pre-T de la LLA están detenidas en estadios de maduración intratímicos tempranos; los linfoblastos expresan a menudo CD1, CD2, CD5 y CD7.

Características clínicas (p. 592). Se diagnostican aproximadamente 2.500 casos nuevos de LLA al año en EE. UU. La incidencia máxima de LLA B se da a los 3 años y la de LLA T en la adolescencia; las LLA B y T presentan una menor incidencia en los adultos. Las características clínicas de las LLA radican en la acumulación de blastos neoplásicos en la médula:

- *Inicio brusco tormentoso* de los síntomas en días a semanas.
- *Síntomas relacionados con depresión de la función medular* (p. ej., astenia debida a la anemia; fiebre debida a las infecciones en el contexto de la neutropenia; hemorragias debidas a la trombocitopenia).
- *Dolor óseo espontáneo y a la presión*, debido a la expansión medular y la infiltración del subperiostio por los blastos.
- *Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia y aumento de tamaño testicular* debido a la infiltración neoplásica; la LLA pre-T con afectación tímica puede comprimir los vasos y las vías respiratorias y también es frecuente en la LLA.
- *Manifestaciones del sistema nervioso central* (p. ej., cefalea, vómitos y parálisis nerviosas) debido a la diseminación meníngea.

Pronóstico (p. 592). Con una quimioterapia intensiva, el 95% de los niños con LLA consiguen la remisión completa y el 75-85% se cura; sin embargo, la LLA es la principal causa de muerte por cáncer en niños. Alrededor del 35-40% de los adultos se cura.

- Las características que conllevan un peor pronóstico son:
 - Edad < 2 años (en gran parte debido a translocaciones que afectan al gen *MLL*).
 - Edad > 10 años.
 - Cifra de blastos periféricos > 100.000/ μ l.
 - Presencia de t(9;22) (cromosoma Filadelfia; v. más adelante).
- Las características con mejor pronóstico son la hiperploidía, la trisomía de los cromosomas 4, 7 y 10 y una translocación t(12;21).

Neoplasias de los linfocitos B periféricos (p. 593)

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño (p. 593)

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico pequeño (LLP) son indistinguibles desde los puntos de vista morfológico, fenotípico y genotípico, y difieren solo en el grado de linfocitosis en la sangre periférica.

Patogenia (p. 593). Las translocaciones cromosómicas son raras en la LLC/LLP. Las observaciones más frecuentes son la trisomía 12q así

como deleciones de 13q12-14 (relacionadas con la pérdida de dos micro-ARN), 11q o 17p; las mutaciones con ganancia de función en el receptor NOTCH1 están presentes en el 10-18% de las LLC. Los genes de la Ig de varios LLC/LLP están hipermutados somáticamente, lo que indica que la célula de origen puede ser un linfocito B de memoria poscentro germinal. Las LLC y los LLP sin esa hipermutación en la Ig pueden derivar de linfocitos B indiferenciados y tienden a ser más agresivos. El crecimiento tumoral se confina sustancialmente a los centros de proliferación en los que las células tumorales reciben señales críticas del microentorno circundante (p. ej., por ligamiento del receptor antigénico de los linfocitos B [Ig de membrana]). Los factores que inducen producción de factor de transcripción NF- κ B favorecen la proliferación y supervivencia de las células neoplásicas. La señalización por receptores de linfocitos B es transducida por cinasas intracelulares, como la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Los inhibidores de esta se muestran prometedores en el ámbito clínico de la enfermedad.

Morfología (p. 594). La arquitectura del ganglio linfático está borrada de forma difusa por linfocitos pequeños con núcleos redondos a ligeramente irregulares; se mezclan con un número variable de células grandes en división (*prolinfocitos*). Las células en mitosis se agrupan a menudo en agregados laxos (*centros de proliferación*) que son patognomónicos de la LLC y la LLP. En la LLC, las extensiones periféricas contienen un número aumentado de linfocitos pequeños, algunos rotos, que producen las también conocidas como *células de frotis*. Es frecuente la afectación de la médula, del bazo y del hígado.

Inmunofenotipo (p. 594). Las células de la LLC/LLP expresan marcadores de los linfocitos B (CD19 y CD20), así como CD5, que solo se encuentra en un subgrupo pequeño de linfocitos B normales. Es típica la expresión superficial de cantidades bajas de Ig (habitualmente IgM).

Características clínicas (p. 594). La LLC (definida como una cifra absoluta de linfocitos > 4.000 células/ μ l) es la leucemia del adulto más frecuente en el mundo occidental; surgen 15.000 casos nuevos al año en EE. UU. con una mediana de edad de 60 años y un predominio masculino de 2:1. Una minoría de los casos no tiene linfocitosis y son clasificados como LLP (4% de los LNH). Las manifestaciones características son:

- Síntomas inespecíficos (p. ej., astenia, pérdida de peso y anorexia).
- Linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia (50-60% de los pacientes).
- Linfocitosis en LLC, hasta 200.000/ μ l.
- Alteraciones inmunitarias, como la hipogammaglobulinemia (frecuente, que da lugar a una mayor propensión a las infecciones bacterianas) y autoanticuerpos frente a eritrocitos o plaquetas (10-15%).

El pronóstico es sumamente variable, dependiendo sobre todo del estadio clínico. La mediana de supervivencia es de 4-6 años, pero los pacientes con mínima carga tumoral sobreviven a menudo > 10 años. Los peores resultados se asocian a:

- Deleciones de 11q o 17p.
- Ausencia de hipermutación somática.
- Expresión de ZAP-70, una proteína que aumenta la actividad transmisora de señales del receptor de Ig.

La *transformación* de LLC o LLP en un tipo histológico más maligno es un acontecimiento frecuente y ominoso; la mayoría de los pacientes sobreviven menos de 1 año. Se observan dos formas:

- La *transformación prolinfocítica* (15-30%) viene precedida de un empeoramiento de las citopenias, un aumento de la esplenomegalia y un número alto de *prolinfocitos* en la circulación.

- La *transformación en un linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL; síndrome de Richter)* ocurre en el 5-10% de los pacientes y debuta como una masa de crecimiento rápido dentro de un ganglio linfático o del bazo.

Linfoma folicular (p. 594)

El linfoma folicular es la forma más frecuente de LNH en EE. UU. (15.000-20.000 casos al año). Surge de las células del centro germinal y se asocia fuertemente a translocaciones que afectan a *BCL2*.

Patogenia (p. 595). Una translocación característica (14;18) yuxtapone el *locus IgH* en el cromosoma 14 y el *locus BCL2* en el cromosoma 18, lo que conduce a la mayor expresión de la proteína *BCL2*; *BCL2* impide la apoptosis y promueve la supervivencia de la célula tumoral. Las mutaciones en el gen *MLL2* (que codifica una histona metiltransferasa que regula la expresión génica) afectan a alrededor del 90% de los casos.

Morfología (p. 595). En los ganglios linfáticos, las proliferaciones foliculares (nodulares) y difusas están compuestas de dos tipos principales de células: *centrocitos*, células pequeñas con contornos nucleares hendidos y escaso citoplasma, y *centroblastos*, células de mayor tamaño con cromatina nuclear abierta, varios nucléolos y cantidades moderadas de citoplasma. Predominan los centrocitos en la mayoría de los tumores. Es frecuente la afectación del bazo, del hígado y de la médula; la sangre periférica se afecta en el 10% de los pacientes.

Inmunofenotipo (p. 595). Las células neoplásicas se parecen a linfocitos B normales del centro folicular (CD19+, CD20+, CD10+, *BCL6*+ e Ig+ de superficie). Más del 90% de las células tumorales expresan también la proteína *BCL2* (los linfocitos B del centro folicular normales no expresan *BCL2*).

Características clínicas (p. 595). El linfoma folicular debuta de forma característica en forma de una linfadenopatía generalizada e indolora en adultos de mediana edad. No es curable, pero suele seguir una evolución ondulante poco activa con una mediana de supervivencia de 7 a 9 años. La transformación histológica en un DLBCL ocurre en el 30-50% de los casos; después de la transformación, la mediana de supervivencia es menor de 1 año.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes (p. 596)

El DLBCL es la forma más frecuente de LNH, con 25.000 casos nuevos al año en EE. UU.

Patogenia (p. 596). El DLBCL es un grupo heterogéneo de linfomas. Sin embargo, son relativamente frecuentes dos reordenamientos cromosómicos:

- El 30% tienen *translocaciones que afectan al locus BCL6* lo que apunta a una consecuencia inadvertida de la hipermutación somática. *BCL6* codifica un factor de transcripción que regula el desarrollo y crecimiento de los linfocitos B del centro germinal; su mayor expresión mantiene a las células en un estado relativamente indiferenciado y proliferativo. Las mutaciones somáticas en el promotor de *BCL6* también pueden conducir a una expresión aberrante de *BCL6*.
- Entre el 10 y el 20% tienen una translocación *t(14;18)*, que provoca una mayor expresión del gen antiapoptótico *BCL2*, y pueden surgir de la transformación de linfomas foliculares que no se habían detectado antes. Los tumores con reordenamientos de *BCL2* también carecen habitualmente de reordenamientos de *BCL6*, lo que indica que constituyen clases moleculares distintas de DLBCL.
- Las mutaciones en las histona acetiltransferasas (que alteran la expresión génica modificando la estructura de la cromatina) son frecuentes en el

LDLBG y en torno al 5% de esos tumores se asocian a translocaciones en *MYC* (generalmente con curso más agresivo).

Morfología (p. 596). Las características frecuentes son un tamaño celular relativamente grande (4-5 veces el diámetro de los linfocitos pequeños) y un patrón de crecimiento difuso que oblitera la arquitectura subyacente. La forma nuclear es variable y de aspecto vesicular, con dos o tres nucléolos; el citoplasma es moderadamente abundante y puede ser pálido o basófilo.

Inmunofenotipo (p. 596). Estos tumores de linfocitos B maduros expresan los marcadores pan B CD19 y CD20, con expresión variable de marcadores de linfocito B de centro germinal (p. ej., CD10 y BCL6); la mayoría tienen Ig de superficie.

Los subtipos especiales asociados con virus del herpes oncógenos (p. 596) son:

- El *linfoma difuso de linfocitos B grandes asociado a inmunodeficiencia* aparece en el contexto de una inmunodeficiencia grave de linfocitos T (p. ej., VIH y trasplante de médula ósea). Las células neoplásicas a menudo tienen una infección latente por el VEB, que desempeña un papel patogénico fundamental. La restauración de la inmunidad de linfocitos T puede remitir las proliferaciones.
- Los *linfomas primarios de los derrames* cursan como derrames pleurales o ascíticos primarios, sobre todo en la infección por el VIH avanzada o en ancianos. Las células tumorales son anaplásicas y carecen de marcadores de linfocitos T o B, pero tienen reordenamientos clonales de la cadena pesada de Ig. Las células tumorales están infectadas por el virus del herpes humano del sarcoma de Kaposi (VHSK)/VHH-8, que desempeña una función causal.

Características clínicas (p. 597). El LDLBG es más frecuente en adultos mayores (mediana de edad, 60 años) en forma de masa sintomática de crecimiento rápido en una sola localización ganglionar o extraganglionar (p. ej., tubo digestivo, piel, hueso o encéfalo). Es posible la afectación del hígado, del bazo y de la médula, aunque habitualmente es más tardía en su evolución.

Los LDLBG son tumores malignos y rápidamente mortales si no se tratan. Con quimioterapia intensiva se consigue la remisión completa en el 60 al 80% de los pacientes y se curan del 40 al 50%; la inmunoterapia anti-CD20 mejora las respuestas iniciales y los resultados globales. Los pacientes con enfermedad limitada evolucionan mejor que aquellos con una enfermedad generalizada o una gran masa tumoral voluminosa.

Linfoma de Burkitt (p. 597)

El linfoma de Burkitt (LB) aparece en tres contextos diferentes; aunque tienen el mismo aspecto histológico, poseen diferentes características clínicas, genotípicas y virológicas:

- LB africano (endémico).
- LB esporádico (no endémico).
- Un subgrupo de linfomas malignos que aparecen en pacientes infectados por el VIH.

Patogenia (p. 597). El LB se asocia a translocaciones del gen *c-MYC* (cromosoma 8); la pareja es habitualmente el *locus* IgH (t[8;14]), pero pueden ser *loci* de cadena ligera (L) Ig κ (t[2;8]) o λ (t[8;22]). El resultado es un *c-MYC* colocado junto con el promotor de Ig y elementos promotores que aumentan la expresión de *c-MYC*. También son frecuentes mutaciones inactivadoras de p53.

Casi todos los tumores africanos (endémicos) tienen una infección latente por el VEB; el VEB también está presente en el 25% de los tumores asociados al VIH y en el 15-20% de los casos esporádicos. El análisis molecular muestra que la configuración del ADN vírico es idéntica en todas las

células tumorales dentro de un caso dado, lo que indica que la infección precede a la transformación celular.

Morfología (p. 597). Los tejidos afectados son borrados de forma difusa por células tumorales de tamaño intermedio con núcleos redondos u ovals, una cromatina densa, varios nucléolos y un citoplasma moderado. Son típicos un índice mitótico alto y numerosas células apoptóticas; las células apoptóticas ingeridas por macrófagos dispersos con abundante citoplasma transparente dan lugar a un aspecto característico en «cielo estrellado».

Inmunofenotipo (p. 597). Los tumores se componen de linfocitos B relativamente maduros que expresan IgM de superficie, CD19, CD20, CD10 y BCL6, compatible con un origen en linfocitos B de centro germinal; raramente se expresa BCL2.

Características clínicas (p. 598). El LB endémico y el esporádico aparecen sobre todo en niños o adultos jóvenes; en EE. UU., el LB es responsable del 30% de los LNH infantiles. La mayoría de los tumores surgen en localizaciones extraganglionares en forma de masas de crecimiento rápido; el LB endémico a menudo se presenta en la mandíbula (con una predilección por los riñones, los ovarios y las suprarrenales), mientras que el LB esporádico aparece más a menudo como una masa ileocecal o peritoneal. Es infrecuente la afectación medular y sanguínea periférica.

El LB es muy agresivo, pero responde bien a la quimioterapia intensiva; la mayoría de los niños y adultos jóvenes pueden curarse, mientras que el pronóstico en los adultos mayores es más reservado.

Neoplasias de células plasmáticas y trastornos relacionados (p. 598)

Las *neoplasias de células plasmáticas* y los *trastornos relacionados* son neoplasias de linfocitos B bien diferenciados. Representan la expansión de un solo clon de células plasmáticas secretoras de Ig, con las elevaciones séricas resultantes de una sola Ig homogénea o de sus fragmentos. Estos tumores causan el 15% de las muertes debidas a neoplasias linfoides; se producen 15.000 casos de mieloma múltiple (la forma más frecuente y mortal) al año en EE. UU.

A la Ig monoclonal identificada en la sangre se llama *componente M*. En muchos casos, las células neoplásicas secretan un exceso de cadenas ligeras (L) o pesadas (H) libres; en ocasiones solo se producen cadenas L o H. Debido a su pequeño tamaño, las cadenas L libres se excretan por la orina, lo que se llama *proteinuria de Bence Jones*. Los términos para describir la Ig anómala son los de *gammapatía monoclonal*, *disproteinemia* y *paraproteinemia*.

Hay varias entidades clínico-patológicas diferentes asociadas a las gammapatías monoclonales:

- El *mieloma múltiple* es la principal neoplasia de células plasmáticas y suele cursar con masas esqueléticas multifocales. Variantes del mismo son el *mieloma solitario* y el *mieloma quiescente*.
- La *macroglobulinemia de Waldenström* es un síndrome en el que altas concentraciones de IgM causan hiperviscosidad sanguínea.
- La *enfermedad de cadenas H* (con secreción de fragmentos de cadenas H libres) es una gammapatía monoclonal infrecuente asociada, por ejemplo, a linfoma linfoplasmocítico o linfomas de zonas marginales del intestino delgado en poblaciones malnutridas (el llamado *linfoma mediterráneo*).
- La *amiloidosis asociada a inmunocitos* se relaciona con proliferaciones de células plasmáticas monoclonales que secretan cadenas L. Algunos pacientes padecen mieloma múltiple y otros solo presentan una población menor de células plasmáticas clonales.
- *Gammapatía monoclonal de significado incierto* (GMSI) es el término aplicado a pacientes asintomáticos con picos M en la electroforesis de proteínas.

Mieloma múltiple (p. 599)

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas con una incidencia máxima entre los 65 y los 70 años; se caracteriza por lesiones óseas destructivas multifocales.

Patogenia (p. 599)

- Los genes de Ig muestran hipermutación somática, lo que indica que la célula de origen es un linfocito B del centro germinal que ha migrado a la médula y se ha diferenciado en una célula plasmática.
- La proliferación y la supervivencia dependen de citocinas de la célula tumoral y de la estromal, en particular de la IL-6.
- Los factores producidos por las células tumorales (p. ej., MIP1 α , que induce la producción por la célula estromal de RANKL [activador del receptor del ligando de NF- κ B]), llevan a la activación del osteoclasto y a la inactivación del osteoblasto; el resultado neto es la resorción ósea con hipercalcemia y fracturas patológicas.
- Son frecuentes las translocaciones del gen de la cadena H de la Ig; las parejas de la translocación son el gen del receptor de FGFR3 y los genes reguladores del ciclo celular ciclina D1 y ciclina D3. Las deleciones del cromosoma 17p (que afectan al TP53) y los reordenamientos del MYC se asocian a una evolución peor y más agresiva.

Morfología (p. 599)

- La afectación ósea de los tumores destructivos de células plasmáticas (plasmocitomas) es más frecuente en la columna vertebral, las costillas, el cráneo, la pelvis y el fémur. Las lesiones craneales tienen un aspecto en sacabocados muy bien definido; también puede observarse una osteoporosis generalizada.
- Lejos de revelar masas patentes, la médula ósea muestra cifras aumentadas de células plasmáticas (> 30% de todas las células), a menudo con características anómalas. Las células pueden infiltrar de forma difusa o aparecer en forma de «láminas» que sustituyen completamente a los elementos normales.
- En las extensiones periféricas, los altos niveles de proteína M causan que los eritrocitos se pegan entre sí en disposiciones lineales, lo que se llama *formación de pilas de monedas (rouleaux)*.
- La proteinuria de Bence Jones provoca el *riñón del mieloma* (v. capítulo 20).

Inmunofenotipo (p. 600). Los tumores de células plasmáticas son positivos para la molécula de adhesión CD138 (sindecano 1) y con frecuencia expresan CD56.

Características clínicas (p. 600). Las características clínicas nacen de la infiltración orgánica (en particular los huesos) por las células plasmáticas neoplásicas, la excesiva producción de Ig (a menudo con propiedades fisicoquímicas anómalas) y la supresión de la inmunidad humoral normal.

- *La infiltración ósea, el dolor óseo y las fracturas patológicas se deben a la reabsorción ósea.* La hipercalcemia secundaria contribuye a la afectación renal y a la poliuria, y puede causar manifestaciones neurológicas como la confusión, la debilidad, el letargo y el estreñimiento.
- *Las infecciones bacterianas recurrentes* se deben a la menor producción de inmunoglobulinas normales.
- *El síndrome por hiperviscosidad* (v. exposición posterior).
- *La insuficiencia renal* (hasta el 50% de los pacientes) es multifactorial; es notable que las cadenas L sean tóxicas para las células epiteliales tubulares.
- Ciertas cadenas L tienden a causar *amiloidosis* del tipo cadena ligera amiloide (AL; v. capítulo 6).

En el 99% de los pacientes, la electroforesis revela un aumento en la sangre de Ig monoclonal (proteína M) y/o proteinuria de Bence Jones. La IgG (55%) y la IgA (25%) son las proteínas M más frecuentes. En el 20%

de los pacientes, la proteinuria de Bence Jones es un hallazgo aislado y el 1% de los mielomas no son secretores.

El pronóstico es variable pero generalmente malo con una mediana de supervivencia de 4 a 6 años. Si no se trata, los pacientes con múltiples lesiones óseas sobreviven solo de 6 a 12 meses. Las translocaciones de la ciclina D1 se asocian a un mejor comportamiento; las deleciones de 13q o 17q, o t(4;14) conllevan un curso más agresivo. La quimioterapia induce la remisión en el 50 al 70% y los inhibidores del proteosoma se están mostrando eficaces contra las células del mieloma; la talidomida es eficaz por medio del bloqueo de las interacciones entre el tumor y el estroma y por la inhibición de la angiogenia. La infección y la insuficiencia renal son las dos causas más frecuentes de muerte.

- Los **mielomas solitarios (plasmocitomas)** (p. 601) representan el 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas. Se producen elevaciones moderadas de las proteínas M séricas o urinarias en una minoría. Las lesiones óseas solitarias progresan casi inevitablemente a mieloma múltiple, pero pueden tardar de 10 a 20 años en hacerlo. Las lesiones extraóseas a menudo se localizan en el pulmón, los senos nasales o la oronasofaringe; raramente se diseminan y pueden curarse mediante una resección local.
- El **mieloma quiescente** (p. 601) es un término medio entre el mieloma múltiple y la GMSI. Las células plasmáticas constituyen entre el 10 y el 30% de la celularidad medular y la concentración sérica de proteína M es > 3 g/dl, aunque los pacientes son asintomáticos. Casi el 75% evolucionan a mieloma en 15 años.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (p. 601)

La **GMSI** es la discrasia de células plasmáticas más frecuente. Por definición, los pacientes son asintomáticos; sin embargo, se detectan proteínas M séricas (< 3 g/dl) en el 3% de las personas > 50 años y en el 5% de las > 70 años. La mayoría de los pacientes siguen una evolución clínica completamente benigna; sin embargo, un 1% anual progresa a una gammapatía monoclonal sintomática, habitualmente un mieloma múltiple.

Linfoma linfoplasmocítico (p. 601)

El linfoma linfoplasmocítico es una neoplasia de linfocitos B, de comienzo típico entre los 50 y los 70 años de edad, que secretan de forma característica IgM, a menudo en cantidades suficientes para causar una *síndrome de hiperviscosidad* conocido como *macroglobulinemia de Waldenström*. Al contrario que el mieloma múltiple, la síntesis de cadenas H y L está equilibrada, de modo que son raras las complicaciones derivadas del exceso de cadenas L (p. ej., amiloidosis o insuficiencia renal). Tampoco se observa destrucción ósea.

Patogenia (p. 601). Casi todos los casos se asocian a mutaciones en *MYD88*, que codifica una proteína adaptadora implicada en la señalización a través de las vías de los receptores NF- κ B y de linfocitos B.

Morfología (p. 601). Se observan infiltrados medulares difusos de linfocitos neoplásicos, células plasmáticas y linfocitos plasmocitoides, entremezclados con mastocitos reactivos. Con la diseminación de la enfermedad pueden aparecer infiltrados polimorfos análogos en los ganglios linfáticos, en el bazo o en el hígado.

Inmunofenotipo (p. 602). Las células linfoides expresan CD20 e Ig de membrana, y las plasmáticas secretan la misma Ig observada en las células linfáticas.

Características clínicas (p. 602). Los pacientes presentan debilidad, astenia y pérdida de peso; la mitad tendrán linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia.

- La infiltración medular causa anemia; esta puede exacerbarla una hemólisis autoinmunitaria debida a crioaglutininas del tipo IgM (10% de los pacientes).

- La secreción de IgM da lugar con frecuencia a un *síndrome de hiperviscosidad*:
 - El *deterioro visual* se debe a la congestión venosa; hay una *tortuosidad* y distensión llamativas de las venas de la retina, a menudo con hemorragias y exudados.
 - Los *problemas neurológicos* como las cefaleas, el mareo, la sordera y el estupor son atribuibles al flujo lento de la sangre y a la viscosidad.
 - La *hemorragia* se relaciona con la formación de complejos que contienen macroglobulinas y factores de la coagulación, así como con la interferencia con la función plaquetaria.
 - La *crioglobulinemia* refleja la precipitación de las macroglobulinas a bajas temperaturas; los síntomas son el fenómeno de Raynaud y la urticaria por frío.

El linfoma linfoplasmocítico es una enfermedad progresiva e incurable con una mediana de supervivencia de 4 años. Los síntomas relacionados con IgM (p. ej., hiperviscosidad y hemólisis) pueden tratarse con plasmaféresis.

Linfoma de las células del manto (p. 602)

El linfoma de las células del manto supone alrededor del 2,5% de los LNH en EE. UU. y el 7-9% de los LNH en Europa.

Patogenia (p. 602). Una translocación t(11;14) característica, detectada en más del 70% de los casos, da lugar a la yuxtaposición de la ciclina D1 y los *loci* IgH, y produce la sobreexpresión de ciclina D1, lo que promueve la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S.

Morfología (p. 602). Las células tumorales se parecen mucho a los linfocitos B normales de la zona del manto que rodean los centros germinales; son linfocitos pequeños con núcleos irregulares y hendidos, cromatina nuclear condensada, nucléolos poco llamativos y citoplasma escaso. La expansión de estas células en los ganglios puede producir un aspecto nodular o borrar la arquitectura normal.

Inmunofenotipo (p. 603). Es característico que las células tumorales *sobreexpresen ciclina D1*; la mayoría también expresan CD19, CD20, CD5 y una moderada cantidad de Ig de superficie. Los genes de IgH carecen de hipermutación somática, en coherencia con su origen en linfocitos B indiferenciados.

Características clínicas (p. 603). Los hombres se afectan más que las mujeres y suele comenzar entre los 40 y los 60 años de edad. Los pacientes tienen una linfadenopatía generalizada y hay afectación de la sangre periférica en el 20 al 40% de los pacientes. La enfermedad extraganglionar es relativamente frecuente; la afectación medular y esplénica (50% de los pacientes) no es inusual y con frecuencia hay afectación multifocal mucosa del intestino delgado y del colon (*poliposis linfomatoide*). El pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia de 3 a 4 años; los pacientes sucumben a las complicaciones de la disfunción orgánica debida a la infiltración tumoral.

Linfomas de la zona marginal (p. 603)

Los linfomas de la zona marginal son un grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B que surgen en los ganglios linfáticos, el bazo o los tejidos extraganglionares. Debido a que la mucosa es una localización extraganglionar típica, también se les llama *tumores linfoides asociados a la mucosa (MALTomas)*. Aunque las células tienen diferentes estadios de diferenciación linfoide B, *la población predominante se parece a un linfocito B de zona marginal normal*; hay signos de hipermutación somática de Ig, lo que indica un origen en linfocitos B memoria.

Las características más excepcionales de los linfomas extraganglionares de la zona marginal son:

- Tendencia a aparecer en lugares de *reacciones inmunitarias o inflamatorias crónicas* (p. ej., glándulas salivales en la enfermedad de Sjögren, tiroides en la tiroiditis de Hashimoto, estómago en la infección por *H. pylori*).
- Los linfomas permanecen localizados en sus lugares de origen durante períodos largos y se propagan por vía sistémica solo de forma tardía en su evolución.
- Los tumores pueden remitir si se erradica el estímulo incitante (p. ej., *Helicobacter*).

Estas características indican que los linfomas de la zona marginal son un espectro continuo entre la hiperplasia reactiva y el linfoma pleno. Tras una respuesta inmunitaria policlonal reactiva aparece una neoplasia monoclonal de linfocitos B, probablemente debida a cambios genéticos adquiridos; el crecimiento celular aún depende, sin embargo, de factores locales (p. ej., factores producidos por linfocitos T cooperadores reactivos) para el crecimiento y la supervivencia. Con aberraciones genéticas adicionales, la neoplasia se hace independiente; las translocaciones (11;18), (1;14) o (11;14) son relativamente específicas y provocan un aumento de BCL10 o MALT1, proteínas que activan la vía del NF- κ B y promueven el crecimiento celular y la supervivencia de los linfocitos B. Con una evolución clonal adicional puede haber una diseminación a distancia y una transformación en un LDLBG.

Tricoleucemia (p. 604)

La tricoleucemia constituye alrededor del 2% de todas las leucemias; afecta de forma predominante a hombres blancos de mediana edad (relación hombre:mujer de 5:1).

Patogenia (p. 604). Más del 90% de los casos se asocian a mutaciones puntuales activadoras en la serina/treonina cinasa BRAF.

Morfología (p. 604). El nombre deriva de las proyecciones finas en forma de pelos en las células tumorales; las extensiones habituales de la sangre revelan de forma variable núcleos formados y cantidades moderadas de citoplasma azul pálido con extensiones en forma de hilo o ampolla. Como las células tumorales están atrapadas en la MEC, con frecuencia no se recuperan en los aspirados (lo que da lugar a lo que se llama un *aspirado seco*) y solo pueden visualizarse en biopsias medulares. La pulpa roja esplénica está habitualmente muy infiltrada, lo que conduce a una obliteración de la pulpa blanca y a un aspecto macroscópico fornido de la roja.

Inmunofenotipo (p. 604). Las células expresan habitualmente marcadores pan B (CD19 y 20), Ig de superficie, CD11c, CD25 y CD103. La mayoría de los tumores tienen genes de Ig hipermutados, lo que indica su origen en los linfocitos B memoria después de haber pasado por el centro germinal.

Características clínicas (p. 604). Las características clínicas se deben a la infiltración medular, hepática o esplénica. La *esplenomegalia*, a menudo masiva, es la observación física anómala más frecuente y a veces la única. La *hepatomegalia* es menos frecuente y no tan acentuada; la linfadenopatía es rara. Hay *pancitopenia*, debida a la infiltración medular y al secuestro esplénico, en más del 50% de los casos. Las *infecciones* son la manifestación de presentación en un tercio de los pacientes. La monocitopenia puede contribuir a la elevada incidencia de infecciones por micobacterias atípicas. Se trata de una enfermedad indolente con buen pronóstico. Es muy sensible a ciertos antineoplásicos, que suelen conseguir remisiones prolongadas; los inhibidores de BRAF son eficaces para tumores resistentes a abordajes convencionales.

Neoplasias de los linfocitos T periféricos y los linfocitos citolíticos naturales (p. 604)

Las neoplasias de linfocitos T periféricos y linfocitos citolíticos naturales son un grupo heterogéneo de linfomas que presenta un fenotipo que se parece al de los linfocitos T o citolíticos maduros normales. Los tumores de linfocitos T periféricos suponen el 5-10% de los LNH en EE. UU. y Europa,

mientras que los de linfocitos citolíticos naturales son raros. Ambos tipos son más frecuentes en Asia.

Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar (p. 604)

Existe una categoría «cajón de sastre» de tumores que no se ajustan a ningún otro criterio de la OMS a la que pertenecen en gran medida los linfomas de linfocitos T periféricos, sin especificar. Ninguna característica morfológica es patognomónica, pero son características ciertas observaciones:

- Las células tumorales borran de forma difusa los ganglios linfáticos y suelen estar compuestas por una mezcla pleomorfa de linfocitos T malignos de tamaño variable.
- Son frecuentes los infiltrados por células reactivas (p. ej., eosinófilos y macrófagos), y la intensa angiogenia.
- Por definición, todos ellos tienen un fenotipo de linfocito T maduro; expresan marcadores pan T (p. ej., CD2, CD3, CD5) y tienen reordenamientos clonales del receptor del linfocito T.

La mayoría de los pacientes tienen una linfadenopatía generalizada, a veces con eosinofilia, prurito, fiebre y pérdida de peso. Aunque se han descrito curas, el pronóstico es peor que el de las neoplasias de linfocitos B maduras con comportamiento agresivo análogo (p. ej., DLBCL).

Linfoma anaplásico de células grandes (ALK positivo) (p. 605)

El linfoma anaplásico de células grandes es una entidad definida por reordenamientos cromosómicos que afectan al gen *ALK* en el cromosoma 2p23. Estos reordenamientos crean genes de fusión de *ALK* que codifican formas de *ALK* constitutivamente activadas (una tirosina cinasa situada en posición anterógrada de las vías de transducción de señales JAK/STAT).

Las células tumorales son grandes con núcleos reniformes, embrioides o en herradura y citoplasmas voluminosos.

Estos tumores aparecen sobre todo en niños y adultos jóvenes, afectan con frecuencia a las partes blandas y tienen un pronóstico muy bueno; las frecuencias de cura se acercan al 80%. La mayoría de los tumores expresan CD30, miembro de la familia de receptores del TNF. Los anticuerpos anti-CD30 se muestran clínicamente prometedores. En adultos mayores aparecen habitualmente tumores con un aspecto similar que carecen de reordenamientos de *ALK* y tienen un mal pronóstico, similar al del linfoma T periférico, sin especificar.

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (p. 605)

La leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto aparece en pacientes infectados por el *retrovirus de tipo 1 de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1)*; es más frecuente allí donde el HTLV-1 es endémico (sur de Japón, oeste de África y Caribe). Las células tumorales contienen un provirus HTLV-1 clonal, lo que indica su papel patogénico; el HTLV-1 codifica una proteína Tax que activa NF- κ B y así potencia el crecimiento y la supervivencia del linfocito, lo que es llamativo. Son características las células tumorales con núcleos multilobulados (en «hoja de trébol»). Entre los hallazgos clínicos están la afectación cutánea, la linfadenopatía generalizada y la hepatoesplenomegalia, la linfocitosis en sangre periférica y la hipercalcemia. Es una enfermedad rápidamente mortal, y la muerte a menudo llega antes de 1 año a pesar de una quimioterapia intensiva.

Micosis fungoide/síndrome de Sézary (p. 605)

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son diferentes manifestaciones de un tumor de linfocitos T CD4+ cooperadores que se alojan en la piel. Las células tumorales expresan de forma característica la molécula de adhesión CLA, así como los receptores de quimiocinas CC4 y CCR10; todas estas moléculas de superficie contribuyen a la localización cutánea de las células tumorales.

- La *micosis fungoide* progresa desde una *fase premicótica* inflamatoria a una *fase tumoral* a través de una *fase de placa*. Histológicamente,

la epidermis y la porción superior de la dermis están infiltradas por linfocitos T neoplásicos con núcleos *cerebriformes* (invaginaciones acentuadas de la membrana nuclear). La progresión de la enfermedad implica una diseminación extracutánea, más frecuente a los ganglios linfáticos y la médula.

- El *síndrome de Sézary* es una variante donde la afectación cutánea se manifiesta por una eritrodermia exfoliativa generalizada con una leucemia de células de *Sézary* asociada (también con núcleos cerebriformes).

Estos tumores son habitualmente indolentes, con medianas de supervivencias de 8 a 9 años; la transformación a un linfoma T agresivo puede ser un acontecimiento terminal

Leucemia linfocítica de gránulos grandes (p. 606)

La *leucemia linfocítica de gránulos grandes* es una neoplasia infrecuente predominante en adultos. El 30-40% de los casos presentan mutaciones adquiridas en el factor de transcripción STAT3, que normalmente actúa en la dirección 3' de los receptores de citocinas; el resultado es la activación de STAT3 independiente de citocinas.

- Las células tumorales son linfocitos grandes con abundante citoplasma azul que contienen gránulos azurófilos gruesos dispersos. La afectación medular es habitualmente escasa; suele haber infiltrados hepáticos y esplénicos.
- Se reconocen dos variantes: tumores de linfocitos T CD3+ y de linfocitos citolíticos naturales CD56+.
- A pesar de la escasa afectación medular, la *neutropenia* (con detención de la maduración de los elementos mieloides en la médula) y la *anemia* dominan el cuadro clínico; raramente se produce una *aplasia de eritrocitos*.
- También hay una mayor incidencia de *trastornos reumatológicos*; algunos pacientes debutan con síndrome de Felty, caracterizado por una tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia.
- El curso es variable, y depende en gran medida de la gravedad de las citopenias.

Linfoma NK/linfocitos T extraganglionar (p. 606)

El linfoma extraganglionar de linfocitos citolíticos naturales o T es raro en EE. UU. y Europa pero constituye el 3% de los LNH en Asia.

- Se presenta con mayor frecuencia como una masa nasofaríngea destructiva; localizaciones menos frecuente son la piel o los testículos. Las células tumorales infiltran los vasos pequeños, lo que conduce a una necrosis isquémica extensa.
- El aspecto histológico es variable; las células tumorales pueden contener grandes *gránulos azurófilos* que recuerdan a los de los linfocitos citolíticos naturales normales.
- Este linfoma se asocia mucho al VEB; las células tumorales contienen episomas idénticos del VEB, lo que indica su origen en una sola célula infectada por el VEB. La mayoría de los tumores expresan marcadores de linfocitos citolíticos naturales y carecen de reordenamientos del receptor del linfocito T, lo que apoya su origen en los linfocitos citolíticos naturales.
- Son neoplasias muy activas que responden bien a la radioterapia, pero son resistentes a la quimioterapia.

Linfoma de Hodgkin (p. 607)

El LH es responsable del 0,7% de todos los cánceres nuevos en EE. UU.; la edad media en el momento del diagnóstico es de 32 años. *A diferencia del LNH* (que a menudo aparece en localizaciones extraganglionares y se propaga de una forma impredecible):

- El LH surge en un solo ganglio o en una cadena y se propaga de una forma predecible a tejidos linfáticos contiguos.

- El LH se caracteriza por la presencia de células gigantes neoplásicas características llamadas células RS, que derivan sobre todo de los linfocitos B de los centros germinales o que ya han salido de ellos. Estas células liberan factores que inducen la acumulación de linfocitos reactivos, macrófagos y granulocitos que constituyen > 90% de la celularidad tumoral.

Patogenia (p. 607)

En la mayoría de los casos, los genes Ig de las células RS han sufrido una recombinación V(D)J y una hipermutación somática, lo que establece su origen en células del centro germinal o que ha han salido de él. Sin embargo, por razones que no están claras, las células RS del LH clásico no expresan la mayoría de los genes específicos del linfocito B (incluidas las Ig).

- La activación del factor de transcripción NF- κ B es un acontecimiento frecuente en el LH clásico, ya sea por infección del VEB u otros mecanismos. Esto promueve la supervivencia y proliferación del linfocito.
- Los diferentes tipos de reacción tisular observados en los varios subtipos de LH se deben en parte a las citocinas y quimiocinas secretadas por las células RS y las células reactivas del fondo. A su vez, las citocinas producidas por las células reactivas pueden apoyar el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales (fig. 13-4).
- Las células RS son aneuploides con diversas aberraciones cromosómicas clonales. En particular, son frecuentes ganancias en el número de copias del protooncogén *c-REL* en el cromosoma 2p y pueden contribuir a la mayor actividad de NF- κ B.

Morfología (p. 608)

Las células RS y sus variantes son el elemento neoplásico; su identificación es esencial para el diagnóstico histológico:

- Las *células RS clásicas diagnósticas* son grandes ($\geq 45 \mu\text{m}$) con núcleos multilobulados o múltiples, cada uno con un nucléolo grande similar a un cuerpo de inclusión del tamaño de un linfocito pequeño ($5\text{-}7 \mu\text{m}$ de diámetro); el citoplasma es abundante.
- Las *variantes mononucleares* contienen solo un núcleo redondo u ovalado con un gran nucléolo en forma de inclusión.

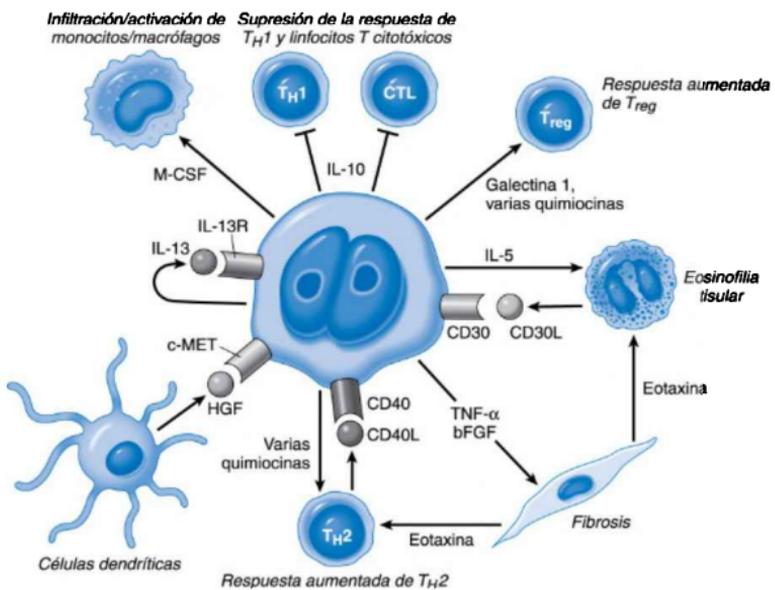


Figura 13-4 Señales que median la «intercomunicación» entre las células RS y las células normales circundantes en las formas clásicas de LH. *bFGF*, factor de crecimiento de fibroblastos básico; *CD30L*, ligando CD30; *CTL*, linfocitos T citotóxicos CD8+; *HGF*, factor de crecimiento de hepatocitos (se une al receptor *c-MET*); *M-CSF*, factor estimulador de colonias de macrófagos; *T_{H1}* y *T_{H2}*, subgrupos de linfocitos T colaboradores CD4+; *T_{reg}*, linfocito T regulador.

- Las *células lacunares* tienen núcleos plegados o multilobulados más delicados rodeados de un citoplasma pálido abundante que se retrae durante el procesamiento del tejido, lo que deja el núcleo en un agujero vacío (la laguna).
- Las *variantes linfohistiocíticas (células L-H)* tienen núcleos polipoideos que se parecen a las palomitas de maíz, nucléolos poco llamativos y un citoplasma moderadamente abundante.

Las células RS «clásicas» expresan PAX5 (un factor de transcripción del linfocito B), CD15 y CD30, pero no otros marcadores de linfocitos B y T ni CD45. Las variantes LH expresan marcadores de linfocitos B característicos de las células del centro germinal (p. ej., CD20 y BCL6) y no expresan CD15 ni CD30.

Células similares o idénticas en apariencia a las células RS pueden verse en otras enfermedades (p. ej., mononucleosis infecciosa, tumores sólidos y LNH). Por tanto, las células RS deben estar presentes en un contexto adecuado de inflamación reactiva, no neoplásica, para hacer el diagnóstico.

Hay cinco subtipos de LH en la clasificación estándar de la OMS, cada uno con características clínicas y/o diagnósticas únicas (tabla 13-4):

1. El **tipo de esclerosis nodular** es la forma más frecuente de LH, y constituye el 65-75% de los casos; tiende a afectar a los ganglios linfáticos cervicales inferiores, supraclaviculares y mediastínicos. Este tipo se

TABLA 13-4 Subtipos de linfoma de Hodgkin

Subtipo	Morfología e inmunofenotipo	Características clínicas típicas
Esclerosis nodular	Células lacunares frecuentes y células RS diagnósticas ocasionales; infiltrado de fondo compuesto de linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas; bandas fibrosas que dividen las zonas celulares en nódulos. Células RS CD15+, CD30+; habitualmente VEB-	Subtipo más frecuente; habitualmente enfermedad en estadio I o II; afectación mediastínica frecuente; afectación igual en hombres y mujeres, la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes
Celularidad mixta	Células mononucleares y RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T, eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas; células RS CD15+, CD30+; 70% VEB+	Más del 50% se presentan en enfermedad en estadio III o IV; más en H que en M; incidencia bifásica, con un valor máximo en adultos jóvenes y de nuevo en adultos mayores de 55 años
Rico en linfocitos	Células mononucleares y RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T; células RS CD15+, CD30+; 40% VEB+	Infrecuente; más en H que en M; tiende a observarse en adultos mayores
Con depleción linfocítica	Variante reticular: células RS diagnósticas y variantes frecuentes con escasez de células reactivas de fondo; células RS CD15+, CD30+; la mayoría VEB+	Infrecuente; más frecuente en hombres mayores y sujetos infectados por el VIH y en países en desarrollo; a menudo se presenta con enfermedad avanzada
De predominio linfocítico	Variante LH frecuente (células en palomitas de maíz) en un fondo de células B foliculares dendríticas y reactivas; células RS CD20+, CD15-, C30-, VEB-	Infrecuente; hombres jóvenes con linfadenopatía cervical o axilar; mediastínica

- caracteriza por la presencia de *variantes lacunares* de células RS y *bandas de colágeno* que dividen el tejido linfático en nódulos circunscritos. Con escasa frecuencia se asocia al VEB. El pronóstico es excelente.
2. El **tipo de celularidad mixta** constituye el 20-25% de los casos. Es más probable que se asocie a la edad avanzada, *síntomas B* (fiebre y pérdida de peso) y un estadio tumoral avanzado. Las células RS clásicas y las variantes mononucleares son habitualmente abundantes y están infectadas por el VEB en el 70% de los casos. El pronóstico global es bueno.
 3. El **tipo rico en linfocitos** es una variante infrecuente. Los linfocitos reactivos suponen la gran mayoría de la porción no neoplásica del infiltrado, mientras que las variantes mononucleares y las células RS diagnósticas con un inmunofenotipo clásico son razonablemente frecuentes. Esta forma se asocia al VEB en alrededor del 40% de los casos. El pronóstico es muy bueno o excelente.
 4. El **tipo con depleción linfocítica** es la forma menos frecuente de LH ($\leq 5\%$) y tiene un pronóstico algo peor que los otros subtipos. Las células RS y las variantes son frecuentes y las células reactivas son relativamente escasas; las células RS están infectadas por el VEB en más del 90% de los casos. El estadio avanzado y los síntomas sistémicos son frecuentes y el pronóstico global es algo peor que en las otras variedades.
 5. El **tipo de predominio linfocítico** supone aproximadamente el 5% de todos los casos y suele debutar con una linfadenopatía axilar o cervical. Se caracteriza por borrado ganglionar debido a infiltrados nodulares de linfocitos pequeños mezclados con un número variable de macrófagos y *variantes LH de células RS* (las células RS clásicas son sumamente difíciles de encontrar). No se asocia al VEB. El pronóstico global es excelente.

Características clínicas (p. 610)

El LH suele debutar con una linfadenopatía indolora. Los pacientes más jóvenes con tipos histológicos más favorables tienden a debutar en el estadio clínico I o II sin manifestaciones sistémicas. Aquellos con la enfermedad diseminada (estadios III y IV) y celularidad mixta o con pérdida de linfocitos tienen más probabilidades de presentar síntomas B. Es frecuente la anergia cutánea debida a la depresión de la inmunidad celular (atribuida a factores liberados de las células RS que suprimen las respuestas T_H1).

Dado que el LH se disemina de forma predecible desde su lugar de origen hasta grupos linfáticos contiguos y después al bazo, al hígado y a la médula, la estadificación no solo tiene importancia pronóstica, sino que también guía el tratamiento; los pacientes con una enfermedad limitada pueden curarse con radioterapia local. La estadificación implica una exploración física cuidadosa y varias pruebas diagnósticas, como tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis, radiografía de tórax y biopsia de médula ósea.

La carga tumoral (es decir, el estadio) en lugar del tipo histológico es la variable pronóstica más importante. La supervivencia a los 5 años en el estadio I o IIA se acerca al 90% y la curación es muy probable. Incluso en la enfermedad avanzada (estadio IVA o IVB), es frecuente una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60-70%.

Los supervivientes del LH tratados con quimioterapia alquilante y radioterapia tienen un mayor riesgo de sufrir un segundo cáncer hematológico (SMD, leucemia mielógena aguda, LNH) o cánceres sólidos de pulmón, mama, estómago, piel o partes blandas. Las complicaciones no neoplásicas de la radioterapia son la fibrosis pulmonar y la aterosclerosis acelerada.

Neoplasias mieloides (p. 611)

La característica común a estas neoplasias es su origen en células progenitoras hematopoyéticas. Las neoplasias mieloides afectan sobre todo a la médula, con una menor afectación de los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos); las presentaciones clínicas se relacionan con una alteración de la hematopoyesis normal. Hay tres categorías generales:

- Las *LMA* se caracterizan por la acumulación en la médula de células mieloides inmaduras (blastos) que suprimen la hematopoyesis normal.
- Los *SMD* exhiben una hematopoyesis ineficaz que lleva a las citopenias.
- Los *TMP* se caracterizan por una mayor producción de uno o más tipos de células sanguíneas.

Leucemia mieloide aguda (p. 611)

La *LMA* es un tumor de los progenitores hematopoyéticos causado por mutaciones oncógenas adquiridas que impiden su diferenciación, lo que conduce a la acumulación de blastos mieloides inmaduros.

Clasificación (p. 612). La *LMA* es muy heterogénea y refleja la complejidad de la diferenciación de las células mieloides. Un nuevo sistema de la OMS tiene en cuenta las lesiones moleculares que causan una *LMA* y está ganando aceptación debido a que predice el comportamiento clínico con mayor fiabilidad. En esta clasificación (tabla 13-5), la *LMA* se divide en cuatro categorías basadas en la presencia o no de alteraciones citogenéticas características, en la presencia de displasia, en la exposición anterior a fármacos que se sabe inducen *LMA*, y en el tipo y grado de diferenciación.

Patogenia (p. 612). La mayoría de las aberraciones genéticas en la *LMA* interfieren en las actividades del factor de transcripción necesarias para la diferenciación normal de la célula mieloide. Los reordenamientos cromosómicos más frecuentes, t(8;21) e inv(16), alteran los genes *RUNX1* y *CBFB*, respectivamente, codificando polipéptidos que se unen para formar un complejo de factores de transcripción requerido para la hematopoyesis normal. En la leucemia promielocítica aguda (*LPMA*), una translocación t(15;17) da lugar a la fusión del gen del receptor α del ácido retinoico (*RAR α*), situado en el cromosoma 17 con el gen de la leucemia promielocítica (*PML*), localizado en el cromosoma 15. El producto de fusión codifica un receptor anómalo del ácido retinoico que interacciona con represores de la transcripción y, de este modo, bloquea la diferenciación de la célula mieloide.

TABLA 13-5 Principales subtipos de LMA según la clasificación de la OMS

Clase	Pronóstico	Subtipo FAB
I. LMA con aberraciones genéticas		
LMA con t(8;21)(q22;q22); gen de fusión <i>CBFα/ETO</i>	Favorable	M2
LMA con inv(16)(p13;q22); gen de fusión <i>CBFB/MYH11</i>	Favorable	M4eo
LMA con t(15;17)(q22;11-12); gen de fusión <i>RARα/PML</i>	Intermedio	M3, M3v
LMA con t(11q23;q); diversos genes de fusión de <i>MLL</i>	Malo	M4, M5
LMA con estudio citogenético normal y <i>NPM</i> mutada	Favorable	Variable
II. LMA con características de tipo SMD		
Con SMD anterior	Malo	Variable
LMA con displasia multiestirpe	Malo	Variable
LMA con aberraciones citogenéticas de tipo SMD	Malo	Variable
III. LMA, relacionada con el tratamiento		
	Muy malo	Variable
IV. LMA, sin otra especificación		
LMA, mínimamente diferenciada	Intermedio	M0
LMA sin maduración	Intermedio	M1
LMA con maduración mielocítica	Intermedio	M2
LMA con maduración mielomonocítica	Intermedio	M4
LMA con maduración monocítica	Intermedio	M5a, M5b
LMA con maduración eritroide	Intermedio	M6a, M6b
LMA con maduración megacariocítica	Intermedio	M7

FAB, francés-americano-británico; *LMA*, leucemia mieloide aguda; *NPM*, nucleofosmina; *SMD*, síndrome mielodisplásico.

Algunos de los genes más habitualmente mutados en la LMA codifican proteínas que influyen en la metilación del ADN o las modificaciones de las histonas. Otro 15% de los tumores presentan mutaciones en genes que codifican componentes del complejo cohesina, proteínas reguladoras de la estructura tridimensional de la cromatina.

Las mutaciones en los genes que promueven la proliferación y la supervivencia (p. ej., en tirosina cinasas) es probable que también efectúen una acción sinérgica con mutaciones del factor de transcripción para dar lugar a una LMA completa. Así, la LMA con la translocación t(15;17) con frecuencia tiene también mutaciones activadoras en FLT3, una tirosina cinasa de receptor que promueve el crecimiento celular e inhibe la apoptosis.

La translocación t(15;17) no solo tiene relevancia patogénica, sino que también guía el tratamiento. De este modo, los tumores con esta translocación responden a dosis altas de ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA); ATRA se une a la proteína de fusión PML-RAR α y antagoniza sus efectos inhibidores sobre la transcripción de los genes.

Morfología (p. 613). El número de células leucémicas en la circulación es muy variable: > 100.000 células/ μ l en algunos pacientes pero < 10.000 células/ μ l en el 50% de los afectados. En ocasiones, la extensión periférica no contiene ningún blasto (*leucemia aleucémica*) y es necesaria la biopsia medular para el diagnóstico. Los blastos mieloides se distinguen de los linfoides por estudios inmunohistoquímicos específicos que revelan marcadores de superficie únicos.

El diagnóstico de la LMA se basa en la presencia de > 20% de blastos mieloides en la médula; estos tendrán diferentes características morfológicas dependiendo del tipo de LMA.

- Los *mieloblastos* tienen una cromatina nuclear delicada, dos a cuatro nucléolos y un citoplasma voluminoso que contiene gránulos finos azurófilos con peroxidasa o estructuras en forma de aguja características que se tiñen de rojo y contienen peroxidasa llamadas *cuerpos de Auer*.
- Los *monoblastos* tienen núcleos plegados o lobulados, carecen de cuerpos de Auer y habitualmente no expresan peroxidasa, pero pueden identificarse mediante la tinción positiva inespecífica de la esterasa.

Inmunofenotipo (p. 614). La LMA es confirmada por marcadores de estirpe mieloides, casi siempre células inmaduras, como las CD33.

Citogenética (p. 614). La combinación de técnicas citogenéticas convencionales y técnicas de alta resolución revela la presencia de alteraciones cromosómicas en el 90% de los casos. Han surgido varias asociaciones:

- La LMA que aparece *de novo* en pacientes sin factores de riesgo se asocia a menudo a translocaciones cromosómicas equilibradas (p. ej., t[8;21], inv[16] y t[15;17]).
- Las LMA que siguen a un SMD o aparecen después de la exposición a fármacos que dañan el ADN (p. ej., quimioterapia o radiación) carecen habitualmente de translocaciones cromosómicas; en cambio, se asocian con frecuencia a deleciones o monosomías que afectan a los cromosomas 5 y 7.
- Las LMA que aparecen después del tratamiento con fármacos que inhiben la enzima topoisomerasa II se asocian a menudo a translocaciones que afectan al gen *MLL* situado en el cromosoma 11 en la banda q23.

Características clínicas (p. 614). Aunque las LMA constituyen el 20% de las leucemias infantiles, afectan sobre todo a adultos, con una incidencia creciente a lo largo de la vida y un valor máximo pasados los 60 años de edad.

- La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones relacionadas con *anemia*, *neutropenia* y *trombocitopenia*, sobre todo astenia, fiebre y hemorragias mucosas y cutáneas espontáneas.

- La *diátesis hemorrágica* causada por la trombocitopenia a menudo es la manifestación clínica más llamativa; los pacientes muestran petequias y equimosis cutáneas, así como hemorragias en superficies serosas, en las encías, y en las vías digestiva y urinaria.
- Los *procoagulantes* liberados por las células leucémicas, especialmente en la LPMA, pueden producir una *coagulación intravascular diseminada*.
- La *neutropenia provoca infecciones* (con frecuencia oportunistas, p. ej., hongos), en particular en la cavidad oral, la piel, los pulmones, los riñones, la vejiga urinaria y el colon.
- En la LMA con diferenciación monocítica puede producirse una infiltración gingival y cutánea (*piel leucémica*).
- La propagación al sistema nervioso central es menos frecuente que en la LLA.
- Los pacientes, raramente, presentan masas localizadas compuestas de mieloblastos (llamados *mieloblastomas* o *cloromas*). Sin tratamiento sistémico, suele progresar a una LMA típica.

Pronóstico (p. 614). El pronóstico es variable, dependiendo de la patogenicidad molecular subyacente. En general, el 60% de los pacientes consiguen la remisión completa con quimioterapia, pero solo del 15 al 30% permanecen libres de la enfermedad durante 5 años. La LMA con t(15;17) se cura en el 80% de los pacientes con ATRA y sales de arsénico. La LMA originada en un SMD (v. apartado siguiente) o tras quimioterapia previa presenta muy mal pronóstico, ya que es probable que en ella las CMH normales estén dañadas.

Síndromes mielodisplásicos (p. 614)

Los SMD son un grupo de trastornos clonales de la célula madre caracterizados por defectos de maduración asociados a una hematopoyesis ineficaz y a un riesgo elevado de transformación en una LMA. La médula está sustituida en parte o por completo por la progenie clonal de una célula madre multipotencial mutante que retiene la capacidad de diferenciarse de una forma ineficaz y desorganizada. La médula habitualmente es hiper celular o normocelular, pero la sangre periférica muestra pancitopenia; los mieloblastos representan < 10% de los leucocitos periféricos.

Los SMD pueden ser *idiopáticos* o *primarios*—aparecen de manera insidiosa en pacientes mayores de 50 años— o secundarios a una quimioterapia mielosupresora o radioterapia anteriores (que habitualmente aparece de 2 a 8 años después del tratamiento). Todas las formas de SMD pueden transformarse en LMA; la transformación se produce más rápidamente y con mayor frecuencia en pacientes con un SMD relacionado con el tratamiento.

Patogenia (p. 614). Aunque la patogenia es en su mayoría desconocida, el SMD se asocia a varios genes con mutaciones recurrentes:

- *Factores epigenéticos* (similares a LMA) que regulan la metilación de ADN y las modificaciones de histonas.
- *Factores de procesamiento de ARN*.
- *Factores de transcripción* requeridos para la mielopoyesis normal.
- Las *mutaciones con pérdida de función en el gen supresor tumoral TP53* se producen en el 10% de los casos de SMD, correlacionándose con una mala evolución clínica.

Los progenitores sufren mayor apoptosis, una característica de la hematopoyesis ineficaz. El análisis citogenético puede ayudar a confirmar un diagnóstico de SMD, dado que ciertas aberraciones cromosómicas son características. Así, los SMD primarios y relacionados con el tratamiento se asocian a las monosomías 5 y 7, a las deleciones de 5q y 7q, a la trisomía 8 y a las deleciones de 20q.

Morfología (p. 615). La observación más característica es la diferenciación alterada (displásica) que afecta a las tres líneas (es decir, eritroide, mieloides y megacariocítica).

- Los efectos en la línea eritroide son:
 - *Sideroblastos anulares*, que son eritroblastos con mitocondrias cargadas de hierro visibles como gránulos perinucleares en la tinción con azul de Prusia.
 - Maduración megaloblastoide, que se parece a la observada en la deficiencia de vitamina B₁₂ o folato.
 - Alteraciones en la gemación nuclear, que produce núcleos con formas alteradas, a menudo con perfiles polipoideos.
- Los efectos en la línea granulocítica son:
 - Neutrófilos con menor número de gránulos secundarios, granulaciones tóxicas o cuerpos de Döhle.
 - Seudocélulas Pelger-Hüet (neutrófilos con solo dos lóbulos nucleares).
 - Los mieloblastos pueden estar aumentados, pero suponen < 20% de la celularidad medular general.
- *Efectos en la línea megacariocítica*: megacariocitos con un solo lóbulo nuclear o múltiples núcleos separados (megacariocitos «paw ball»).

Características clínicas (p. 616). La edad media de comienzo es de 70 años; la mitad de los pacientes son asintomáticos y el SMD se descubre solo de forma accidental en pruebas sanguíneas habituales. Los síntomas que aparecen se deben a la pancitopenia. La mediana de supervivencia varía de 9 a 29 meses (4-8 meses para el SMD relacionado con el tratamiento), pero los sujetos de los grupos de buen pronóstico pueden vivir ≥ 5 años. La muerte se relaciona con las infecciones y las complicaciones hemorrágicas. La progresión a la LMA tiene lugar en el 10 al 40% de los sujetos, acompañada de la aparición de cambios citogenéticos clonales adicionales. En pacientes mayores, el tratamiento es en gran parte de apoyo (antibióticos y transfusiones); en pacientes jóvenes, el trasplante de CMH ofrece la mejor esperanza de supervivencia prolongada.

Trastornos mieloproliferativos (p. 616)

La característica patogénica común de los TMP es la presencia de tirosina cinasas mutadas constitutivamente activadas. Estas tirosina cinasas eluden las vías de control proliferativas normales que regulan la hematopoyesis y llevan a la proliferación y supervivencia de los progenitores medulares independientes de los factores de crecimiento. Estos trastornos se clasifican en función de criterios clínicos, de laboratorio y moleculares. Las características clínicas frecuentes son:

- Aumento de la actividad proliferativa en la médula.
- Alojamiento de CMH en lugares situados fuera de la médula, lo que da lugar a una hematopoyesis extramedular.
- Transformación variable a la fase de gasto caracterizada por fibrosis medular y citopenia periférica.
- Transformación variable en una leucemia aguda.

Leucemia mieloide crónica (p. 616)

La LMC es una neoplasia de CMH pluripotenciales que da lugar a una proliferación preferente de los progenitores granulocíticos. Se distingue de otros TMP por la presencia de una *tirosina cinasa BCR-ABL quimérica constitutivamente activada*.

Patogenia (p. 617). En > 90% de las LMC, el gen de fusión *BCR-ABL* se genera por la translocación recíproca t(9;22) conocida como cromosoma Filadelfia. En el resto de los casos, el gen de fusión se crea mediante reordenamientos citogenéticos complejos.

- t(9;22) lleva a una fusión de porciones del gen *BCR* (cromosoma 22) y el gen *ABL* (cromosoma 9).
- El gen de fusión *BCR-ABL* resultante dirige la síntesis de una proteína de fusión de 210 kDa con actividad constitutiva de tirosina cinasa. La porción *BCR* proporciona un dominio de dimerización que conduce

a la activación de la cinasa ABL; ABL fosforila dianas situadas a continuación, que dirigen la proliferación y la supervivencia.

Morfología (p. 617). Las muestras medulares de la LMC son muy hiper celulares, y la mayor parte de la celularidad está constituida por precursores granulocíticos maduros. La sangre periférica muestra leucocitosis, a menudo de más de 100.000 células/ μ l. Es típica una mezcla de neutrófilos, metamielocitos y mielocitos, con menos de un 10% de mieloblastos. También son frecuentes la eosinofilia, la basofilia y la trombocitosis en la sangre periférica. La hematopoyesis extramedular dentro de la pulpa roja esplénica produce una esplenomegalia acentuada, a menudo complicada con un infarto focal.

Características clínicas (p. 617). La LMC aparece sobre todo en adultos con una incidencia máxima desde los 50 hasta los 60 años de edad. El comienzo es insidioso; los síntomas iniciales (p. ej., astenia, debilidad, pérdida de peso y anorexia) se deben a la anemia y al hipermetabolismo secundario a un aumento del recambio celular. Otras presentaciones se relacionan con la esplenomegalia o el infarto esplénico.

- Después de un *período estable* variable de unos 3 años de media, el 50% de los pacientes entran en una *fase acelerada* caracterizada por anemia y trombocitopenia crecientes, aumento de la basofilia y refractariedad al tratamiento. Pueden aparecer alteraciones citogenéticas clonales adicionales (p. ej., trisomía 8, isocromosoma 17q o duplicación del cromosoma Filadelfia).
- Entre los 6 y los 12 meses, la fase acelerada termina en una leucemia aguda (*crisis blástica*).
- En el 50% restante, las crisis blásticas aparecen de forma repentina sin una fase acelerada intermedia.
- En el 70% de los pacientes, los blastos tienen las características morfológicas y citoquímicas de mieloblastos; en alrededor del 30%, los blastos se originan en el prelinfocito B (*crisis blástica linfoide*).

La LMC es curable en el 75% de los pacientes mediante un trasplante de médula ósea alógena durante la fase estable. El imatinib, un inhibidor de cinasa BCR-ABL, reduce mucho (pero no elimina) el número de células que expresan BCR-ABL y consigue remisiones hematológicas mantenidas en el 90% de los casos. También reduce mucho el riesgo de transformación en fase acelerada y la crisis blástica; una vez en la fase acelerada o crisis blástica, la LMC es muy resistente al tratamiento con el inhibidor de la cinasa.

Policitemia vera (p. 618)

La policitemia vera (PV) se caracteriza por un aumento de la producción medular de eritrocitos, granulocitos y plaquetas. Sin embargo, el incremento absoluto de la masa de eritrocitos es responsable de la mayoría de los síntomas clínicos. La PV se asocia con fuerza a mutaciones puntuales activadoras de la tirosina cinasa JAK2 que participa en las vías transmisoras de señales de JAK/STAT.

Patogenia (p. 618). Debido a las señales constitutivas de JAK2, las células progenitoras en la PV muestran menos necesidades de eritropoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyéticos, lo que conduce a una proliferación sustancial activa.

Morfología (p. 618). Hay una médula hiper celular en la que participan las tres líneas; el 10% de los pacientes tienen un aumento de fibras de reticulina en la médula. La sangre periférica exhibe basofilia y un número elevado de plaquetas. Al final de la enfermedad, el 15-20% de los pacientes con PV progresan a una fase rápida con fibrosis medular sustancial que desplaza a las células hematopoyéticas. Esta, a su vez, lleva a una *hematopoyesis extramedular* en el bazo y el hígado, lo que produce

una organomegalia prominente. La transformación en una LMA tiene lugar solo en el 1% de los pacientes.

Características clínicas (p. 619). La PV aparece de forma lenta, habitualmente en la edad media de la vida:

- La *eritrocitosis* hace que los pacientes estén pletóricos y cianóticos debido a un estancamiento y una desoxigenación de la sangre. La cefalea, el mareo y la hipertensión son observaciones frecuentes.
- La *basofilia* con liberación de histamina puede ser la causa de los síntomas digestivos, de la mayor tendencia a las úlceras pépticas y del intenso prurito.
- El *recambio celular elevado* causa hiperuricemia y gota sintomática en el 5-10% de los casos.
- La *disfunción plaquetaria* unida al flujo anómalo de sangre lleva a un mayor riesgo de hemorragias importantes y de complicaciones trombóticas. Alrededor del 25% de los pacientes acuden a consulta en busca de asistencia médica con trombosis; se producen hemorragias peligrosas para la vida en el 5-10% de los casos.

Sin tratamiento, la muerte por hemorragia o trombosis se produce en meses. La flebotomía simple para normalizar el hematocrito da lugar a una mediana de supervivencia de unos 10 años. Se están realizando ensayos clínicos con inhibidores de JAK2.

Trombocitosis esencial (p. 619)

La trombocitosis esencial (TE) es un TMP que surge en las células madre multipotenciales, pero el aumento de la proliferación y la producción se limita en gran medida a los elementos megacariocíticos. *La TE se asocia a mutaciones puntuales activadoras en JAK2 (50% de los casos) o MPL (5-10% de los casos), una tirosina cinasa que es normalmente activada por la trombopoyetina.* Estas mutaciones hacen a los progenitores de la línea megacariocítica independientes de la trombopoyetina y conducen a la hiperproliferación. No se sabe por qué razón algunos pacientes con mutaciones de JAK2 presentan PV, y otros, TE.

La celularidad medular habitualmente solo está ligeramente aumentada, pero los megacariocitos están a menudo muy elevados y comprenden formas demasiado grandes. Las extensiones periféricas revelan trombocitosis y plaquetas demasiado grandes, acompañadas de leucocitosis leve. La hematopoyesis extramedular neoplásica produce una leve organomegalia (50% de los casos). En casos infrecuentes la TE puede dar lugar a una fibrosis medular o transformarse en una LMA.

Las alteraciones cualitativas y cuantitativas en las plaquetas subyacen a las principales manifestaciones clínicas de la trombosis y la hemorragia. La *eritromelalgia*, las punzadas, y una sensación quemante en manos y pies causadas por la oclusión de las arteriolas pequeñas por los agregados plaquetarios es un síntoma característico.

La TE tiene una evolución lenta; los períodos asintomáticos largos están salpicados por crisis trombóticas o hemorrágicas. La mediana de supervivencia es de 12 a 15 años.

Mielofibrosis primaria (p. 620)

La mielofibrosis primaria se caracteriza por el desarrollo de una fibrosis medular obliterante, que a su vez lleva a una reducción de la hematopoyesis, citopenias y a una hematopoyesis extramedular extensa (los bazo pueden pesar > 4.000 g).

Hay mutaciones activadoras de JAK2 en el 50-60% de los casos y mutaciones activadoras de MPL en el 1-5%. La fibrosis y obliteración medulares resultantes pueden ser secundarias a la liberación de factores fibrígenos por los megacariocitos neoplásicos; participan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- β . Con el desplazamiento de los elementos hematopoyéticos a localizaciones extramedulares (p. ej., bazo, hígado y a veces ganglios linfáticos), la producción resultante de células sanguíneas a menudo está alterada.

Morfología (p. 620)

- Al principio, la médula suele ser hiper celular y contiene megacariocitos grandes, displásicos y agrupados de un modo anómalo. Con la progresión, la fibrosis difusa desplaza los elementos hematopoyéticos. Durante la progresión de la enfermedad, el espacio medular fibrótico puede convertirse en gran medida en hueso (osteoesclerosis).
- Se liberan progenitores eritroides nucleados y granulocitos jóvenes de la médula fibrótica y de los lugares de hematopoyesis extramedular; su aparición en la circulación se denomina *leucoeritroblastosis*. Otras observaciones periféricas frecuentes son los eritrocitos en forma de lágrima, el aumento de los basófilos y las plaquetas aumentadas de tamaño.
- Es frecuente una anemia normocítica y normocrómica de moderada a grave. La cifra de leucocitos suele ser normal o estar reducida, pero puede estar muy elevada (es decir, 80.000-100.000 células/ μ l) durante la fase medular celular temprana. Con la progresión aparece trombocitopenia a menudo grave.

Características clínicas (p. 621). La mielofibrosis primaria aparece sobre todo en pacientes > 60 años; es menos frecuente que la PV o la TE. A menudo se presenta con anemia o un aumento de tamaño acentuado del bazo. Se producen síntomas inespecíficos (p. ej., astenia, pérdida de peso y sudoración nocturna) por el aumento del metabolismo asociado a la expansión de la masa de células hematopoyéticas. Debido al elevado recambio celular, la hiperuricemia y la gota secundaria pueden complicar este cuadro. El pronóstico es variable, con una mediana de supervivencia de 3 a 5 años. Las causas de muerte son las infecciones, los episodios tromboticos o la hemorragia relacionada con las alteraciones de las plaquetas y la transformación en una LMA (5-20% de los casos). La inhibición de JAK2 es una opción terapéutica que reduce los síntomas constitucionales (p. ej., fiebre y fatiga), incluso en pacientes sin mutaciones en JAK2, lo que indica que los síntomas pueden deberse a señalización de citocinas a través de JAK-STAT en células no transformadas.

Histiocitosis de células de Langerhans (p. 621)

Hay tres tipos de *histiocitosis* (un término arcaico para las proliferaciones de las células dendríticas y los macrófagos):

- Linfomas histiocíticos verdaderos (raros).
- Histiocitosis reactiva benigna.
- Histiocitosis de células de Langerhans; representan proliferaciones neoplásicas monoclonales de una población de células dendríticas inmaduras; la mutación más frecuente es una sustitución activadora de valina por glutamato en el residuo 600 del BRAF, presente en el 55-60% de los casos.

En el último grupo, las células de Langerhans que proliferan tienen un citoplasma abundante, a menudo vacuolado, con núcleos vesiculares ovales a mellados; la expresión de HLA-DR, S100 y CD1a es característica. La microscopía electrónica revela estructuras citoplásmicas llamadas *gránulos de Birbeck*; son túbulos pentalaminares que se parecen a raquetas de tenis y contienen la proteína *langerina*. El asentamiento de las células de Langerhans neoplásicas depende de su expresión de CCR6 y CCR7.

Las histiocitosis de Langerhans se presentan en forma de varias entidades clínico-patológicas diferentes:

- La **histiocitosis de células de Langerhans multifocal multisistémica (enfermedad de Letterer-Siwe)** es un trastorno sistémico maligno en el que células de Langerhans infiltran y proliferan en la piel (parece una erupción seborreica), el bazo, el hígado, el pulmón y la médula ósea; también se observan anemia y lesiones óseas destructivas. La enfermedad de Letterer-Siwe, que habitualmente aparece antes de los

2 años de edad, es rápidamente mortal si no se trata. La quimioterapia intensiva consigue una supervivencia a los 5 años de alrededor del 50%.

- La **histiocitosis de células de Langerhans unifocal y multifocal unisistémica (granuloma eosinófilo)** suele afectar al esqueleto en forma de una acumulación erosiva y expansiva de células de Langerhans (mezcladas con frecuencia con linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y especialmente eosinófilos) en la calota, las costillas o el fémur; también puede aparecer en la piel, en los pulmones o en el estómago. Las lesiones pueden ser asintomáticas o dolorosas; pueden aparecer fracturas patológicas y las lesiones pueden expandirse a veces a las partes blandas adyacentes. La afectación de la región posterior del hipotálamo causa diabetes insípida en el 50% de los pacientes; la tríada de defectos óseos en la calota, la diabetes insípida y el exoftalmos se llama *síndrome de Hand-Schüller-Christian*. Las lesiones pueden remitir espontáneamente o curarse mediante extirpación local o radiación.
- La **histiocitosis pulmonar de células de Langerhans** es típica en fumadores adultos y puede representar una hiperplasia reactiva en lugar de una verdadera neoplasia; puede remitir de forma espontánea al abandonar el hábito tabáquico.

Bazo (p. 623)

El bazo tiene cuatro funciones que repercuten en los estados patológicos:

1. Fagocitosis de células sanguíneas y macropartículas.
2. Producción de anticuerpos.
3. Hematopoyesis.
4. Secuestro de elementos sanguíneos formes.

Esplenomegalia (p. 624)

La esplenomegalia es una característica frecuente de los trastornos linfomatosos, pero los bazos pueden aumentar de tamaño en una amplia variedad de entidades no neoplásicas (tabla 13-6). El *hiperesplenismo* es un síndrome que puede aparecer junto con el aumento de tamaño del hígado; se caracteriza por una reducción de uno o más elementos celulares de la sangre (debido a un mayor secuestro y lisis esplénicos por macrófagos). Las citopenias suelen resolverse después de la esplenectomía.

Esplenitis aguda inespecífica (p. 624)

El bazo puede aumentar de tamaño en cualquier infección transmitida por la sangre, debido en gran parte a los propios microbios, así como a una proliferación inducida por citocinas. Macroscópicamente, el bazo es rojo y sumamente blando. Microscópicamente, hay una congestión de la pulpa roja con borramiento de los folículos linfoides, en ocasiones con necrosis folicular de la pulpa blanca.

Esplenomegalia congestiva (p. 624)

La congestión venosa crónica y el aumento de tamaño pueden deberse a:

- Congestión sistémica, que se encuentra en la insuficiencia cardíaca derecha.
- Alteración intrahepática del drenaje venoso portal (p. ej., debida a cirrosis).
- Obstrucción de vena portal extrahepática (p. ej., trombosis espontánea de vena portal); afectación inflamatoria de la vena portal (*pileflebitis*), con infecciones intraperitoneales; y trombosis de la vena esplénica.

Hay un aumento de tamaño esplénico moderado a acentuado (1.000 a 5.000 g), con una cápsula fibrosa y engrosada. Microscópicamente, la pulpa roja está congestionada de forma aguda, pero se hace cada vez más fibrosa

TABLA 13-6 Trastornos asociados a esplenomegalia**I. Infecciones**

Esplenitis inespecífica de varias infecciones hematógenas (en particular, endocarditis infecciosa)

Mononucleosis infecciosa

Tuberculosis

Fiebre tifoidea

Brucelosis

Citomegalovirus

Sífilis

Paludismo

Histoplasmosis

Toxoplasmosis

Kala-azar

Tripanosomiasis

Esquistosomiasis

Leishmaniasis

Equinococosis

II. Estados congestivos relacionados con la hipertensión portal

Cirrosis hepática

Trombosis de la vena porta o esplénica

Insuficiencia cardíaca

III. Trastornos linfohematógenos

Linfoma de Hodgkin

Linfomas no hodgkinianos y leucemias linfocíticas

Mieloma múltiple

Trastornos mieloproliferativos

Anemias hemolíticas

Púrpura trombocitopénica

IV. Afecciones inmunológicas e inflamatorias

Artritis reumatoide

Lupus eritematoso sistémico

V. Enfermedades por depósito

Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Niemann-Pick

Mucopolisacaridosis

VI. Otros trastornos

Amiloidosis

Neoplasias y quistes primarios

Neoplasias secundarias

y celular con el tiempo, lo que conduce a la estasis vascular y al aumento de la depuración por los macrófagos.

Infartos esplénicos (p. 625)

Los infartos embólicos se producen en el contexto de endocarditis o aterosclerosis acentuada. El infarto debido al aumento y a la reducción del flujo intraesplénico de sangre puede aparecer en casi cualquier trastorno que cause una esplenomegalia significativa (v. tabla 13-5). Macroscópicamente, los infartos tienen forma de cuña y son subcapsulares. Los recientes son hemorrágicos y rojos; los antiguos, de color amarillo grisáceo y fibróticos.

Neoplasias (p. 625)

La afectación neoplásica del bazo es rara excepto en los casos de tumores mieloides y linfoides. Los tumores esplénicos benignos son los

fibromas, los osteomas, los condromas, los linfangiomas y los hemangiomas.

Anomalías congénitas (p. 625)

La falta completa del bazo es rara y habitualmente se asocia a otras anomalías congénitas como la *situs inversus*; la hipoplasia es considerablemente más frecuente. Los *bazos accesorios* son bastante habituales (hasta en un tercio de los sujetos) y pueden encontrarse en cualquier lugar de la cavidad abdominal.

Rotura (p. 625)

La rotura esplénica suele ser una secuela de un traumatismo cerrado fuerte; las también conocidas como «roturas espontáneas» sin el antecedente de lesión suelen deberse a lesiones físicas leves en un bazo ya debilitado por una enfermedad subyacente (p. ej., mononucleosis infecciosa), otras infecciones o neoplasias esplénicas. La rotura lleva a una hemorragia intraperitoneal significativa y debe ser tratada mediante una esplenectomía rápida para evitar la exanguinación. Resulta interesante que los bazos con un aumento de tamaño crónico tengan a menudo una fibrosis capsular reactiva que impida la rotura.

Timo (p. 625)

Trastornos del desarrollo (p. 626)

- La *hipoplasia* o *aplasia tímica* se acompaña de una aplasia paratiroidea y defectos variables que afectan al corazón y a los grandes vasos; estos cambios aparecen en el *síndrome de DiGeorge* (v. capítulo 5).
- Los *quistes tímicos* son lesiones infrecuentes revestidas de epitelio estratificado o cilíndrico; suelen producirse durante el desarrollo y tienen escasa repercusión clínica. En ocasiones los quistes tímicos preceden a una neoplasia tímica adyacente, especialmente al linfoma o al timoma.

Hiperplasia tímica (p. 626)

La *hiperplasia tímica* es la aparición de folículos linfoides de linfocitos B reactivos dentro del timo. Se observa en los estados inflamatorios e inmunitarios crónicos, en particular en la miastenia grave (65-75% de los casos).

Timomas (p. 626)

Los timomas son neoplasias derivadas de las *células epiteliales tímicas*. Pueden ser: 1) citológicamente benignos y no invasivos; 2) citológicamente benignos pero invasivos o metastásicos, o 3) citológicamente malignos (*carcinoma tímico*).

Morfología (p. 627)

- **Macroscópica:** los timomas suelen ser masas lobuladas, firmes y grisáceas de hasta 15 a 20 cm; pueden exhibir necrosis quística focal y calcificación. La mayoría están encapsulados, pero en el 20-25% de ellos hay invasión de las estructuras adyacentes; los tumores benignos suelen estar bien encapsulados.
- **Microscópica:**
 - Los *timomas no invasivos* están compuestos por células epiteliales medulares (fusiformes) y/o corticales (grandes con núcleos vesiculares redondeados), a menudo con un infiltrado de timocitos escaso.
 - Los *timomas invasivos* exhiben con más frecuencia células epiteliales de tipo cortical y timocitos más numerosos. En ocasiones, las células neoplásicas muestran atipias, lo que presagia un fenotipo más invasivo.

Los timomas invasivos atraviesan por definición la cápsula y llegan a las estructuras adyacentes.

- El *carcinoma tímico* representa el 5% de los timomas; son masas invasivas y carnosas que con mayor frecuencia son *carcinomas escamosos*. La segunda variante más frecuente es el *carcinoma de tipo linfoepitelioma*, que macroscópicamente se parece a los carcinomas nasofaríngeos y en el 50% de los casos contienen genomas monoclonales del VEB.

Características clínicas (p. 627)

Son tumores sobre todo de adultos mayores de 40 años; alrededor del 40% se presentan con síntomas atribuibles a la compresión de estructuras mediastínicas y otro 30-45% más se presentan con *miastenia grave*. Los timomas se asocian a otros síndromes paraneoplásicos (p. ej., hipogammaglobulinemia adquirida, aplasia pura de eritrocitos, enfermedad de Graves, anemia perniciosa, dermatomiositis-polimiositis y síndrome de Cushing). En las lesiones mínimamente invasivas, la extirpación completa da lugar a una supervivencia a los 5 años > 90%; la invasión más extensa se asocia a supervivencias a los 5 años < 50%.

Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos

Anemias (p. 629)

La anemia es una reducción de la masa total circulante de eritrocitos por debajo de sus límites normales; las consecuencias son la menor capacidad de transporte del oxígeno y la hipoxia tisular. Los pacientes tienen palidez, debilidad y se cansan con facilidad. La anemia se diagnostica formalmente en función de la reducción del hematocrito y/o de la concentración de hemoglobina (tabla 14-1). La clasificación de las anemias se basa habitualmente en el mecanismo subyacente, como se muestra en la tabla 14-2; a menudo la especificidad de la morfología del eritrocito (tamaño, forma y hemoglobinización, que se refleja en el color del eritrocito) puede proporcionar pistas etiológicas. Así, las anemias microcíticas e hipocrómicas indican trastornos en la síntesis de hemoglobina (más a menudo deficiencia de hierro), mientras que las macrocíticas son sugestivas de alteraciones en la maduración de los precursores eritroides en la médula ósea; las anemias normocrómicas y normocíticas tienen diversas causas.

Anemias por pérdida de sangre (p. 631)

Las características clínicas dependen de la intensidad de la hemorragia y de si es externa o interna; la hemorragia intersticial permite recapturar el hierro de los eritrocitos, pero la intestinal o externa puede dar lugar a una deficiencia de hierro y obstaculizar la restauración del número normal de eritrocitos.

- *Pérdida de sangre aguda* (p. 631): cualquier efecto clínico se debe sobre todo a la pérdida de volumen intravascular; pueden producirse shock y/o la muerte. Si el paciente sobrevive, el desplazamiento de líquido desde el intersticio restaura rápidamente el volumen sanguíneo; sin embargo,

TABLA 14-1 Intervalos de referencia de los eritrocitos en los adultos

Mediciones (unidades)	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (g/dl)	13,6-17,2	12-15
Hematocrito (%)	39-49	33-43
Número de eritrocitos ($10^6/\mu\text{l}$)	4,3-5,9	3,5-5
Número de reticulocitos (%)	0,5-1,5	
Volumen corpuscular medio (fl)	82-96	
Hemoglobina corpuscular media (pg)	27-33	
Concentración media de hemoglobina corpuscular (g/dl)	33-37	
Amplitud de la distribución eritrocítica (que expresa el grado de anisocitosis)	11,5-14,5	

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Para interpretar los resultados de un análisis deben usarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que efectúa el análisis.

TABLA 14-2 Clasificación de la anemia según el mecanismo causante

Mecanismo	Ejemplos
Pérdida de sangre	
Pérdida de sangre aguda	Traumatismo
Pérdida de sangre crónica	Lesiones en tubo digestivo, trastornos ginecológicos*
Aumento de la destrucción de los eritrocitos (hemólisis)	
Defectos genéticos hereditarios	
Trastornos de la membrana de los eritrocitos	Esferoцитosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria
Deficiencias enzimáticas	
Deficiencias enzimáticas en la vía del monofosfato de hexosa	Deficiencia de G6PD, deficiencia de glutatión sintetasa
Deficiencias de enzimas glucolíticas	Deficiencia de piruvato cinasa, deficiencia de hexocinasa
Anomalías de la hemoglobina	
Síntesis de globina deficiente	Síndromes de talasemia
Globinas estructuralmente anómalas (hemoglobinopatías)	Enfermedad de células falciformes, hemoglobinas inestables
Defectos genéticos adquiridos	
Deficiencia de glucoproteínas unidas al fosfatidilinositol	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Destrucción mediada por anticuerpo	Enfermedad hemolítica del recién nacido (enfermedad del Rh), reacciones a transfusiones, medicamentosas, trastornos autoinmunitarios
Traumatismo mecánico	
Anemias hemolíticas microangiopáticas	Síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica
Hemólisis cardíaca traumática	Válvulas cardíacas defectuosas
Traumatismo físico repetitivo	Tocadores de bongos, corredores de maratón, karatecas
Infecciones de los eritrocitos	Paludismo, babesiosis
Lesión tóxica o química	Sepsis por clostridios, veneno de serpiente, envenenamiento por plomo
Anomalías de los lípidos de la membrana	Abetalipoproteinemia, enfermedad hepatocelular grave
Secuestro	Hipersplenismo
Descenso de la producción de eritrocitos	
Defectos genéticos hereditarios	
Defectos que provocan depleción de las células germinativas	Anemia de Fanconi, defectos de la telomerasa
Defectos que afectan a la maduración de los eritroblastos	Síndromes de talasemia
Deficiencias nutricionales	
Deficiencias que afectan a la síntesis de ADN	Deficiencias de vitamina B ₁₂ y folatos
Deficiencias que afectan a la síntesis de hemoglobina	Anemia ferropénica
Deficiencia de eritropoyetina	Insuficiencia renal, anemia de la enfermedad crónica
Lesión de células progenitoras de mecanismo inmunitario	Anemia aplásica, aplasia eritrocítica pura
Secuestro de hierro dependiente de la inflamación	Anemia de la enfermedad crónica
Neoplasias hematopoyéticas primarias	Leucemia aguda, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos (v. capítulo 13)

TABLA 14-2 Clasificación de la anemia según el mecanismo causante

Mecanismo	Ejemplos
Descenso de la producción de eritrocitos (cont.)	
Lesiones medulares ocupantes de espacio	Neoplasias metastásicas, enfermedad granulomatosa
Infecciones de progenitores eritrocíticos	Infección por parvovirus B19
Mecanismo desconocido	Trastornos endocrinos, enfermedad hepatocelular

*Causa de anemia más frecuente debida a la deficiencia de hierro; no son hemorragias *per se*.

habrá una hemodilución y una reducción del hematocrito. La reducción resultante de la capacidad de transporte del oxígeno desencadena la producción renal de eritropoyetina, con una mayor proliferación de progenitores eritroides. La liberación de nuevos eritrocitos comienza el día 5; viene precedida de un mayor número de reticulocitos (eritrocitos grandes e inmaduros) que alcanzan un máximo de un 10-15% de los eritrocitos periféricos el día 7. La hemorragia significativa (con hipotensión) también desencadena una respuesta adrenérgica que moviliza granulocitos desde la reserva marginada intravascular (lo que causa una leucocitosis); también se produce una trombocitosis debido a un aumento de la producción de plaquetas.

- **Pérdida de sangre crónica** (p. 631): la anemia solo se producirá si la intensidad de la pérdida supera la capacidad de regeneración de la médula o se agotan las reservas de hierro.

Anemias hemolíticas (p. 631)

Las anemias hemolíticas se caracterizan por una destrucción prematura de eritrocitos (es decir, inferior a su vida normal de 120 días), y un aumento de la eritropoyetina con elevación de la eritropoyesis y de los catabolitos de la hemoglobina (p. ej., bilirrubina). El exceso de bilirrubina sérica no está conjugado; los valores últimos de hiperbilirrubinemia dependen de la capacidad funcional del hígado y del grado de hemólisis; con hígados normales, la ictericia raramente es acentuada.

La hemólisis puede ser extravascular o intravascular:

- La **hemólisis extravascular** se produce en los macrófagos del bazo (y otros órganos). Los factores predisponentes son la lesión de la membrana del eritrocito, la menor deformabilidad o la opsonización. Las principales características clínicas son la anemia, la esplenomegalia y la ictericia; también puede haber reducciones moderadas de la haptoglobina (una proteína sérica que se une a la hemoglobina).
- **Hemólisis intravascular**: los eritrocitos pueden romperse por lesiones mecánicas (p. ej., válvulas cardíacas mecánicas), fijación del complemento (p. ej., transfusión de sangre incompatible), parásitos intracelulares (p. ej., paludismo) o toxinas extracelulares (p. ej., enzimas de clostridios). Los pacientes tienen anemia, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria e ictericia; hay una reducción acentuada de la haptoglobina sérica. La hemoglobina libre puede oxidarse a metahemoglobina. Las dos formas de la proteína se excretan en la orina (lo que le da un color marrón) o son resorbidas por los túbulos renales proximales; el hierro liberado de la hemoglobina puede acumularse en las células tubulares (hemosiderosis renal).

Esferocitosis hereditaria (p. 632)

La esferocitosis hereditaria (EH) se debe a defectos citoesqueléticos o de la membrana que hacen a los eritrocitos esféricos y menos deformables y, por tanto, vulnerables al secuestro esplénico y a su destrucción; es autosómica dominante en el 75% de los pacientes.

Patogenia (p. 632)

La insuficiencia de varias proteínas diferentes (espectrina, anquirina, banda 3 o banda 4.2) puede dar lugar a una EH; todas conducen a una reducción de la densidad de los componentes citoesqueléticos de la membrana, lo que a su vez disminuye la estabilidad de la bicapa lipídica y la pérdida de fragmentos de membrana a medida que el eritrocito envejece. La heterocigosidad compuesta para dos alelos defectuosos suele causar un fenotipo de mayor gravedad. La reducción de la superficie hace que los eritrocitos asuman una forma esférica con menor deformabilidad, así como una tendencia a quedar atrapados y ser destruidos por los macrófagos esplénicos.

Morfología (p. 633)

Los eritrocitos esferocíticos son pequeños y carecen de la palidez central; hay reticulocitosis e hiperplasia eritroide medular. Se observa una congestión esplénica acentuada con eritrofagocitosis prominente en los cordones de Billroth.

Características clínicas (p. 633)

El diagnóstico depende de los antecedentes familiares, de las observaciones hematológicas y del aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos; la concentración media de hemoglobina en los eritrocitos aumenta debido a la deshidratación celular. Son características la anemia, la esplenomegalia moderada y la ictericia. Aunque la evolución clínica suele ser estable debido a un aumento compensador de la eritropoyesis, el incremento del recambio de eritrocitos o la disminución de la eritropoyesis pueden ser problemáticos. Así, se produce una *crisis aplásica* cuando el parvovirus induce una supresión transitoria de la eritropoyesis; los acontecimientos que aumentan la destrucción esplénica de eritrocitos (p. ej., mononucleosis infecciosa) desencadenan *crisis hemolíticas*. La mitad de los adultos presentan cálculos biliares por la hiperbilirrubinemia crónica.

Enfermedad hemolítica debida a defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (p. 634)

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima de la vía del monofosfato de hexosa que reduce el fosfato del dinucleótido nicotinamida adenina (NAPD) a NADPH; a su vez, el NADPH reduce el glutatión del eritrocito, lo que protege al eritrocito contra la lesión oxidativa. En las células con una deficiencia de G6PD, el estrés oxidativo (p. ej., debido a inflamación, fármacos o alimentos como las habas) causa un entrecruzamiento entre los enlaces sulfidrilo de la hemoglobina y la desnaturalización de la proteína. La hemoglobina alterada precipita en forma de *cueros de Heinz* que pueden provocar una hemólisis directa; además, la hemoglobina precipitada puede unirse a la cara interna de la membrana celular, reducir la deformabilidad y aumentar la predisposición del eritrocito a ser destruido por macrófagos esplénicos.

La deficiencia de G6PD es un trastorno ligado al cromosoma X; aunque hay diversas variantes de G6PD, solo dos —G6PD⁻ y G6PD mediterránea— llevan a una hemólisis con relevancia clínica. G6PD⁻ está presente en alrededor del 10% de los estadounidenses de raza negra; el plegamiento anómalo de la proteína lleva a una mayor degradación proteolítica y, por tanto, a una pérdida progresiva de G6PD en los eritrocitos viejos. Como los eritrocitos jóvenes no se afectan, los episodios hemolíticos suelen ser autolimitados. En la forma mediterránea, las concentraciones de G6PD son mucho menores y los episodios hemolíticos son más intensos.

Enfermedad de células falciformes (p. 635)

La enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía hereditaria que se debe a la sustitución del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena de β -globina; la hemoglobina mutante resultante

sustituye a la β -globina normal y genera HbS. Se trata de un trastorno autosómico recesivo; el 8-10% de los estadounidenses de raza negra son heterocigóticos respecto al alelo anómalo (*rasgo talasémico*, que es en gran medida asintomático), mientras que 70.000 sujetos en EE. UU. son homocigóticos ($\alpha_2\beta_{S_2}$) y tienen *enfermedad de células falciformes*.

Patogenia (p. 635)

Cuando se desoxigena, la HbS polimeriza en cadenas rígidas y largas que deforman los eritrocitos (que adquieren forma de hoz). Esto, a su vez, causa una hemólisis crónica, una oclusión microvascular y una lesión tisular. Diversas variables afectan a la velocidad y al grado de formación de las células falciformes:

- *Interacción de la HbS con los demás tipos de hemoglobina dentro de los eritrocitos.* En los heterocigóticos, la HbS constituye solo el 40% de la hemoglobina y el resto es HbA; la HbA interfiere en la polimerización de la HbS. En consecuencia, en los heterocigóticos la adopción de la forma falciforme ocurre solo con una hipoxia profunda. Las cadenas de β -globina diferentes a la HbA también influyen en la adopción de la forma de hoz. Así, la hemoglobina fetal (HbF, con cadenas de γ -globina) también interfiere en la polimerización de la HbS y los recién nacidos no manifiestan las complicaciones de la enfermedad hasta los 5-6 meses de edad, cuando el contenido eritrocítico de HbF se reduce hasta las cifras del adulto. En el paciente adulto afortunado en que persiste la HbF, la enfermedad de células falciformes es considerablemente menos grave. Otra variante de la hemoglobina es la HbC (en la que el ácido glutámico es sustituido por lisina en la sexta posición de la cadena β); en los pacientes con HbSC, la HbS constituye el 50% de la hemoglobina y las células con HbSC tienen tendencia a perder sal y agua, con lo que se deshidratan —lo que aumenta las concentraciones intracelulares de HbS—. Ambos factores aumentan la tendencia de la HbS a polimerizar y, por tanto, hacen que los pacientes con HbSC tengan un trastorno falciforme sintomático (aunque más leve) llamado *enfermedad por HbSC*.
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM):* las mayores concentraciones de HbS aumentan la probabilidad de interacción entre moléculas de HbS. Así, la deshidratación —que aumenta la CHCM— facilita la adopción de la forma de hoz. Por el contrario, las enfermedades concurrentes que reducen la CHCM (p. ej., la α -talasemia) disminuyen la formación de células falciformes.
- *El pH intracelular:* la reducción del pH disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que aumenta la proporción de HbS desoxigenada y su tendencia a polimerizar.
- *Tiempo de tránsito microvascular:* normalmente, el tránsito capilar es suficientemente rápido para que no se produzca una desoxigenación significativa (y, por tanto, la adopción de la forma de hoz). En consecuencia, la adopción de la forma de hoz habitualmente se limita a los tejidos con un flujo lento intrínseco de sangre (p. ej., bazo, médula ósea) o los afectados por la inflamación, donde el tránsito se retarda.

Aunque la reoxigenación despolimeriza la HbS, los ciclos repetidos de formación de células falciformes dan lugar, finalmente, a un daño irreversible del eritrocito. Esto sucede porque la HbS polimerizada se hernia a través de la membrana, constituida solo por una bicapa lipídica; tales alteraciones acentuadas de la membrana causan la entrada de Ca^{2+} , el entrecruzamiento de proteínas, y la salida de agua y potasio. Con la repetición de los episodios, los eritrocitos se deshidratan progresivamente y se hacen densos y rígidos, y las células más dañadas llegan, finalmente, a un estadio terminal no deformable que conserva la forma falciforme incluso cuando están completamente oxigenadas. Las células no deformables tienden a ser secuestradas y destruidas por los macrófagos, y tienen una fragilidad mecánica intrínseca mucho mayor, por lo que sufren una hemólisis intravascular.

La *oclusión microvascular* con la hipoxia y el infarto tisular resultantes es el aspecto clínico más importante de la enfermedad de células falciformes.

La tendencia a ocluir los vasos pequeños no depende estrictamente del porcentaje de células falciformes irreversibles en la sangre, sino que es función de la adhesividad del eritrocito (los eritrocitos falciformes expresan mayores cantidades de moléculas de adhesión), de la inflamación local y de la agregación de las plaquetas. El estancamiento de los eritrocitos en los lechos vasculares inflamados con frecuencia lleva a un círculo vicioso de adopción de forma de hoz de los eritrocitos, obstrucción, hipoxia y más inflamación. Además, la hemoglobina libre liberada de los eritrocitos rotos se une al óxido nítrico (NO) y lo inactiva, lo que aumenta el tono vascular y potencia la agregación plaquetaria.

Morfología (p. 637)

- La *sangre periférica* muestra un número variable de células falciformes irreversibles, reticulocitosis y células en diana debido a la deshidratación del eritrocito.
- En la lactancia, hay *esplenomegalia* debido a que la célula falciforme se queda atrapada en los cordones esplénicos. En la vida adulta, los episodios repetidos de oclusión vascular provocan fibrosis y contracción progresivas (*autoesplenectomía*).
- La *médula ósea* muestra hiperplasia normoblástica. Cuando esta es intensa, la expansión de la médula puede dar lugar a resorción ósea; puede producirse hematopoyesis extramedular.
- Las *oclusiones microvasculares* producen daño e infarto en varios tejidos.

Características clínicas (p. 637)

- La anemia hemolítica crónica (hematocrito del 18-30%) se asocia a hiperbilirrubinemia crónica y a una tendencia a formar cálculos biliares. La hipoxia crónica provocará un deterioro generalizado del crecimiento y del desarrollo.
- Las *crisis vasooclusivas* se manifiestan en forma de episodios dolorosos de necrosis isquémica, sobre todo en los huesos, en los pulmones, en el hígado, en el encéfalo, en el pene y en el bazo. La obstrucción vascular en la retina causa pérdida de agudeza visual e incluso ceguera. El *síndrome torácico agudo* es una crisis oclusiva vascular particularmente grave causada por una inflamación pulmonar que impide el flujo vascular pulmonar; las células falciformes y la oclusión reducen la función pulmonar, y pueden dar lugar a un ciclo mortal de empeoramiento pulmonar e hipoxia sistémica. El priapismo afecta a casi la mitad de los hombres tras la pubertad, con potencial asociación a lesión hipóxica y disfunción eréctil.
- Las *crisis aplásicas* debidas a una supresión transitoria de la eritropoyesis son desencadenadas por infecciones por parvovirus. Las *crisis por secuestro* se producen en niños con bazos intactos; la captación masiva de eritrocitos falciformes lleva a un aumento rápido de tamaño del bazo, a hipovolemia y, en ocasiones, al shock.
- La fibrosis esplénica progresiva y el deterioro de la vía alternativa del complemento predisponen a las infecciones, en particular por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

El diagnóstico se basa en las observaciones clínicas, las células falciformes en la sangre periférica y la detección de la HbS mediante una electroforesis de la hemoglobina. La detección prenatal es posible por medio del análisis del ADN fetal. La hidroxiurea es una piedra angular del tratamiento: aumenta las concentraciones de HbF y también reduce la producción de leucocitos (lo que reduce la inflamación). El 90% de los pacientes sobreviven a los 20 años de edad y más de la mitad de viven hasta los 60 años de edad.

Síndromes de talasemia (p. 638)

Los síndromes de talasemia son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios causados por mutaciones que reducen la síntesis de cadenas α - o β -globina (tabla 14-3). Las cadenas β están codificadas por un solo gen en el cromosoma 11

TABLA 14-3 Clasificación clínica y genética de las talasemias

Síndromes clínicos	Genotipo	Características clínicas	Genética molecular
β-talasemias			
β -talasemia mayor	β -talasemia homocigótica (β^0/β^0 , β^+/β^+ , β^0/β^+)	Grave; requiere transfusiones de sangre	Sobre todo mutaciones puntuales que provocan defectos en la transcripción, escisión y empalme o traslación del ARNm de la β -globina
β -talasemia intermedia	Variable (β^0/β^+ , β^+/β^+ , β^0/β , β^+/β)	Grave, pero no requiere transfusiones periódicas de sangre	
β -talasemia menor	β -talasemia heterocigótica (β^0/β , β^+/β)	Asintomática, con anemia leve o ausente; se ven anomalías de los eritrocitos	
α-talasemias			
Portador silente	$-/\alpha$ α/α	Asintomática; sin anomalías de los eritrocitos	Principalmente, deleciones génicas
Rasgo α -talasémico	$-/-$ α/α (asiático) $-/\alpha$ $-/\alpha$ (afroamericano, asiático)	Asintomática, como la β -talasemia menor	
Enfermedad HbH	$-/-$ $-/\alpha$	Grave; se parece a la β -talasemia intermedia	
Eritroblastosis fetal	$-/-$ $-/-$	Letal intraútero sin transfusiones	

(que da lugar a dos copias); las cadenas α están codificadas por dos genes muy ligados situados en el cromosoma 16 (que dan lugar a cuatro copias). La menor síntesis de una cadena tiene consecuencias patológicas debido a: 1) reducción de la hemoglobina intracelular (hipocromía), y 2) efectos relacionados con un exceso relativo de la otra cadena. Los síndromes son más frecuentes en países mediterráneos, partes de África y en el sudeste de Asia.

β -talasemias (p. 638)

Las β -talasemias se caracterizan por una síntesis deficiente de la β -globina:

- Las mutaciones β^0 anulan la síntesis de la β -globina; suele tratarse de mutaciones de terminación de cadena que dan lugar a codones de parada prematuros.
- Las mutaciones β^+ reducen la síntesis de β -globina (pero es detectable); la más frecuente implica una escisión aberrante del ARN, aunque algunas son mutaciones de la región promotora.

Patogenia molecular (p. 638). Con la menor síntesis de β -globina hay una menor producción de HbA; los eritrocitos «infrahemoglobinizados» son hipocrómicos y microcíticos, con capacidad de transporte del oxígeno reducida. Además, las cadenas α sobrantes no unidas forman agregados muy inestables que dañan la membrana celular; esto lleva a la destrucción de los precursores en la médula (eritropoyesis ineficaz) y al secuestro esplénico de los eritrocitos maduros. La anemia grave provoca una expansión compensadora acentuada de la médula eritropoyética que, finalmente, erosiona el hueso cortical y causa alteraciones esqueléticas en los niños en fase de crecimiento. La eritropoyesis ineficaz también se asocia a una absorción excesiva del hierro de la dieta; junto con las transfusiones repetidas de sangre, lo que conduce a una sobrecarga acentuada de hierro.

Síndromes clínicos (p. 639). La clasificación de la β -talasemia se basa en la gravedad de la anemia, y esta, en el defecto genético (β^+ o β^0), así como en la dosis genética (homocigótico o heterocigótico).

- **β -talasemia mayor** (p. 640): los pacientes con dos alelos de β -talasemia (β^+/β^+ , β^+/β^0 o β^0/β^0) suelen tener una anemia grave dependiente de las transfusiones; las manifestaciones comienzan a los 6-9 meses después del nacimiento cuando la síntesis de hemoglobina cambia de HbF a HbA.
- La sangre periférica muestra una anisocitosis acentuada (variabilidad en el tamaño de la célula) con muchos eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, células en diana y fragmentos eritrocíticos; también son frecuentes los precursores de eritrocitos poco hemoglobinizados (normoblastos).
- Hay una expansión acentuada de la médula hematopoyética, con erosión del hueso cortical existente y la consiguiente formación de hueso nuevo. Es frecuente la hematopoyesis extramedular con esplenomegalia.
- Sin transfusiones, la muerte se produce a una edad temprana debido a una profunda anemia. Las transfusiones de sangre reducen la anemia y suprimen las deformidades óseas secundarias. En pacientes con múltiples transfusiones, la morbilidad y la mortalidad se relacionan con la insuficiencia cardíaca debida a la sobrecarga progresiva de hierro y la hemocromatosis secundaria; la quelación de hierro puede reducir (pero no impedir) estas complicaciones. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo.
- **β -talasemia menor** (p. 641): los heterocigóticos son habitualmente asintomáticos debido a la síntesis suficiente de β -globina.
- La sangre periférica muestra alteraciones leves, como hipocromía, microcitosis, punteado basófilo y células en diana. La electroforesis de la hemoglobina muestra un aumento de la HbA₂ (hemoglobina $\alpha_2\delta_2$) debido a un aumento de la relación entre la síntesis de δ -globina y β -globina.

- El reconocimiento del rasgo β -talasémico es importante para el consejo genético.
- β -talasemia intermedia: las consecuencias clínicas y la gravedad son intermedias entre las formas mayor y menor. Estos pacientes muestran heterogeneidad genética.

α -talasemias (p. 641)

Las α -talasemias se deben a defectos heredados que reducen la síntesis de α -globina; la eliminación genética es la causa genética más frecuente. Las consecuencias clínicas se deben a una síntesis desequilibrada de cadenas α y del resto (cadenas γ en la lactancia, cadenas β y δ después de los 6 meses de edad). Los tetrámeros de cadena β libres (hemoglobina H [HbH]) tienen una afinidad sumamente alta por el O_2 y, por tanto, causan una hipoxia tisular desproporcionada respecto a las concentraciones de hemoglobina. Además, la HbH tiende a la oxidación, lo que conduce a la precipitación de los agregados proteínicos intracelulares que promueven el secuestro de eritrocitos por los macrófagos. Las cadenas γ libres forman tetrámeros estables (HbBarts) que también se unen al O_2 con excesiva avidez, lo que provoca hipoxia tisular.

Síndromes clínicos (p. 641)

- *Estado de portador silente* (p. 641): completamente asintomático, debido a la eliminación de un solo gen de la α -globina; apenas son detectables cambios en la síntesis total de α -globina.
- *Rasgo de α -talasemia* (p. 641): un cromosoma tiene dos genes de α -globina o cada cromosoma tiene un gen deleciónado; el cuadro clínico es comparable al de la β -talasemia menor. Aunque estos dos genotipos tienen la misma expresión clínica, difieren en si la descendencia tiene riesgo de sufrir una α -talasemia grave (\geq tres cadenas α deleciónadas).
- *Enfermedad de la HbH* (p. 641): la eliminación de tres genes de la α -globina provoca una supresión acentuada de la síntesis de la cadena α y la formación de tetrámeros de HbH inestables; su expresión clínica es parecida a la de la β -talasemia intermedia.
- *Eritroblastosis fetal* (p. 642): eliminación de los cuatro genes de la α -globina. Se permite el desarrollo fetal temprano por la síntesis de cadena de la ζ -globina embrionaria; sin embargo, a medida que la síntesis de la ζ -globina cesa y los tetrámeros de $\zeta_2\gamma_2$ fetales son sustituidos por tetrámeros de γ -globina (HbBarts), la alta afinidad por el oxígeno de la hemoglobina recién sintetizada impide la liberación del O_2 a los tejidos y es incompatible con la vida. Las transfusiones intrauterinas (y después durante toda la vida) pueden salvar la vida.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (p. 642)

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una rara enfermedad hemolítica ligada al cromosoma X debida a mutaciones adquiridas en el gen del grupo A de complementación del fosfatidilinositol glucano (PIGA); las mutaciones de PIGA dan lugar a una expresión deficiente de una familia de proteínas ancladas normalmente en la membrana celular a través del glucosilfosfatidilinositol (GPI). Entre las proteínas ligadas a GPI afectadas están varias que regulan la inactivación del complemento: el factor acelerador de la degradación (CD55), el inhibidor de membrana de la lisis reactiva (CD59) y la proteína de unión a C8. Su deficiencia hace a los eritrocitos hipersensibles al complemento, que se activa espontáneamente en un grado bajo. También se afectan proteínas ligadas al GPI de granulocitos y plaquetas, lo que aumenta la predisposición a la trombosis, en particular en las venas portales, cerebrales y hepáticas. La hemólisis es intravascular pero paroxística y nocturna solo en el 25% de los casos. Un anticuerpo monoclonal (eculizumab) que previene la conversión de la fracción C5 del complemento en C5a reduce drásticamente la hemólisis, así como el riesgo de trombosis intravascular.

La HPN puede aparecer debido a una respuesta autoinmunitaria a las proteínas ligadas al GPI situadas en las células madre hematopoyéticas. En este escenario, los pocos clones que albergan un gen PIGA mutado

tienen así una ventaja selectiva y, finalmente, «toman» la médula. Esta base patogénica explica la asociación entre la HPN y la anemia aplásica, un síndrome con fracaso medular con una patogenia autoinmunitaria. En el 5-10% de los pacientes, la HPN se transforma en una leucemia mieloide aguda o en un síndrome mielodisplásico. El trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser curativo.

Anemia hemolítica inmunitaria (p. 643)

La anemia hemolítica inmunitaria se debe a anticuerpos que se unen a los eritrocitos y provocan su destrucción prematura; la clasificación se basa en las características del anticuerpo responsable (v. exposición posterior). El diagnóstico requiere la detección de anticuerpos y/o complemento en los eritrocitos. Esto se consigue mediante la *prueba de Coombs directa*, en la cual se mezclan los eritrocitos del paciente con anticuerpos dirigidos contra la inmunoglobulina humana o el complemento, y la aglutinación de los eritrocitos constituye una prueba positiva. En la *prueba de Coombs indirecta* se estudia la capacidad del suero del paciente de aglutinar eritrocitos de prueba que expresen antígenos de superficie específicos.

El *tipo de anticuerpos calientes* (p. 643) es la anemia hemolítica inmunitaria más frecuente; la mitad de los casos son idiopáticos (*primarios*), y el resto se asocian a otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus), neoplasias linfoides o hipersensibilidad a fármacos. Lo más frecuente es que anticuerpos del tipo inmunoglobulina G (IgG) contra los eritrocitos (anti-Rh en la mayoría de los casos idiopáticos) cubran al eritrocito y actúen como opsoninas; los eritrocitos se hacen esféricos debido a una fagocitosis parcial por los macrófagos y, finalmente, son destruidos completamente en el bazo. La esplenomegalia es característica. Las anemias hemolíticas inducidas por fármacos se producen por medio de dos mecanismos:

- **Fármacos antigénicos:** los fármacos (p. ej., penicilina, cefalosporinas, quinidina) se unen a la superficie del eritrocito; entonces, los anticuerpos interaccionan con el fármaco o un complejo eritrocito-fármaco.
- **Fármacos que rompen la tolerancia:** los fármacos (p. ej., α -metildopa) inducen anticuerpos frente a antígenos intrínsecos de los eritrocitos.

La anemia de *tipo de aglutininas frías* (p. 643) se debe a anticuerpos IgM que aglutinan a los eritrocitos a bajas temperaturas; supone el 15-30% de las anemias hemolíticas inmunitarias.

- La hemólisis *aguda* ocurre durante la recuperación de ciertas infecciones (p. ej., infecciones por *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr o virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Suele ser autolimitada y raramente induce una hemólisis significativa.
- La hemólisis *crónica* puede ser idiopática o producirse en el contexto de una neoplasia de linfocitos B. Los síntomas clínicos se deben a una aglutinación de los eritrocitos y a una fijación del complemento en los lechos vasculares que están por debajo de 30 °C; aunque hay una mínima hemólisis mediada por el complemento, las células cubiertas son fácilmente fagocitadas en el bazo, el hígado y la médula ósea. La anemia hemolítica es de intensidad variable; la obstrucción vascular en zonas expuestas a temperaturas frías da lugar a palidez, cianosis y fenómeno de Raynaud.

La anemia de *tipo de hemolisina fría* (p. 644) se da en la *hemoglobinuria paroxística al frío*, y es capaz de provocar una hemólisis intravascular importante (a veces mortal). Los autoanticuerpos son IgG que se unen al antígeno del grupo sanguíneo P a bajas temperaturas y fijan el complemento; cuando la temperatura se eleva, se produce la hemólisis. La mayoría de los casos se dan en niños después de infecciones víricas y son transitorios.

Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo en los eritrocitos (p. 644)

El flujo turbulento y el aumento de fuerzas cortantes provocan la fragmentación del eritrocito y la hemólisis intravascular; la sangre periférica revela eritrocitos fragmentados (*esquistocitos*). Las causas son:

- Válvulas cardíacas protésicas (mecánicas más que bioprotésicas).
- Anemia hemolítica microangiopática con estrechamiento microvascular difuso debido a depósito de fibrina o plaquetas (p. ej., coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica [PTT], síndrome hemolítico urémico [SHU]).

Anemias por descenso de la eritropoyesis (p. 645)

La reducción de la producción de eritrocitos puede deberse a una deficiencia de eritropoyetina o un nutriente vital (hierro, vitamina B₁₂, folato), defectos hereditarios, neoplasias o fracaso de las células madre.

Anemias megaloblásticas (p. 645)

Las anemias megaloblásticas obedecen mayoritariamente a concentraciones inadecuadas de vitamina B₁₂ o folato. Hay múltiples vías inductoras de tales carencias (tabla 14-4). El folato y la vitamina B₁₂ son coenzimas necesarias para la síntesis de timidina (y también participan en la síntesis normal de metionina); si faltan, la síntesis inadecuada del ADN causa una alteración de la maduración nuclear de las células que proliferan rápidamente. El bloqueo resultante de la división celular da lugar a eritrocitos y precursores eritroides grandes (megaloblastos) y también afecta

TABLA 14-4 Causas de la anemia megaloblástica

Deficiencia de vitamina B₁₂

Descenso de la ingesta

Dieta inadecuada, vegetarianos

Alteración de la absorción

Deficiencia de factor intrínseco

Anemia perniciosa

Gastrectomía

Estados de malabsorción

Enfermedad intestinal difusa (p. ej., linfoma, esclerosis sistémica)

Resección ileal, ileítis

Captación parasitaria competitiva

Infestación por *Diphyllobothrium*

Sobrecrecimiento bacteriano en asas ciegas y divertículos intestinales

Deficiencia de ácido fólico

Descenso de la captación

Dieta inadecuada, alcoholismo, infancia

Alteración de la absorción

Estados de malabsorción

Enfermedad intestinal intrínseca

Anticonvulsivos, anticonceptivos orales

Aumento de las pérdidas

Hemodiálisis

Aumento de los requerimientos

Embarazo, infancia, cáncer diseminado, incremento importante de la hematopoyesis

Alteración de la utilización

Antagonistas del ácido fólico

No responde al tratamiento con vitamina B₁₂ o ácido fólico

Inhibidores metabólicos de la síntesis de ADN y/o del metabolismo de los folatos (p. ej., metotrexato)

a la maduración del granulocito. Las complicaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina B₁₂ (v. más adelante) se atribuyen a una degradación anómala de la mielina.

Morfología (p. 645)

- Anisocitosis prominente en la sangre periférica con eritrocitos grandes y ovals (macroovalocitos).
- En la médula, la maduración nuclear del precursor eritroide es posterior a la maduración citoplásmica; la eritropoyesis ineficaz se refleja en un aumento de la apoptosis con una hiperplasia megaloblástica compensadora.
- Granulocitopoyesis anómala con metamielocitos gigantes en la médula y neutrófilos hipersegmentados en la sangre periférica.

Metabolismo normal de la vitamina B₁₂ (p. 645; fig. 14-1)

Los microorganismos son la fuente final de vitamina B₁₂ (cobalamina); las plantas y las verduras contienen poca cobalamina y la mayor parte de la misma en la dieta procede de derivados de animales.

- La digestión péptica libera la vitamina B₁₂ de la dieta; está unida a proteínas salivales llamadas *R-aglutinantes*.
- Los complejos R-B₁₂ se digieren en el duodeno por medio de la acción de proteasas pancreáticas; la vitamina B₁₂ liberada se une al factor intrínseco (FI), una proteína secretada por las células parietales del fondo gástrico.
- Los complejos FI-B₁₂ se unen a receptores para el FI situados en el epitelio de la porción distal del íleon; la vitamina B₁₂ absorbida forma complejos con la transcobalamina II y es transportada a los tejidos.
- El 1% de la vitamina B₁₂ ingerida puede absorberse a través de una vía alternativa independiente del FI o del íleon terminal.

Excepto los veganos estrictos o en el alcoholismo crónico, la mayoría de las dietas contienen la cantidad adecuada de cobalamina. Así, la mayoría de las deficiencias en vitamina B₁₂ se deben a una alteración de la absorción:

- La aclorhidria (en ancianos) reduce la liberación de vitamina B₁₂ desde los R-aglutinantes.
- La gastrectomía causa la pérdida de FI.
- Anemia perniciosa (v. exposición posterior).
- La resección de la porción distal del íleon impide la absorción de FI-B₁₂.
- Síndromes por malabsorción.
- Aumento de las necesidades (p. ej., embarazo).

Anemias por deficiencia de la vitamina B₁₂: anemia perniciosa (p. 645)

La anemia perniciosa es una forma específica de anemia megaloblástica causada por una gastritis autoinmunitaria y la pérdida acompañante de la producción de FI. La lesión gástrica probablemente la inicien linfocitos T autorreactivos; los autoanticuerpos secundarios contra proteínas implicadas en la captación de vitamina B₁₂ no son causa primaria de la enfermedad, sino que pueden exacerbar el proceso:

- Los anticuerpos de tipo I (presentes en el 75% de los pacientes) bloquean la unión de la vitamina B₁₂ al FI.
- Los anticuerpos de tipo II bloquean el FI o la unión de FI-B₁₂ al receptor ileal.
- Los anticuerpos de tipo III (el 85-90% de los pacientes) dirigidos contra proteínas de la bomba de protones parietal influyen en la secreción de ácido.

Morfología (p. 648)

- La médula ósea muestra una hiperplasia eritroide megaloblástica, mielocitos gigantes y metamielocitos, neutrófilos hipersegmentados y grandes núcleos multilobulados en los megacariocitos.

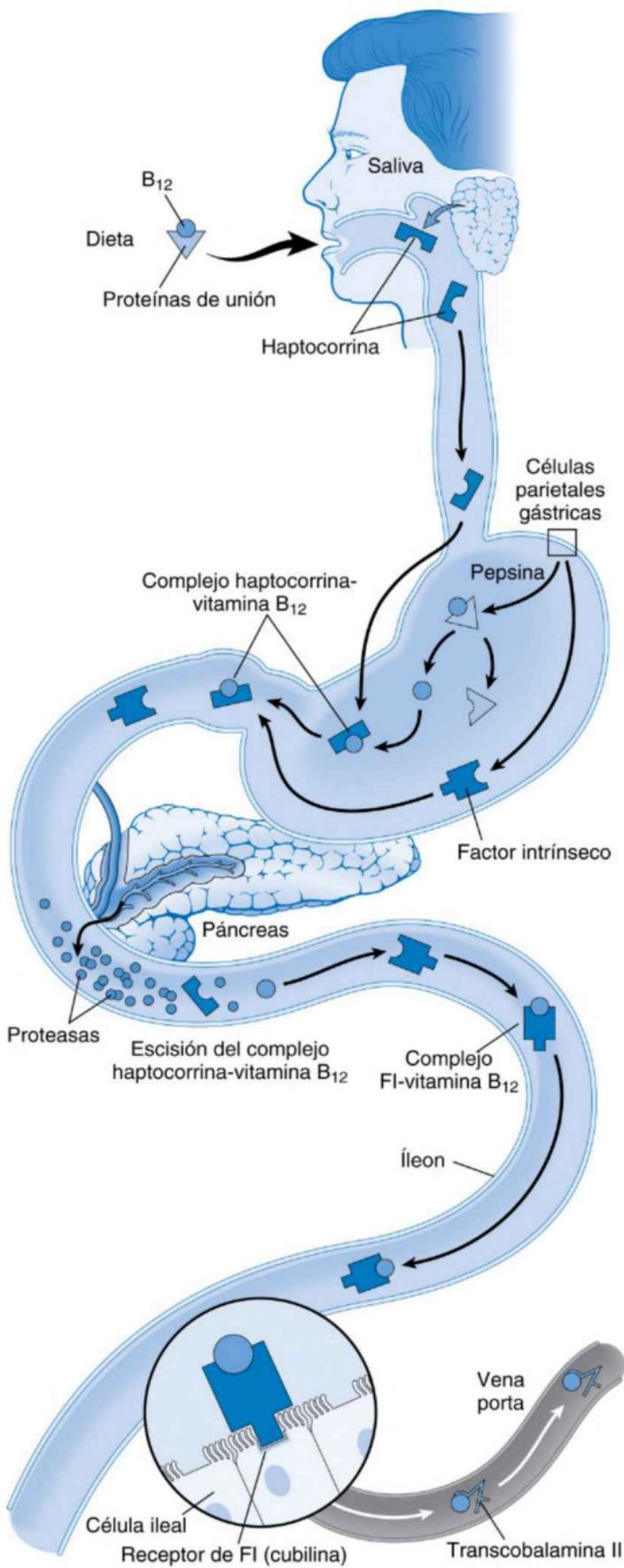


Figura 14-1 Esquema de la absorción y metabolismo de la vitamina B₁₂.

- Glositis atrófica; la lengua está brillante, satinada y enrojecida.
- Atrofia del fondo gástrico con la práctica ausencia de células parietales y su sustitución por células secretoras de moco («intestinalización»).
- Las lesiones en el sistema nervioso central (SNC) aparecen en el 75% de los casos, y se caracterizan por desmielinización de los cordones medulares dorsales y laterales.

Características clínicas (p. 648). El comienzo es progresivo, con síntomas debidos a la anemia y a la afectación medular posterolateral; esta última comprende una paresia espástica y una ataxia sensitiva. El diagnóstico se basa en la presencia de anemia megaloblástica, leucopenia con neutrófilos hipersegmentados, concentraciones séricas bajas de vitamina B₁₂, y aumento de la homocisteína y del ácido metilmalónico (consecuencias de la reducción de la síntesis de timidina y metionina). El diagnóstico se confirma por una reticulocitosis profunda después de la administración parenteral de vitamina B₁₂; los anticuerpos séricos contra el FI son muy específicos de la anemia perniciosa. Hay una asociación significativa entre esta entidad y otros trastornos autoinmunitarios de las glándulas suprarrenales y de la tiroides; los pacientes con anemia perniciosa también tienen un mayor riesgo de cáncer gástrico.

Anemia por deficiencia de folatos (p. 648)

El folato participa en la transferencia de unidades de carbono en diversas vías bioquímicas. Su deficiencia induce una anemia megaloblástica que es indistinguible de una deficiencia de B₁₂ clínicamente y mediante un examen de la sangre; es notable, sin embargo, que no se produzcan la atrofia gástrica ni las secuelas neurológicas de la deficiencia de vitamina B₁₂. El diagnóstico de la deficiencia de folatos requiere la demostración de una reducción de las concentraciones séricas o eritrocíticas de folato. La deficiencia ocurre por:

- Un consumo inadecuado (p. ej., alcohólicos crónicos, muy ancianos o indigentes).
- Síndromes por malabsorción (p. ej., esprúe) o enfermedad infiltrante difusa del intestino (p. ej., linfoma).
- Aumento de las demandas (p. ej., embarazo, lactancia o cáncer diseminado).
- Antagonistas del folato (p. ej., metotrexato para la quimioterapia).

Anemia ferropénica (p. 649)

La deficiencia de hierro es el trastorno nutricional más frecuente en el mundo, con signos y síntomas fundamentalmente relacionados con una síntesis de hemoglobina inadecuada.

Metabolismo del hierro (p. 649)

La dieta occidental normal contiene 10-20 mg de hierro al día, la mayoría en forma de hierro hemo, presente en productos animales (el resto es hierro inorgánico procedente de las verduras); el consumo es habitualmente suficiente para equilibrar pérdidas diarias de 1-2 mg por la piel y las células epiteliales digestivas descamadas. Aproximadamente el 15-20% del hierro corporal total se guarda en una *forma almacenada* unida a la hemosiderina o la ferritina; la concentración sérica de ferritina es un buen indicador de los depósitos totales de hierro. El resto del hierro corporal se une a varias proteínas funcionales; el 80% está en la hemoglobina y la mioglobina, la catalasa y los citocromos constituyen el resto. El exceso de hierro puede ser muy tóxico, de manera que hay que regular muy bien su captación.

El equilibrio del hierro se mantiene regulando la absorción del hierro de la dieta a través del epitelio duodenal (fig. 14-2). El hierro hemo entra en las células mucosas directamente (aproximadamente el 20% es absorbible), mientras que el no hemo se reduce primero a hierro ferroso (a través del citocromo *b*) antes de su transporte; solo se absorbe el 1-2% del hierro no hemo. El hierro absorbido se transporta a través de la membrana

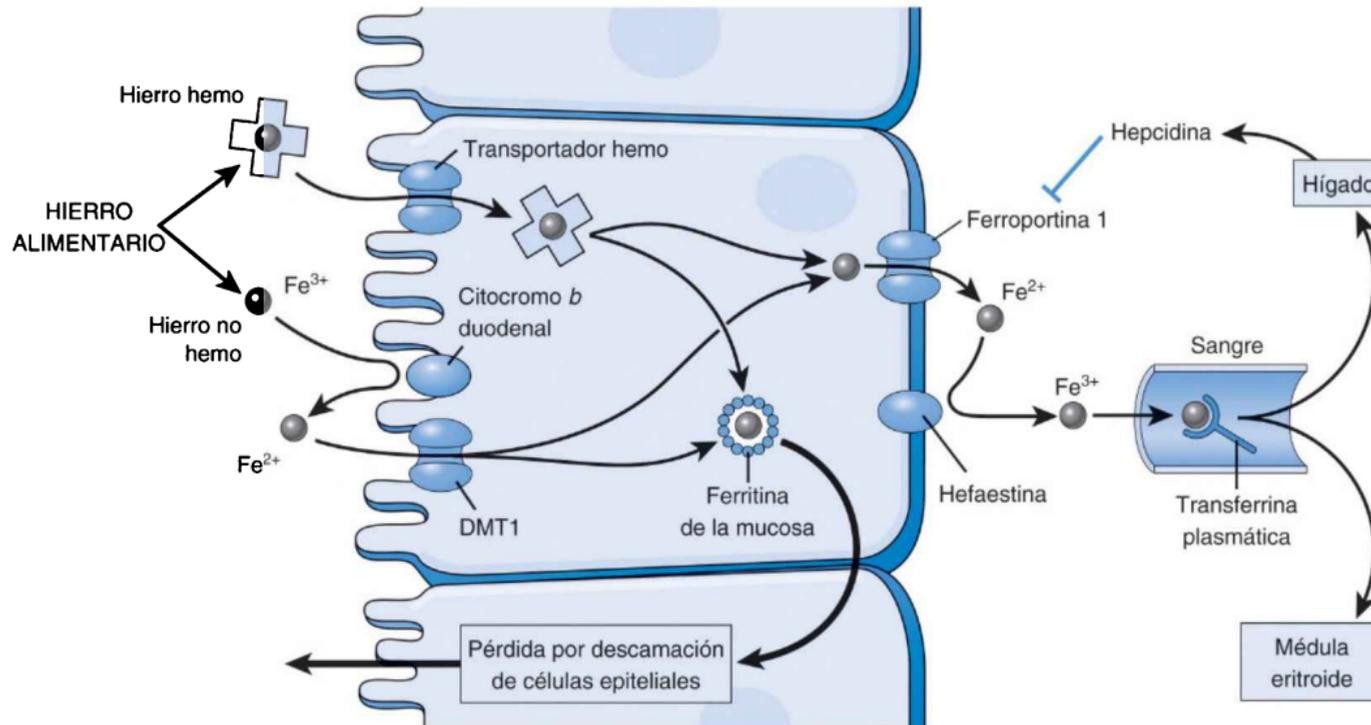


Figura 14-2 Regulación de la absorción de hierro en el duodeno; se representa la captación de hierro hemo y no hemo en la célula epitelial. Cuando las reservas de hierro están completas y la actividad eritropoyética es normal, las concentraciones plasmáticas de hepcidina son altas. Esto induce la reducción de la ferroportina y el atrapamiento de la mayoría del hierro absorbido en células epiteliales, que a continuación se pierde cuando las células epiteliales duodenales se desprenden y pasan al resto del intestino. Al contrario, cuando las reservas de hierro disminuyen o se estimula la eritropoyesis, las concentraciones de hepcidina disminuyen y aumenta la expresión superficial de ferroportina, lo que permite que una mayor fracción del hierro absorbido pase a la transferrina plasmática. *DMT1*, transportador 1 de metales divalentes.

basolateral, donde se une a la transferrina plasmática para su distribución a través del cuerpo; este transporte basolateral requiere ferroportina, un transportador de membrana, y hefaestina para reoxidar el hierro reducido. El resto del hierro intracelular se une a la ferritina y después se pierde cuando el epitelio se desprende durante el recambio normal. La homeostasis del hierro está regulada en gran parte por la hepcidina, un péptido hepático que bloquea la captación duodenal de hierro al inducir la degradación de la ferroportina. A medida que las concentraciones de hepcidina disminuyen (p. ej., con la reducción de los depósitos de hierro o el aumento de la eritropoyesis), aumenta la expresión de ferroportina y el transporte de hierro al torrente sanguíneo. Por el contrario, a medida que los depósitos se reponen, las concentraciones de hepcidina aumentan, la ferroportina se degrada y se bloquea el transporte de hierro al torrente sanguíneo. La hepcidina también bloquea la liberación de hierro desde los macrófagos, una fuente importante de hierro para la síntesis de hemo en la eritropoyesis. Las alteraciones en las concentraciones de hepcidina conducen a otras en el metabolismo del hierro, que van desde algunas formas de anemia a la *hemocromatosis* (sobrecarga sistémica de hierro).

Etiología (p. 651)

El equilibrio negativo del hierro puede deberse a: 1) un consumo bajo en la dieta (raro en EE. UU.); 2) malabsorción; 3) demandas excesivas (lactancia o embarazo), o 4) pérdida crónica de sangre. La última es la causa más importante de anemia por deficiencia de hierro en el mundo occidental; la pérdida de sangre se produce en el tubo digestivo (p. ej., úlceras pépticas, cáncer de colon, hemorroides) o el aparato genital femenino (p. ej., menstruación).

Patogenia (p. 652)

La anemia se produce cuando las reservas de hierro se agotan; se acompaña de unas concentraciones séricas bajas de hierro y ferritina, así como de una saturación de transferrina baja.

Morfología (p. 652)

Cualquiera que sea la causa, la deficiencia de hierro produce una *anemia hipocrómica microcítica*, con un aumento de la palidez central del eritrocito y poiquilocitosis. La médula muestra una hiperplasia eritroide leve a moderada, con pérdida del hierro teñible en los macrófagos medulares.

Características clínicas (p. 652)

Junto con la astenia y la palidez que acompañan a la anemia, la pérdida de enzimas esenciales que contienen hierro puede causar alopecia, coiloniquia y atrofia de la lengua y la mucosa gástrica. Puede aparecer la *triada de Plummer-Vinson* de anemia hipocrómica microcítica, glositis atrófica y membranas esofágicas.

Anemia de la enfermedad crónica (p. 652)

La anemia de la enfermedad crónica aparece en el contexto de inflamación crónica, infecciones o las neoplasias; el aumento de la interleucina 6 aumenta la producción hepática de hepcidina, y reduce la pérdida de hierro en el epitelio duodenal y los macrófagos (v. exposición anterior). La producción de eritropoyetina también es demasiado baja, lo que exacerba la anemia. El hierro sérico está bajo, pero las concentraciones de ferritina están elevadas. La anemia es normocítica o normocrómica, o microcítica o hipocrómica. El tratamiento satisfactorio de la enfermedad subyacente corrige la anemia; el tratamiento con eritropoyetina es parcialmente eficaz.

Anemia aplásica (p. 653)

La anemia aplásica es un síndrome provocado por un fracaso hematopoyético primario crónico; se produce una pancitopenia que afecta a todas las líneas.

Patogenia (p. 653)

Las causas conocidas se encuadran en tres categorías generales:

- Exposiciones a tóxicos:
 - Irradiación corporal total.
 - Los fármacos o las sustancias químicas son las causas más frecuentes de anemia aplásica secundaria; la supresión medular puede relacionarse con la dosis, ser predecible y reversible (benceno, sustancias alquilantes y antimetabolitos como la vincristina) o idiosincrásica, y afectar solo a algunos sujetos expuestos de una forma impredecible (cloranfenicol, clorpromacina y estreptomina).
- Infecciones víricas (con mayor frecuencia, hepatitis no A, no B, no C y no G).
- Enfermedades hereditarias (p. ej., anemia de Fanconi, defectos en la actividad de la telomerasa).

En los casos idiopáticos (65% de las anemias aplásicas), el fracaso de la célula madre puede deberse a:

- Un defecto primario en el número o en la función de células madre, en algunos casos debido a la exposición a mutágenos; en ocasiones células madre con un trastorno genético se transforman en neoplasias mieloides.
- Supresión de células madre con una alteración antigénica por mecanismos inmunitarios mediados por linfocitos T.

Morfología (p. 654)

Médula hipocelular (las células hematopoyéticas son sustituidas por células grasas), con efectos secundarios debidos a la granulocitopenia (infecciones) y la trombocitopenia (hemorragias).

Características clínicas (p. 654)

El comienzo es lento con síntomas relacionados con la pancitopenia; no hay esplenomegalia. La retirada de una posible causa puede a veces conseguir la recuperación; es más frecuente la necesidad de trasplante de médula ósea o la inmunodepresión.

Aplasia eritrocítica pura (p. 655)

La aplasia eritrocítica pura es una forma de fracaso medular debida a la supresión del precursor eritroide. Fuera de los casos asociados a las infecciones por el parvovirus B19 (que infectan y destruyen a los precursores de los eritrocitos), es probable que la causa sea autoinmunitaria; puede asociarse a la exposición a fármacos, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias (p. ej., leucemia de células grandes granulares o timoma). En estos contextos, la anemia puede remitir con inmunodepresión, plasmáfesis o tras la resección del timoma.

Otras formas de fracaso medular (p. 655)

- *Anemia mieloptísica*: lesiones ocupantes de espacio (p. ej., cáncer metastásico o enfermedad granulomatosa) destruyen y distorsionan la arquitectura medular y deprimen la hematopoyesis; causan pancitopenia, a menudo con precursores inmaduros en la sangre periférica.
- *Insuficiencia renal crónica*: se asocia casi siempre a anemia. Aunque es multifactorial, la producción insuficiente de eritropoyetina es lo más importante; la eritropoyetina recombinante habitualmente es eficaz.
- *Enfermedad hepatocelular* (tóxica, infecciosa o cirrótica): la anemia se debe sobre todo a un fracaso de la médula ósea, exacerbado a menudo por hemorragias (varices) y deficiencia de folatos y/o hierro.
- *Trastornos endocrinos*, en particular el hipotiroidismo.

Policitemia (p. 656)

El término *policitemia* denota un número elevado de eritrocitos, habitualmente con un aumento asociado de la concentración de hemoglobina. El aumento *relativo* puede deberse a una hemoconcentración por una deshidratación (p. ej., privación de agua, vómitos o diarrea) o por *policitemia por estrés* (también llamada síndrome de *Gaisböck*). El *aumento absoluto* puede ser:

- *Primario* debido a una *policitemia vera*, un trastorno mieloproliferativo en el que los precursores de los eritrocitos proliferan independientemente de la eritropoyetina. Las mutaciones en el receptor de la eritropoyetina también pueden independizar su actividad de la eritropoyetina.
- *Secundario* debido a un aumento de la eritropoyetina, que puede ser fisiológico (enfermedad pulmonar, permanencia a altitudes elevadas, cardiopatía cianótica) o fisiopatológico (tumores secretores de eritropoyetina, como los carcinomas de células renales o los hepatocarcinomas).

Trastornos hemorrágicos: diátesis hemorrágicas (p. 656)

La hemorragia excesiva puede deberse a fragilidad vascular, trastornos de las plaquetas y/o defectos de la coagulación. Su evaluación exige un estudio de laboratorio: los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial (y las concentraciones de factores de la coagulación y anticoagulantes específicos) evalúan los componentes proteínicos, mientras que los análisis del número y de la función de las plaquetas (p. ej., tiempo de hemorragia) estudian los aspectos celulares.

Trastornos hemorrágicos causados por anomalías de las paredes de los vasos (p. 657)

Estos trastornos son relativamente frecuentes pero suelen causar solo petequias y púrpura sin hemorragias acentuadas. El número de plaquetas y los tiempos de coagulación y hemorragia suelen ser normales. Entre sus causas están:

- *Infecciones* (p. ej., meningococo y rickettsia): los mecanismos subyacentes son la lesión microvascular (vasculitis) o la CID.
- *Reacciones a fármacos*: se atribuyen al depósito de inmunocomplejos con la vasculitis por hipersensibilidad resultante.
- *Escaso soporte vascular*: síntesis anómala de colágeno (p. ej., escorbuto o síndrome de Ehlers-Danlos), pérdida del tejido de soporte perivascular (p. ej., síndrome de Cushing) o depósito de amiloide en la pared vascular.
- *Púrpura de Schönlein-Henoch*: es una respuesta de hipersensibilidad sistémica debida al depósito de inmunocomplejos que se caracteriza por exantema purpúrico, dolor abdominal, poliartalgias y glomerulonefritis aguda.
- *Telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Weber-Rendu)*: es un trastorno autosómico dominante que puede ser causado por mutaciones en al menos cinco genes distintos, la mayoría de los cuales modulan la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Se caracteriza por vasos de pared delgada dilatados (a menudo en las mucosas de nariz y tubo digestivo).
- La *amiloidosis perivascular (con frecuencia asociada a amiloidosis de cadenas ligeras de amiloide)* puede debilitar las paredes vasculares; suele manifestarse con petequias mucocutáneas.

Hemorragias relacionadas con el descenso del número de plaquetas: trombocitopenia (p. 657)

La *trombocitopenia* se define por cifras $\leq 100.000/\mu\text{l}$, pero la hemorragia espontánea no aparece hasta que las plaquetas son $\leq 20.000/\mu\text{l}$; las cifras

entre 20.000 y 50.000/ μ l pueden exacerbar la hemorragia postraumática. La mayoría de las hemorragias espontáneas afectan a los vasos pequeños de la piel y de las mucosas. Las causas de trombocitopenia son:

- *Menor producción de plaquetas* debida a una megacariocitopoyesis ineficaz (p. ej., VIH, síndromes mielodisplásicos) o a enfermedad medular generalizada que también afecta al número de megacariocitos (p. ej., anemia aplásica, cáncer diseminado).
- *Reducción de la supervivencia de plaquetas* debido a un mayor consumo (p. ej., CID) o a una destrucción inmunitaria de las plaquetas, y esta última es secundaria a anticuerpos antiplaquetarios o al depósito de inmunocomplejos en las plaquetas.
- *Secuestro* en la pulpa roja de bazo aumentados de tamaño.
- *Dilución* debida a transfusiones masivas; el almacén prolongado de sangre completa da lugar al secuestro de las plaquetas. Así, mientras que el volumen plasmático y la masa de eritrocitos se reconstituye con la transfusión, el número de plaquetas circulantes está relativamente reducido.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica (p. 658)

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) crónica se debe a autoanticuerpos frente a las plaquetas; pueden ser primarias o surgir en el contexto de ciertas exposiciones o de trastornos existentes (p. ej., lupus, neoplasias de linfocitos B o VIH).

Patogenia (p. 658)

Los autoanticuerpos frente a las plaquetas se dirigen habitualmente contra uno de dos antígenos plaquetarios: los complejos glucoproteínicos IIb/IIIa o Ib/IX de la membrana de la plaqueta. La destrucción de plaquetas cubiertas de anticuerpos ocurre en el bazo y la esplenectomía puede ser beneficiosa.

Morfología (p. 658)

El bazo tiene un tamaño normal, pero muestra una congestión sinusoidal y centros germinales prominentes. La cifra de megacariocitos de la médula ósea está aumentada.

Características clínicas (p. 658)

La PTI crónica es una enfermedad de mujeres < 40 años de edad; a menudo hay una larga historia de tendencia a los hematomas o epistaxis. Las hemorragias cutáneas con frecuencia toman la forma de petequias. Las manifestaciones iniciales pueden ser la melena, la hematuria o las menstruaciones abundantes; las hemorragias subaracnoideas o intracerebrales son raras pero graves. El tiempo de hemorragia está alargado, mientras que los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial son normales; las pruebas de detección de anticuerpos antiplaquetarios no son fiables. La mayoría de los pacientes responden a los glucocorticoides (inhiben la función del macrófago), pero algunos precisan una esplenectomía o una inmunomodulación (p. ej., anticuerpos anti-CD20).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda (p. 659)

La PTI aguda es sobre todo un trastorno autolimitado que se observa especialmente en niños después de una infección vírica; la destrucción plaquetaria se debe a una producción transitoria de autoanticuerpos antiplaquetarios.

Trombocitopenia medicamentosa (p. 659)

La trombocitopenia inducida por fármacos aparece cuando los fármacos actúan como haptenos sobre las proteínas plaquetarias o participan en la formación de inmunocomplejos que se depositan en la superficie de las plaquetas; los anticuerpos frente a los fármacos o moléculas modificadas de las plaquetas provocan la eliminación de las plaquetas por medio de su ingestión por los macrófagos.

La *trombocitopenia inducida por heparina (TIH)* tiene una patogenia característica. La trombocitopenia de *tipo I* se produce rápidamente después de la administración del fármaco y se debe al efecto agregante directo sobre las plaquetas de la heparina; habitualmente tiene poca relevancia clínica y se resuelve espontáneamente. La trombocitopenia de *tipo II*, aunque menos frecuente, tiene muchas posibilidades de provocar consecuencias clínicas adversas. Ocurre de 5 a 14 días después del tratamiento y se debe a autoanticuerpos dirigidos contra un complejo de heparina y el factor plaquetario 4 que activa las plaquetas. Esto provoca, a su vez, trombos en arterias y venas –incluso en el contexto de trombocitopenia– que pueden amenazar la extremidad y la vida (p. ej., por embolia pulmonar de trombosis venosas profundas). El tratamiento requiere retirar la heparina y administrar una anticoagulación alternativa.

Trombocitopenia asociada al VIH (p. 659)

La trombocitopenia asociada al VIH se debe a una reducción de la producción de plaquetas y a un aumento de su destrucción. Los megacariocitos expresan CXCR4 y CD4 y, por tanto, pueden estar infectados directamente por el VIH; las células infectadas tienden a la apoptosis y a la producción de plaquetas defectuosas. La alteración de la regulación de los linfocitos B mediada por el VIH lleva a la aparición de autoanticuerpos antiplaquetarios, que también pueden provocar su destrucción prematura.

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico (p. 659)

La PTT y el SHU se relacionan con trastornos encuadrados en el espectro de las *microangiopatías trombóticas*; estas se caracterizan por trombocitopenia, anemia microangiopática hemolítica, fiebre, deficiencias neurológicas transitorias (en la PTT) o insuficiencia renal (en el SHU). Aunque con unas manifestaciones clínicas similares a la CID, la activación del sistema de la coagulación no es una característica destacada de las microangiopatías trombóticas; en cambio, el SHU y la PTT se deben a una activación excesiva de las plaquetas. La mayoría de las manifestaciones clínicas se deben a *microtrombos hialinos generalizados* en arteriolas y capilares compuestos de agregados densos de plaquetas y fibrina.

- La PTT se asocia a deficiencias hereditarias o adquiridas de ADAMTS13, una metaloproteinasa sérica que limita el tamaño de los multímeros de factor de von Willebrand (vWF) en el plasma. Si falta, se acumulan multímeros de masa molecular muy alta que son capaces de promover la agregación plaquetaria en toda la microcirculación. En el caso de PTT adquirida, los pacientes tienen a menudo anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13.
- El SHU «típico» (epidémico) suele suceder a las infecciones digestivas por *Escherichia coli* productora de verotoxina; la verotoxina lesiona las células endoteliales, favoreciendo la desregulación de la activación y agregación de las plaquetas. Esta forma a menudo afecta a niños y ancianos en brotes de intoxicación alimentaria.

El SHU «atípico» se asocia a defectos en las proteínas que previenen la activación excesiva de la vía del complemento alternativa (p. ej., factor H del complemento, proteína del cofactor de membrana o factor I). Las carencias obedecen a defectos congénitos o a autoanticuerpos inhibidores adquiridos.

La inmunodepresión y la plasmaféresis son eficaces en la PTT y el SHU, probablemente por reducción en la concentración de anticuerpos causales. El SHU típico es tratado sintomáticamente, aunque algunos pacientes desarrollan una lesión renal permanente. La lesión endotelial mediada por otras causas (p. ej., fármacos tóxicos, radiación) puede causar formas de SHU que son difíciles de tratar.

Trastornos hemorrágicos relacionados con funciones plaquetarias defectuosas (p. 660)

Estos trastornos se caracterizan por un tiempo de hemorragia prolongado asociado a un número normal de plaquetas.

Los defectos congénitos son:

- *Adhesión plaquetaria defectuosa* (p. ej., el síndrome de Bernard-Soulier autosómico recesivo causado por deficiencias en el complejo glucoproteínico de la membrana plaquetaria GpIb/IX [receptor en la plaqueta para el vWF, necesario para la adhesión de la plaqueta al colágeno]).
- *Agregación plaquetaria defectuosa* (p. ej., la trombostenia de Glanzmann, un trastorno autosómico recesivo causado por una deficiencia de la glucoproteína GpIIb/IIIa de la membrana plaquetaria [implicada en la unión al fibrinógeno]).
- *Trastornos de la secreción plaquetaria* de prostaglandinas y/o difosfato de adenosina (ADP) unido a gránulos que promueven una mayor agregación.

Los defectos adquiridos son:

- El *ácido acetilsalicílico* inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa y puede suprimir la síntesis de tromboxano A₂, necesario para la agregación plaquetaria.
- La *uremia* causa defectos en la adhesión plaquetaria, la secreción de gránulos y la agregación.

Diátesis hemorrágicas relacionadas con anomalías en los factores de coagulación (p. 661)

Las hemorragias asociadas a los factores de la coagulación difieren de las observadas en las deficiencias de las plaquetas:

- Las petequias o la púrpura espontáneas son infrecuentes; la hemorragia se manifiesta más a menudo en forma de grandes equimosis o hematomas tras una lesión o una hemorragia prolongada después de laceraciones o intervenciones quirúrgicas.
- La hemorragia en las vías digestiva y urinaria, así como, en particular, en las articulaciones que soportan el peso (*hemartrosis*) es frecuente.

Las alteraciones de la coagulación pueden ser adquiridas o hereditarias. Las *deficiencias adquiridas* suelen asociarse a múltiples alteraciones de la coagulación. Así, la deficiencia de vitamina K da lugar a una menor síntesis de los factores II, VII, IX y X y de la proteína C, y el fracaso hepático de cualquier causa puede llevar a una síntesis deficiente de múltiples factores de la coagulación. La CID también produce una deficiencia de múltiples factores de la coagulación.

Las *deficiencias hereditarias* suelen afectar a un solo factor de la coagulación. Los trastornos hereditarios más frecuentes son la hemofilia (A y B) y la enfermedad de von Willebrand.

Complejo factor VIII-vWF (p. 661)

El complejo factor VIII-vWF se compone de dos proteínas distintas, el factor VIII y vWF; el factor VIII circulante se estabiliza por la unión a vWF y las concentraciones deficientes de este último conducen así a reducciones proporcionales del factor VIII (fig. 14-3).

El factor VIII es un cofactor esencial para la activación por el factor IXa del factor X (v. capítulo 4); la deficiencia de factor VIII causa la hemofilia clásica (*hemofilia A*; v. más adelante).

Como se ha descrito anteriormente y en la figura 14-3, el vWF circulante existe en forma de grandes multímeros. Junto con el factor VIII, estos multímeros interactúan con otras proteínas hemostáticas; y lo que es más importante, el vWF media la adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial al formar puentes entre la glucoproteína Ib/IX de la plaqueta y el colágeno. El vWF también promueve la agregación plaquetaria al unirse al factor IIb/IIIa, en particular bajo una fuerza separadora intensa.

Enfermedad de von Willebrand (p. 662)

La enfermedad de von Willebrand es la entidad hemorrágica más frecuente y afecta al 1% de la población de EE. UU. Muestra heterogeneidad molecular con unos cientos de variantes (aunque solo algunos causan

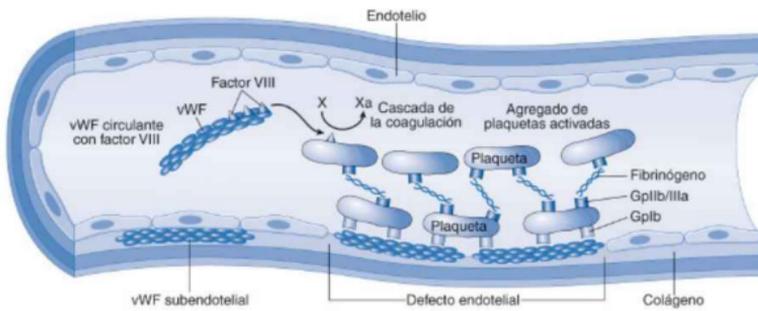


Figura 14-3 Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (vWF). El factor VIII se sintetiza en el hígado y el riñón, y el vWF se elabora en las células endoteliales y megacariocitos. Ambos se asocian para formar un complejo en la circulación. El vWF también está presente en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales y en los gránulos α de las plaquetas. Después de la lesión endotelial, la exposición del vWF subendotelial provoca la adhesión de las plaquetas, principalmente a través del receptor glucoproteína Ib (GpIb) de las plaquetas. El vWF circulante y el vWF liberado de los gránulos α de las plaquetas se pueden unir a la matriz subendotelial expuesta, lo que contribuye, a su vez, a la adhesión y la activación plaquetarias. Las plaquetas activadas forman agregados hemostáticos. El fibrinógeno participa en la agregación a través de las interacciones puente con el receptor plaquetario glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). El factor VIII participa en la cascada de la coagulación como cofactor en la activación del factor X en la superficie de las plaquetas activadas.

enfermedad); la mayoría son autosómicas dominantes. Los síntomas suelen ser leves (epistaxis, hemorragia excesiva por heridas, etc.), pero pueden ser más graves. El tratamiento puede consistir en desmopresina (estimula la liberación de vWF) o infusiones de concentrados de plasma que contienen el factor o factores que faltan.

- La *enfermedad de von Willebrand de tipos 1 y 3* se asocia a concentraciones reducidas de vWF. La de tipo 1 es autosómica dominante, siendo más frecuente en ella la carencia leve-moderada de vWF; se suele asociar a mutaciones puntuales que afectan a la maduración del vWF e inducen eliminación plasmática rápida. La de tipo 3 es una variante autosómica recesiva inhabitual, asociada a marcada deficiencia de vWF por deleciones genéticas o mutaciones por desplazamiento del marco de lectura en ambos alelos.
- El *tipo 2* es una forma autosómica dominante causada por defectos cualitativos en vWF. El tipo 2A (autosómico dominante) es el más frecuente; las concentraciones de vWF son normales, pero la capacidad de formar los multímeros de masa molecular alta más activos es defectuosa, lo que conduce a una deficiencia funcional. Los pacientes tienen hemorragias leves a moderadas.

Hemofilia A (deficiencia del factor VIII) (p. 662)

La hemofilia A es la enfermedad hereditaria más frecuente asociada a hemorragias peligrosas para la vida. Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (por lo que afecta sobre todo a hombres), caracterizado por una cantidad y/o actividad reducida del factor VIII; la consiguiente diátesis hemorrágica refleja la importancia del complejo factor VIIIa-IXa en la activación del factor X *in vivo*. La enfermedad grave aparece cuando las concentraciones del factor VIII son $< 1\%$ de lo normal; los pacientes con concentraciones de un 2-5% de lo normal tienen una enfermedad moderadamente grave, y aquellos con un 6-50% de lo normal, un fenotipo leve. La deficiencia variable del factor VIII se debe a diferentes tipos de mutaciones genéticas. Clínicamente, es característica la falta de petequias; en cambio, los pacientes sintomáticos exhiben los siguientes:

- Hemorragia masiva después de traumatismos o intervenciones quirúrgicas.
- Hemorragias espontáneas en las regiones del cuerpo sujetas normalmente a traumatismos (p. ej. articulaciones); esto puede llevar a deformidades incapacitantes progresivas.

El tiempo de tromboplastina parcial está alargado (defecto en la vía intrínseca) y el diagnóstico específico se realiza analizando el factor VIII. El tratamiento consiste en un tratamiento sustitutivo con factor VIII recombinante o concentrados de factor VIII.

Hemofilia B (enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX) (p. 663)

La hemofilia B es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X causada por una deficiencia del factor IX; su expresión clínica es indistinguible de la hemofilia A. La identificación de la hemofilia B requiere un análisis de las concentraciones del factor IX; el tratamiento implica infusiones de factor IX recombinante.

Coagulación intravascular diseminada (p. 663)

La CID es un trastorno trombohemorrágico caracterizado por una activación excesiva de la coagulación, lo que conduce a la formación de trombos en la microvasculatura. Es una complicación secundaria de diversas enfermedades; los síntomas de la CID se deben a la isquemia tisular (debida a la trombosis) y/o la hemorragia causada por el consumo exuberante de factores de la coagulación o la activación de las vías fibrinolíticas.

Etiología y patogenia (p. 663)

La CID desencadenan dos mecanismos principales: 1) la liberación de factor tisular o sustancias tromboplásticas a la circulación, o 2) la lesión generalizada de células endoteliales (fig. 14-4).

- Las *sustancias tromboplásticas* pueden derivar de diversas fuentes: la placenta o el líquido amniótico en las complicaciones obstétricas; los tejidos dañados tras un traumatismo importante, las quemaduras o las intervenciones quirúrgicas; los gránulos de las células leucémicas en la leucemia promielocítica aguda; o el moco liberado por ciertos adenocarcinomas. En la sepsis, las endotoxinas bacterianas activan a los monocitos para que liberen el factor de necrosis tumoral α , lo que aumenta la expresión del factor tisular en las membranas de las células endoteliales al mismo tiempo que disminuye la expresión de trombo-modulina. Esto da lugar a la activación del sistema de la coagulación y a la inhibición del control de la coagulación.
- La *lesión endotelial* inicia la CID al provocar la liberación del factor tisular de las células endoteliales, promover la agregación plaquetaria y activar la vía de la coagulación intrínseca al exponer el tejido conjuntivo subendotelial. Puede producirse una lesión endotelial generalizada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., lupus eritematoso sistémico), la hipoxia, la acidosis, las temperaturas extremas (p. ej., golpe de calor, quemaduras) o las infecciones (p. ej., meningococos, rickettsias).

Morfología (p. 664)

Se encuentran microtrombos con infartos y, en algunos casos, hemorragias en muchos órganos y tejidos. En los pulmones, los microtrombos capilares alveolares pueden asociarse a un aspecto histológico que recuerda al síndrome de la dificultad respiratoria aguda. En las suprarrenales, las hemorragias masivas debidas a la CID dan lugar al *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* que se observa en la meningococemia. Los hemangiomas gigantes se asocian a CID por formación de trombos relacionada con estasis y traumatismo vascular recurrente (*síndrome de Kasabach-Merritt*).

Características clínicas (p. 665)

Alrededor del 50% de las CID se producen en pacientes obstétricas con complicaciones del embarazo; el 33% ocurren en el contexto de carcinomatosis, y las sepsis y los traumatismos son responsables de la mayor parte del resto de los casos. En caso de traumatismos o complicaciones obstétricas, la hemorragia es la complicación dominante, mientras que

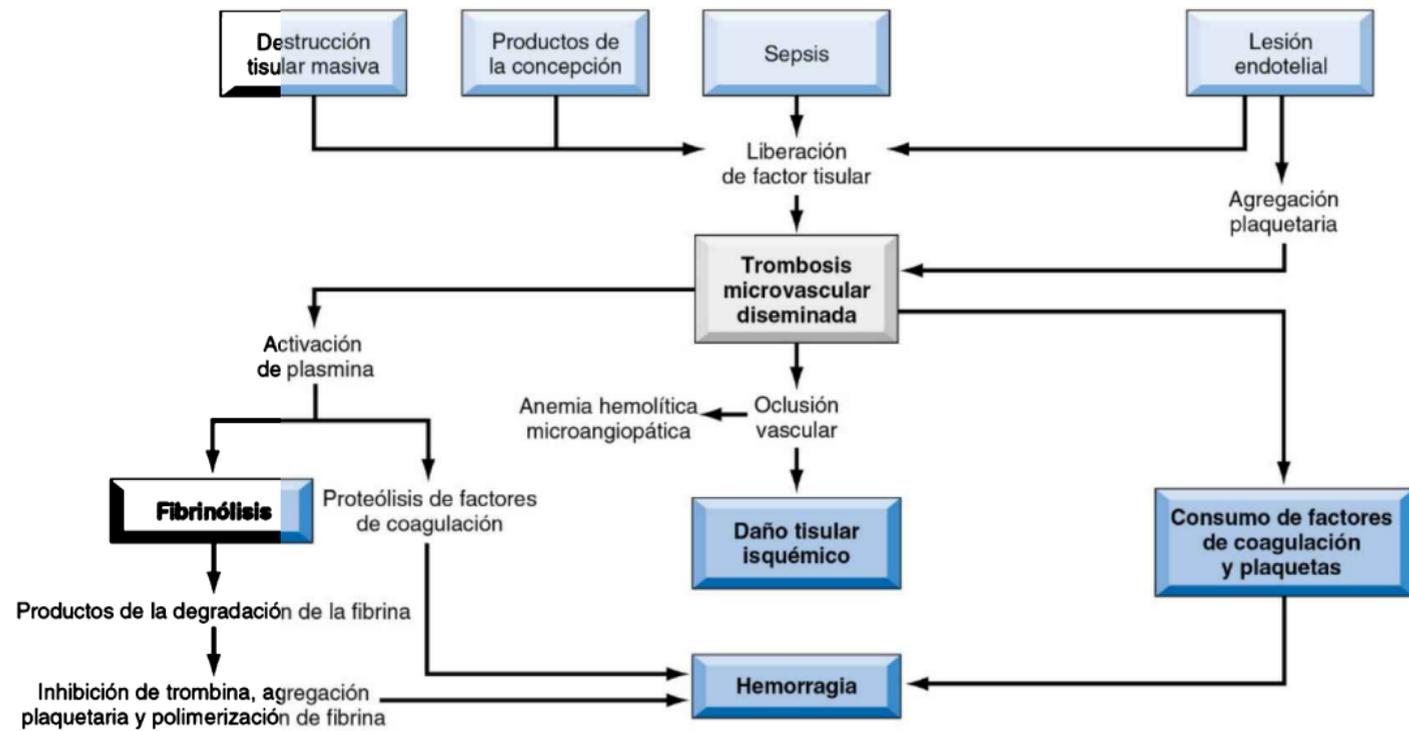


Figura 14-4 Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

la trombosis es la principal manifestación en las neoplasias malignas. El comienzo puede ser fulminante, como en el shock endotóxico o la embolia de líquido amniótico, o lento, como en casos de carcinomatosis o retención de un feto muerto. Las manifestaciones clínicas son:

- Anemia hemolítica microangiopática.
- Síntomas respiratorios (p. ej., disnea, cianosis).
- Signos y síntomas neurológicos, incluidas las convulsiones y el coma.
- Oliguria e insuficiencia renal aguda.
- Fracaso circulatorio y shock.

El pronóstico es muy variable y se ve muy influido por el trastorno subyacente; el único tratamiento definitivo es la eliminación de la causa incitante. Dependiendo del cuadro clínico, pueden administrarse anticoagulantes (p. ej., heparina) o procoagulantes (plasma fresco congelado).

Complicaciones de las transfusiones (p. 665)

La mayoría de las complicaciones de las transfusiones son menores y transitorias. La más habitual, la *reacción no hemolítica febril*, produce fiebre y escalofríos en las 6 h siguientes a la transfusión de eritrocitos o plaquetas. Atribuidos a liberación de mediadores inflamatorios de leucocitos del donante, los síntomas responden a los antipiréticos. El almacenamiento prolongado de hemoderivados hace que las reacciones sean más frecuentes, disminuyendo esa frecuencia al limitar la contaminación de los leucocitos del donante.

Reacciones alérgicas (p. 665)

Las reacciones alérgicas sobrevienen cuando los hemoderivados que contienen ciertos antígenos se administran a receptores previamente sensibilizados. Las más comunes (1-3% de las transfusiones) son las *reacciones alérgicas urticariformes* producidas cuando un alérgeno presente en un hemoderivado donado es reconocido por anticuerpos IgE del receptor. Son efectos leves que suelen responder a los antihistamínicos. Se producen reacciones alérgicas potencialmente mortales en pacientes con carencia de IgA (frecuencia de 1:300 a 1:500 personas), en los que los anticuerpos IgG reconocen la IgA en el hemoderivado transfundido.

Reacciones hemolíticas agudas (p. 666)

Las reacciones hemolíticas agudas suelen deberse a anticuerpos IgM preformados del receptor. El caso más habitual es el error que hace que un paciente reciba sangre de un grupo incompatible. Los anticuerpos IgM de alta afinidad del receptor contra antígenos de los grupos sanguíneos A o B polisacáridos provocan hemólisis intravascular y hemoglobinuria, asociadas a fiebre, escalofríos con temblores y dolor lumbar. Los casos graves evolucionan a CID, shock, insuficiencia renal aguda y muerte.

Reacciones hemolíticas tardías (p. 666)

Las reacciones hemolíticas tardías son causadas por anticuerpos IgG contra antígenos eritrocíticos a los que el receptor se ha sensibilizado previamente (p. ej., por transfusión previa). Los antígenos Rh, Kell y Kidd originan reacciones graves, potencialmente mortales, idénticas a las debidas a incompatibilidad de grupo sanguíneo. Otros anticuerpos que no fijan el complemento provocan opsonización de eritrocitos, hemólisis extravascular y esferocitosis, con signos y síntomas relativamente menores.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (p. 666)

La lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT) es una complicación infrecuente (< 1/10.000) grave, a menudo mortal, causada por activación de neutrófilos en la microvasculatura pulmonar. La posible patogenia obedece a secuestro y sensibilización inicial de neutrófilos en dicha microvasculatura, por activación endotelial a cargo de mediadores inflamatorios, seguidos de activación de neutrófilos por los anticuerpos

que reconocen antígenos expresados en los neutrófilos (p. ej., antígenos del complejo principal de histocompatibilidad que se observan con frecuencia en mujeres multiparas).

Los pacientes con LPAAT tienen una presentación súbita, con repentina insuficiencia respiratoria, fiebre, hipotensión e hipoxemia, durante la transfusión o poco después de ella. Las placas torácicas revelan infiltrados pulmonares bilaterales difusos. El tratamiento es en gran parte sintomático y el pronóstico reservado. La mortalidad es del 5% en casos no complicados y de hasta el 67% en enfermos graves.

Complicaciones infecciosas (p. 666)

La mayoría de las *infecciones bacterianas* son causadas por la flora cutánea, por contaminación durante la donación de sangre. La contaminación bacteriana significativa es más habitual en preparados plaquetarios (1 de cada 5.000 transfusiones), ya que las plaquetas, a diferencia de los eritrocitos, deben conservarse a temperatura ambiente, favoreciendo la proliferación bacteriana. Los pacientes presentan fiebre, escalofríos e hipotensión (similares a los de las reacciones transfusionales), pudiendo requerirse antibióticos mientras se esperan los resultados analíticos.

Las *infecciones víricas* se evitan mayoritariamente con una selección y cribado escrupulosos de los donantes. No obstante, la transmisión relacionada con transfusión del VIH o las hepatitis B y C se producen, ocasionalmente, cuando un donante sufre infección aguda y el virus no es detectado mediante pruebas de ácidos nucleicos. Los índices de transmisión de estos tres virus son de 1/2 millones, 1/1 millón y 1/500.000, respectivamente. Microorganismos «exóticos», como el virus del Nilo occidental y los que transmiten tripanosomiasis o babesiosis, se contagian en contadas ocasiones.

Anomalías congénitas (p. 670)

- La *hipoplasia pulmonar* (pulmones pequeños) refleja un desarrollo defectuoso, con menor peso, volumen y número de ácinos. Se debe a anomalías que comprimen el pulmón o impiden su expansión durante el período intrauterino (p. ej., hernia diafragmática congénita u oligohidramnios).
- Los *quistes del intestino anterior* están formados por un desprendimiento del intestino anterior primitivo; suelen localizarse en el hilio o en la mitad del mediastino. Los quistes broncogénos, recubiertos de epitelio de tipo bronquial, son los más frecuentes.
- El *secuestro pulmonar* es tejido pulmonar (lóbulos o segmentos) que carecen de conexión con el sistema de las vías respiratorias; el aporte vascular deriva habitualmente de la aorta o de sus ramas (en lugar de la arteria pulmonar).
 - Los *secuestros extralobulares* son externos a los pulmones y se producen en cualquier lugar en el tórax o el mediastino; suelen encontrarse en lactantes en forma de masas y asociadas a menudo a otras anomalías congénitas.
 - Los *secuestros intralobulares* surgen dentro del parénquima pulmonar; aparecen habitualmente en niños mayores en forma de infección localizada o bronquiectasia.

Atelectasia (colapso) (p. 670)

La atelectasia representa una expansión pulmonar neonatal incompleta o el colapso de un pulmón previamente insuflado. Una atelectasia significativa reduce la oxigenación y predispone a la infección. La atelectasia adquirida se clasifica en:

- *Atelectasia por reabsorción*, tras una obstrucción completa de la vía respiratoria y la resorción del oxígeno en los alvéolos situados en una posición en más declive. Las causas son las secreciones excesivas (tapón de moco), la aspiración de un cuerpo extraño o las neoplasias bronquiales. El mediastino se desplaza hacia el pulmón atelectásico.
- *Atelectasia por compresión*, cuando el espacio pleural se expande por la acción de líquido (p. ej., derrames por insuficiencia o neoplasias cardíacas o por la sangre de una rotura aneurismática) o de aire (*neumotórax*). El mediastino se aleja del pulmón atelectásico.
- *Atelectasia por contracción*, cuando los cambios fibróticos locales o generalizados en el pulmón o la pleura impiden la expansión completa.

Edema de pulmón (p. 671)

El edema de pulmón se debe a un *aumento de la presión hidrostática* o de la *permeabilidad capilar* (por a una lesión de la pared endotelial

TABLA 15-1 Clasificación y causas del edema pulmonar**Edema hemodinámico****Aumento de la presión hidrostática (aumento de la presión venosa pulmonar)**

Insuficiencia cardíaca izquierda (frecuente)
Sobrecarga de volumen
Obstrucción de la vena pulmonar

Reducción de la presión oncótica (menos frecuente)

Hipoalbuminemia
Síndrome nefrótico
Hepatopatía
Enteropatías con pérdida de proteínas

Obstrucción linfática (rara)**Edema debido a lesión de la pared alveolar (lesión microvascular o epitelial)****Lesión directa**

Infecciones: neumonía bacteriana
Gases inhalados: concentración alta de oxígeno, humo
Aspiración de líquido: contenido gástrico, pseudoahogamiento
Radiación

Lesión indirecta

Septicemia
Relacionada con transfusión de sangre
Quemaduras
Fármacos y sustancias químicas: quimioterápicos (bleomicina), otros medicamentos (metadona, anfotericina B), heroína, cocaína, queroseno, paraquat
Shock, traumatismo

Edema de origen desconocido

Grandes altitudes
Neurógeno (traumatismo del sistema nervioso central)

o alveolar); el tratamiento y el resultado dependen de la causa subyacente (tabla 15-1). Independientemente de la causa, los pulmones se hacen pesados y húmedos, con una acumulación de líquido en la zona en declive. Histológicamente, los capilares aparecen ingurgitados y los espacios alveolares exhiben precipitados rosados granulares. Con la congestión crónica, los pulmones se vuelven marrones y firmes (*induración marrón*) debido a la fibrosis intersticial y los macrófagos cargados de hemosiderina (células de «insuficiencia cardíaca»). Además de alterar la función respiratoria normal, el edema predispone a la infección.

Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (daño alveolar difuso) (p. 672)

Lesión pulmonar aguda (p. 672)

La lesión pulmonar aguda (LPA) se caracteriza por una hipoxemia brusca e infiltrados pulmonares difusos sin insuficiencia cardíaca; el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) está en el extremo de mayor gravedad del espectro de la LPA. La LPA y el SDRA tienen un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar asociado a inflamación, junto con muerte celular endotelial y epitelial; las manifestaciones histológicas se denominan *daño alveolar difuso (DAD)*. Las causas pueden localizarse en los pulmones o ser sistémicas; entre ellas se encuentran la infección, traumatismos, exposición a tóxicos, pancreatitis, uremia y reacciones

TABLA 15-2 Afecciones asociadas al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Infección

Sepsis*

Infecciones pulmonares difusas*

Neumonía vírica, *Mycoplasma* y *Pneumocystis*; tuberculosis miliar

Aspirado gástrico*

Físicas/lesiones

Traumatismo mecánico, incluidos los traumatismos craneales*

Contusiones pulmonares

Seudoahogamiento

Fracturas con embolia grasa

Quemaduras

Radiación ionizante

Irritantes inhalados

Toxicidad por oxígeno

Humo

Gases y sustancias químicas irritantes

Lesión química

Sobredosis de heroína o metadona

Ácido acetilsalicílico

Sobredosis de barbitúricos

Paraquat

Afecciones hematológicas

Lesión pulmonar asociada a la transfusión (LPAT)

Coagulación intravascular diseminada

Pancreatitis

Uremia

Derivación cardiopulmonar

Reacciones de hipersensibilidad

Disolventes orgánicos

Fármacos

*Más del 50% de los casos de SDRA se asocian a esas cuatro afecciones.

inmunitarias (tabla 15-2). Cuando no hay ninguna causa, a los cambios patológicos similares se les llama *neumonía intersticial aguda (NIA)*.

Patogenia (p. 672; fig. 15-1)

La integridad de la interfase formada por la pared alveolar y el aire está alterada por una lesión del endotelio capilar y/o del epitelio alveolar.

- La *activación endotelial* es un importante mecanismo inicial que se produce mediante mediadores inflamatorios circulantes (generados por sepsis o lesión tisular grave). Alternativamente, la lesión de los neumocitos de distintos tipos es detectada por macrófagos alveolares residentes que responden secretando mediadores (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF]) que actúan sobre el endotelio próximo.
- La adhesión y extravasación de neutrófilos van seguidas de desgranulación y liberación de mediadores inflamatorios, como proteasas, especies reactivas del oxígeno y citocinas. El factor inhibidor de la migración (MIF) de macrófagos sustenta la respuesta proinflamatoria en curso. El ciclo de inflamación y lesión endotelial es esencial para el desarrollo de LPA y SDRA.
- Las *membranas hialinas*, características de la LPA y el SDRA, se deben a una combinación de líquido intraalveolar acumulado extravasado y lesión

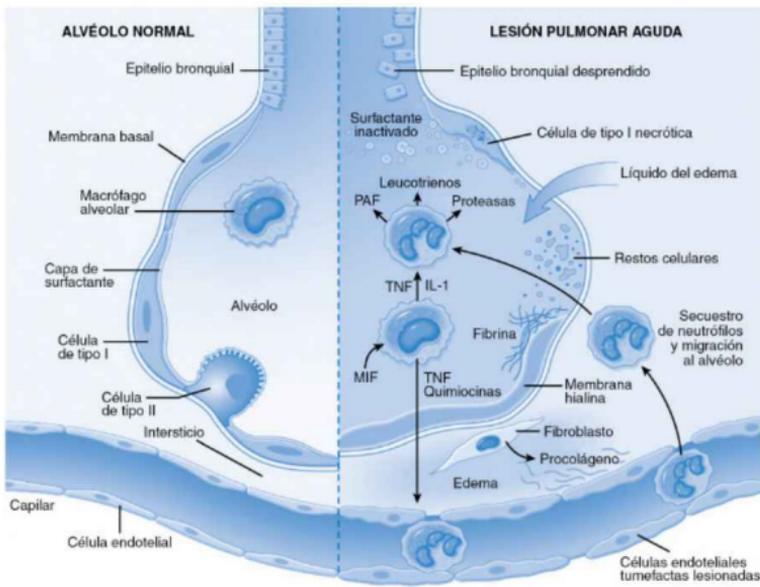


Figura 15-1 Alvéolo normal (izquierda) comparado con el alvéolo lesionado de la fase temprana de la LPA y del SDRA. *IL-1*, interleucina 1; *MIF*, factor inhibidor de la migración; *PAF*, factor activador plaquetario; *TNF*, factor de necrosis tumoral. (Modificado con autorización de Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: *The acute respiratory distress syndrome*. *J Clin Invest* 122:2731, 2012.)

y necrosis de neumocitos alveolares de tipo II, generadores de anomalías del surfactante.

- La resolución de la lesión es dificultada por la necrosis epitelial y el daño inflamatorio. Con el tiempo, al remitir el estímulo inflamatorio, los macrófagos eliminan los residuos intraalveolares y liberan citocinas fibrógenas, como el factor de crecimiento transformante β ($TGF-\beta$) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estos factores estimulan el crecimiento de fibroblastos y el depósito de colágeno, inductores de fibrosis de las paredes alveolares.

Morfología (p. 673)

- **Aguda:** los pulmones son duros y rojos, congestivos y pesados; microscópicamente, hay edema, membranas hialinas (compuestas de restos epiteliales necrosados y proteínas exudadas) e inflamación aguda.
- **Organizada:** hay tejido de granulación en respuesta a las membranas hialinas con hiperplasia de los neumocitos de tipo II; puede resolverse o progresar a una fibrosis intersticial. Los casos mortales tienen a menudo infecciones bacterianas sobreañadidas.

Evolución clínica (p. 673)

La disnea y la taquipnea preceden a la LPA, seguidas de cianosis, hipoxemia e insuficiencia respiratoria refractaria al tratamiento con oxígeno; las radiografías de tórax revelan infiltrados bilaterales difusos. Las alteraciones funcionales no se distribuyen de forma homogénea; regiones normales de distensibilidad y ventilación están mezcladas con la consolidación y la atelectasia. Regiones poco aireadas continúan perfundidas, lo que conduce a un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión y a la hipoxemia. El tratamiento consiste en la ventilación mecánica y el tratamiento de la causa subyacente (p. ej., infección); la mortalidad global es del 40%, sobre todo secundaria a sepsis o fallo multiorgánico. La mayoría de los supervivientes recuperan la función pulmonar, aunque, en una minoría, la destrucción tisular difusa y la organización del exudado provocan cicatrización, fibrosis intersticial y enfermedad pulmonar crónica.

Neumonía intersticial aguda (p. 674)

La NIA es una entidad clínico-patológica usada para describir una LPA generalizada de origen desconocido, a menudo con una evolución grave. La mortalidad es del 50%, y suele producirse en 1-2 meses; los supervivientes tienden a la recidiva y a la enfermedad intersticial crónica.

Enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas (p. 674)

La enfermedad pulmonar crónica, no infecciosa y difusa se clasifica desde un punto de vista fisiológico en:

- *Enfermedad obstructiva*: aumento de la resistencia al flujo aéreo, a cualquier altura desde la tráquea a los alvéolos.
- *Enfermedad restrictiva*: expansión reducida del parénquima pulmonar, con disminución de la capacidad pulmonar total, que generalmente se produce en dos categorías generales:
 - Trastornos de la pared torácica (enfermedad neuromuscular, obesidad, enfermedad pleural, etc.).
 - Enfermedades intersticiales e infiltrantes crónicas.

La distinción de estas dos entidades se basa esencialmente en pruebas de función pulmonar. Las *enfermedades obstructivas* se asocian a menor flujo de aire máximo en la espiración forzada; el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) dividido por la capacidad vital forzada (CVF) es $\leq 0,7$. Las *enfermedades restrictivas* están asociadas a una capacidad pulmonar total reducida con FEV_1 menor, por lo que la relación FEV_1/CVF es normal.

Enfermedades pulmonares obstructivas (p. 674)

Estas entidades relevantes (enfisema, bronquitis crónica, asma y bronquiectasia) tienen características particulares (tabla 15-3), pero también pueden compartir elementos comunes. El enfisema y la bronquitis crónica se suelen agrupar en la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* porque muchos pacientes tienen lesiones de características solapadas (lo que no es sorprendente, dado que el tabaquismo es a menudo un denominador común). El asma se distingue habitualmente del enfisema y la bronquitis crónica por la presencia de un broncoespasmo reversible; sin embargo, el paciente asmático puede mostrar un componente irreversible. Por el contrario, la EPOC típica también puede tener características de reversibilidad.

Enfisema (p. 675)

El enfisema se caracteriza por un aumento de tamaño irreversible de los espacios aéreos distales a los bronquiólos terminales, acompañado de destrucción de la pared alveolar con mínima fibrosis. La fibrosis en vías respiratorias pequeñas contribuye a la obstrucción del flujo. El enfisema se clasifica en función de su distribución anatómica (fig. 15-2).

- Enfisema centroacinar (centrolobulillar) (p. 675):
 - Destrucción y aumento de tamaño de las partes centrales o proximales de la unidad respiratoria (el ácino) que respeta los alvéolos distales.
 - Afectación predominante de lóbulos superiores y vértices.
 - Aparece sobre todo en personas muy fumadoras, asociado a menudo a la bronquitis crónica.
- Enfisema panacinar (panlobulillar) (p. 675):
 - Destrucción y aumento de tamaño uniforme del ácino.
 - Predominio en zonas basales inferiores.
 - Fuerte asociación a deficiencia de α_1 -antitripsina (v. capítulo 18).

TABLA 15-3 Trastornos asociados a la obstrucción del flujo aéreo: espectro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Término clínico	Localización anatómica	Modificaciones anatomopatológicas principales	Etiología	Signos/síntomas
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de la glándula mucosa, hipersecreción	Humo de tabaco, contaminantes	Tos, producción de esputo
Bronquiectasia	Bronquio	Dilatación y cicatrización de vías respiratorias	Infecciones persistentes o graves	Tos, esputo purulento, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia del músculo liso, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o indefinidas	Sibilancias episódicas, tos, disnea
Enfisema	Ácino	Aumento de tamaño del espacio aéreo, destrucción de la pared	Humo de tabaco	Disnea
Enfermedad de vía respiratoria pequeña, bronquiolitis	Bronquiolo	Cicatrización y obliteración inflamatoria	Humo de tabaco, contaminantes atmosféricos, varios	Tos, disnea

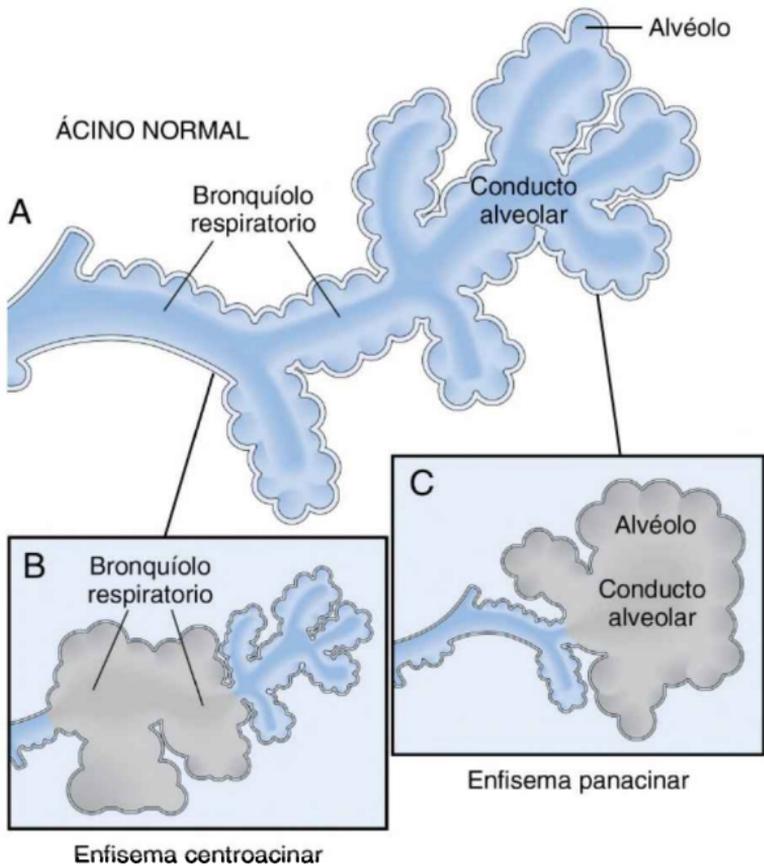


Figura 15-2 Patrones de enfisema clínicamente significativos. A. Estructura del ácino normal. Un bronquiólo terminal (no se muestra) es inmediatamente proximal al bronquiólo respiratorio. B. *Enfisema centroacinar* con dilatación que afecta al principio a los bronquiólos respiratorios. C. *Enfisema panacinar* con distensión inicial del alvéolo y el conducto alveolar; la enfermedad se extiende después hasta afectar a los bronquiólos respiratorios.

- **Enfisema acinar distal (paraseptal) (p. 675):**
 - Afecta sobre todo al ácino distal.
 - Habitualmente cerca de la pleura y adyacente a fibrosis o cicatrices.
 - Con frecuencia lesión subyacente a neumotórax espontáneo.
- **Aumento de tamaño del espacio aéreo con fibrosis (enfisema irregular) (p. 676):**
 - Afectación acinar irregular, asociada a cicatriz.
 - La mayoría de los casos son asintomáticos y sin relevancia clínica.

Patogenia (p. 676)

La inhalación de humo de cigarrillos y otras sustancias nocivas causa daño e inflamación pulmonares, lo que genera la destrucción parenquimatosa en el enfisema. Los factores que influyen en el proceso son los siguientes:

- **Mediadores inflamatorios y leucocitos**, como el leucotrieno B₄, la interleucina (IL) 8 y el TNF, son liberados por células epiteliales residentes y macrófagos; estos reclutan células inflamatorias, amplifican el proceso inflamatorio e inducen cambios estructurales (p. ej., mediante factores de crecimiento).
- **Desequilibrio proteasa-antiproteasa**: las proteasas liberadas por las células inflamatorias y el epitelio degradan los tejidos conjuntivos. Una carencia relativa de antiproteasas protectoras, algunas de las cuales pueden ser hereditarias, causa a veces enfisema. Así pues, las personas con carencia hereditaria del inhibidor principal de la proteasa, la α_1 -antitripsina, tienen una marcada propensión, agravada por el tabaquismo, al desarrollo de enfisema. El 1% de los casos de enfisema presenta esta carencia.

- El *estrés oxidativo* (por consumo de tabaco, daño alveolar y células inflamatorias) también origina daño alveolar e inflamación. Los genes que detectan o regulan este estrés se asocian a enfermedad relacionada con el tabaquismo en humanos.
- *Infección*: aunque la infección no inicia la destrucción tisular, las infecciones bacterianas y víricas agravan en ocasiones la inflamación asociada.

La pérdida del tejido alveolar elástico reduce la tracción radial y colapsa el bronquiolo respiratorio durante la espiración, lo que provoca una obstrucción funcional. Además, la inflamación (incluidos linfocitos T y B) de la vía respiratoria pequeña (bronquiolos < 2 mm) causa una metaplasia de células caliciformes con tapones de moco, así como un engrosamiento de la pared bronquiolar debido a fibrosis e hiperplasias del músculo liso, lo que aumenta la obstrucción de la vía respiratoria.

Morfología (p. 677)

Con la enfermedad difusa, los pulmones pueden hacerse voluminosos y solaparse con el corazón. Microscópicamente, los espacios alveolares están aumentados de tamaño y separados por tabiques finos; los capilares septales están comprimidos y sin sangre. La rotura de la pared alveolar puede producir espacios aéreos muy grandes (*vesículas y bullas*).

Evolución clínica (p. 677)

Los síntomas (disnea, sibilancias, tos) se manifiestan cuando se ha perdido un tercio del parénquima pulmonar; puede haber también una pérdida de peso acentuada. Los pacientes suelen tener un tórax en tonel con una espiración prolongada; la espirometría es una herramienta diagnóstica clave. Es clásico que los pacientes hiperventilen para compensar la pérdida de parénquima y suelen estar bien oxigenados en reposo, por lo que se les llama *sopladores rosados*. La aparición de la hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca tiene un mal pronóstico; la muerte en el enfisema grave se debe a: 1) acidosis respiratoria; 2) insuficiencia cardíaca derecha, o 3) neumotórax masivo.

Otras formas de enfisema (p. 678)

- *Hiperinsuflación compensadora* del pulmón restante después de la pérdida del parénquima pulmonar (p. ej., lobectomía quirúrgica) sin destrucción de la pared septal.
- *Hiperinsuflación obstructiva* debida a obstrucción subtotal de una vía respiratoria, lo que crea una válvula de bola que admite aire en la inspiración, pero lo atrapa en la espiración.
- *Enfisema bulloso* es un término aplicado a la presencia de vesículas o bullas subpleurales (de más de 1 cm de diámetro en estado distendido), potencialmente presentes en cualquier forma de enfisema y que en ocasiones se rompen, generando neumotórax.
- *Enfisema intersticial*, que refleja la entrada de aire en el tejido conjuntivo del pulmón, el mediastino o los tejidos subcutáneos, habitualmente por desgarros alveolares tras elevaciones rápidas de la presión intraalveolar (p. ej., al toser en un contexto de obstrucción bronquiolar).

Bronquitis crónica (p. 678)

La bronquitis crónica se define como una tos persistente con producción de esputo durante 3 meses y al menos 2 años consecutivos, sin ninguna otra causa identificable. Se sitúa en el extremo opuesto del espectro de la EPOC en relación con el enfisema; la mayoría de los casos se ubican en un punto intermedio del mismo, con características de ambos cuadros. La bronquitis crónica a largo plazo induce disfunción pulmonar aguda, *cor pulmonale* e insuficiencia cardíaca, o displasia del epitelio respiratorio con transformación maligna.

Patogenia (p. 678)

La irritación crónica de las vías respiratorias por sustancias inhaladas (especialmente humo de tabaco) es el mecanismo patogénico dominante. Además de dañar el epitelio, el tabaco (y otras sustancias inhaladas) interfieren en la acción de los cilios del epitelio respiratorio, dificultando la eliminación del moco y los microorganismos infecciosos. Los irritantes causan:

- La *hipersecreción de moco* con hipertrofia de la glándula mucosa es estimulada por mediadores inflamatorios, como histamina e IL-13. La metaplasia de células caliciformes en el epitelio bronquiolar contribuye a la producción de moco y a la obstrucción de las vías respiratorias periféricas.
- La *inflamación*, tanto aguda como crónica, es causada por inhalantes que inducen bronquitis crónica. La inflamación a largo plazo y la fibrosis concurrente provocan obstrucción respiratoria.
- Las *infecciones* que agravan las lesiones iniciadas por inhalantes.

Morfología (p. 679)

- Hiperemia y edema de mucosa pulmonar.
- Secreciones mucinosas que llenan las vías respiratorias.
- Hiperplasia de glándulas mucosas.
- Inflamación y fibrosis bronquiolar.
- Metaplasia escamosa y displasia del epitelio bronquial.

Características clínicas (p. 679)

Más allá de la tos y la producción de esputo definitorias, finalmente aparece disnea con el ejercicio. En los casos clásicos, los pacientes están hipóxicos, cianóticos e hipercápnicos (es decir, retienen CO₂); son también conocidos como *abotargados azules*. La enfermedad prolongada progresa a menudo a la cardiopatía pulmonar con insuficiencia cardíaca; la muerte puede ser secundaria a una infección.

Asma (p. 679)

Este trastorno inflamatorio crónico recidivante se caracteriza por un bronco-espasmo reversible paroxístico debido a una hiperactividad del músculo liso; la mayor producción de moco también es característica. La incidencia ha aumentado significativamente en las últimas cuatro décadas en el mundo occidental. El asma puede clasificarse en dos formas principales:

- El *asma atópica (alérgica)* (p. 679) es la más frecuente. Se debe a una reacción de hipersensibilidad clásica de tipo I (es decir, mediada por la inmunoglobulina E [IgE]) desencadenada por antígenos ambientales (polvo, polen, ciertos alimentos; v. capítulo 6); es frecuente el antecedente familiar de atopia.
- El *asma no atópica* (p. 679) pueden desencadenarlas las infecciones respiratorias, los irritantes químicos o los fármacos, habitualmente sin antecedentes familiares. La hiperirritabilidad de la vía respiratoria se atribuye a una inflamación vírica o química que reduce el umbral del estímulo vagal por otros irritantes menores.
- El *asma medicamentosa* (p. 680) tiene numerosos desencadenantes. Por ejemplo, en ciertos pacientes el ácido acetilsalicílico (y otros antiinflamatorios no esteroideos) inhiben la ciclooxigenasa (sin afectar a la lipooxigenasa) e inclinan la balanza del metabolismo del ácido araquidónico en favor de los leucotrienos broncoconstrictores.
- El *asma ocupacional* (p. 680) es provocada por emanaciones (epoxi resinas, plásticos), polvo orgánico o químico (madera, algodón, platino), gases (tolueno) u otros compuestos (formaldehído, derivados de la penicilina). Sus mecanismos subyacentes varían según el estímulo e incluyen reacciones alérgicas verdaderas, liberación directa de broncoconstrictores y respuestas de hipersensibilidad idiopáticas.

DESENCADENAMIENTO DEL ASMA

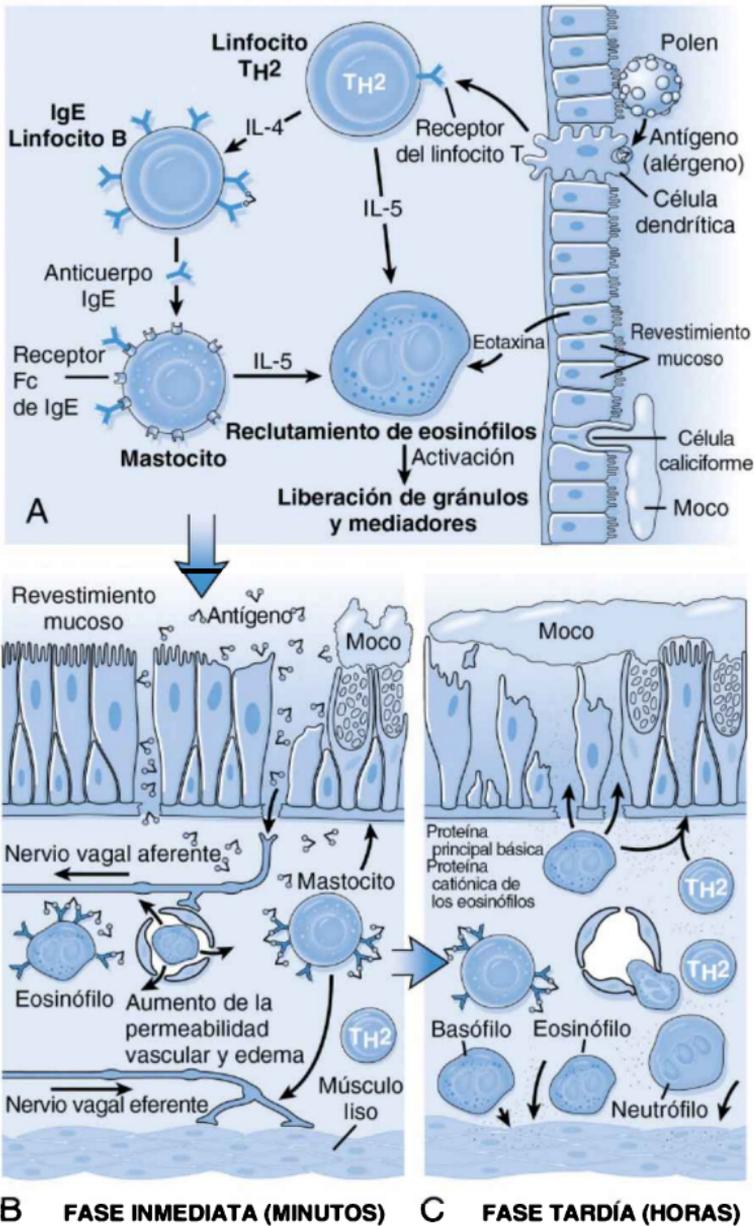


Figura 15-3 Patogenia del asma. **A.** Los alérgenos (antígenos) inhalados desencadenan una respuesta de predominio T_H2 que favorece la producción de IgE y la captación de eosinófilos. **B.** Al reexponerse al antígeno (Ag), se desencadena una reacción inmediata por el entrecruzamiento inducido por el Ag de la IgE unida a sus receptores Fc en los mastocitos; los mastocitos liberan entonces mediadores preformados que, de forma directa y mediante los reflejos neuronales, inducen el broncoespasmo, el aumento de la permeabilidad vascular y de la producción de moco, y la captación adicional de células inflamatorias. **C.** Los leucocitos reclutados en el sitio de la reacción (neutrófilos, eosinófilos y basófilos; linfocitos y monocitos) liberan mediadores adicionales que inician la fase tardía del asma. Varios factores liberados de los eosinófilos (p. ej., proteína principal básica, proteína catiónica de los eosinófilos) pueden dañar el epitelio.

Patogenia (p. 680; fig. 15-3)

Respuestas T_H2 , IgE e inflamación (p. 680): la diferenciación del linfocito T está inclinada a la producción de un exceso de linfocitos T_H2 (v. capítulo 6) con las consiguientes respuestas inmunitarias dominadas por la IgE y por los eosinófilos; en pacientes ya sensibilizados, la exposición repetida al antígeno causa:

- **Fase aguda:** el antígeno se une a los mastocitos cubiertos de IgE y provoca la liberación de mediadores primarios (p. ej., leucotrienos) y secundarios (p. ej., citocinas). Los mediadores de la fase aguda producen broncoespasmo, edema, secreción de moco y reclutamiento de leucocitos.
- **Fase tardía:** está mediada por los leucocitos reclutados (p. ej., eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, monocitos) y se caracteriza por un broncoespasmo y edema persistentes, infiltración leucocítica, y lesión y pérdida epiteliales.

Los brotes repetidos causan una *remodelación de la vía respiratoria* con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y de las glándulas mucosas, aumento de la vasculatura y mayor depósito subepitelial de colágeno.

Susceptibilidad genética (p. 680)

Múltiples *loci* de predisposición interaccionan con factores ambientales para producir el asma; los genes implicados pueden afectar a las respuestas inmunitarias primarias o secundarias, la reestructuración tisular o incluso la respuesta del paciente al tratamiento. Las asociaciones genéticas más fuertes se han hecho con ciertos alelos de antígenos leucocíticos humanos (HLA) y polimorfismos en la IL-13, el CD14 (el receptor del monocito para la endotoxina), la ADAM-33 (una metaloproteinasa de la matriz que influye en la proliferación del músculo liso y del fibroblasto), el receptor adrenérgico α_2 (que influye en la reactividad de la vía respiratoria) y el receptor de la IL-4.

Factores ambientales (p. 682)

El asma se produce con mayor frecuencia en sociedades industrializadas en las que la mayoría de la población habita en ciudades: 1) los entornos industrializados contienen múltiples contaminantes que se transmiten por aire y actúan como alérgenos desencadenantes de la respuesta T_{H2} , y 2) la vida urbana tiende a limitar la exposición de los niños pequeños a ciertos antígenos, particularmente microbianos. Este aparente efecto protector de la exposición microbiana precoz se encuadra en la llamada *hipótesis de la higiene*, cuyos mecanismos son inciertos.

Morfología (p. 682)

Los pulmones están hiperinsuflados con atelectasias parcheadas y tapones de moco en las vías respiratorias. *Microscópicamente*, los pulmones exhiben edema, infiltrados inflamatorios bronquiolares con numerosos eosinófilos, fibrosis subepitelial e hipertrofia del músculo liso de la pared bronquial y de sus glándulas mucosas. En las vías respiratorias se depositan tapones de moco en forma de espirales (*espirales de Curschmann*) y restos de gránulos cristaloides del eosinófilo (*cristales de Charcot-Leyden*).

Evolución clínica (p. 682)

Las crisis clásicas duran hasta varias horas; los síntomas son la opresión torácica, las sibilancias, la disnea y la tos. El diagnóstico se basa en la detección del incremento de la obstrucción del flujo de aire y de la exhalación prolongada (con FEV₁ reducido). Con el tiempo, los episodios repetidos de exposición a alérgenos, y las consiguientes reacciones inmunitarias, provocan cambios estructurales de la pared bronquial, denominados «remodelación de las vías respiratorias», con deterioro permanente de la función pulmonar; este comprende hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, mayor vascularización de las vías respiratorias, hipertrofia de las glándulas mucosas subepiteliales y depósito de colágeno subepitelial. En los episodios agudos graves (*estado asmático*), los síntomas persisten durante días a semanas y una obstrucción significativa al flujo de aire puede provocar cianosis y la muerte.

Bronquiectasias (p. 683)

La bronquiectasia representa una dilatación anómala *permanente* de las vías respiratorias debida a una infección necrosante destructiva de los bronquios y los bronquiólos; puede aparecer en las siguientes condiciones:

- Trastornos congénitos o hereditarios (p. ej., fibrosis quística, síndrome de Kartagener o secuestro pulmonar).
- Después de las infecciones (p. ej., después de neumonía necrosante bacteriana, vírica o micótica).
- Obstrucción bronquial (p. ej., por tumor o cuerpo extraño).
- Otros estados inflamatorios crónicos (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad crónica de injerto contra el anfitrión o aspergilosis broncopulmonar alérgica).

Las *bronquiectasias idiopáticas* se diagnostican tras descartar otras causas; suponen el 25-50% de los casos.

Patogenia (p. 683)

La obstrucción y la infección son las principales causas, y probablemente ambas sean necesarias para el desarrollo completo de la bronquiectasia. Así, la obstrucción bronquial impide la limpieza normal, y las infecciones y la inflamación pueden hacerse persistentes y causar, finalmente, la destrucción tisular necesaria.

Morfología (p. 683)

Los cambios más intensos se producen en las regiones periféricas de los lóbulos inferiores; las vías respiratorias pueden dilatarse hasta cuatro veces su tamaño normal. El estudio histológico muestra un espectro de inflamación aguda y crónica de leve a necrosante de las vías respiratorias grandes, con fibrosis bronquiolar.

Evolución clínica (p. 684)

La presentación se caracteriza por una tos intensa y persistente, fiebre y abundante esputo purulento. Los síntomas pueden ser episódicos y estar precipitados por una infección de la vía respiratoria superior; la tos también puede asociarse al hecho de levantarse por la mañana y a los cambios posturales consiguientes que drenan el pus y las secreciones acumuladas en los bronquios. Las complicaciones son la cardiopatía pulmonar, abscesos encefálicos y la amiloidosis.

Enfermedades intersticiales difusas crónicas (restrictivas) (p. 684)

Los trastornos pulmonares restrictivos comprenden dos grupos generales:

- *Enfermedades intersticiales e infiltrantes crónicas*, como neumoconiosis y fibrosis intersticial de etiología desconocida.
- *Trastornos de la pared torácica* (p. ej., enfermedades neuromusculares, como poliomieltis, obesidad grave, enfermedades pleurales y cifoescoliosis), no tratados aquí.

Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por *inflamación y fibrosis del tejido intersticial pulmonar*, en particular de las paredes alveolares; muchos tienen causas desconocidas (tabla 15-4). Los cambios clínicos y funcionales son los de la *enfermedad pulmonar restrictiva*; la capacidad de difusión, los volúmenes pulmonares y la distensibilidad se ven todos afectados sin signos de obstrucción de la vía respiratoria. La hipertensión pulmonar (HTP) secundaria y la cardiopatía pulmonar son secuelas a largo plazo. Aunque los primeros estadios de las diferentes entidades pueden distinguirse a menudo mediante un estudio histológico, hay un solapamiento

TABLA 15-4 Principales categorías de la enfermedad pulmonar intersticial crónica

Fibrosante

Neumonía intersticial habitual (fibrosis pulmonar idiopática)
 Neumonía intersticial inespecífica
 Neumonía en organización criptógena
 Asociada a enfermedad del tejido conjuntivo
 Neumoconiosis
 Reacciones medicamentosas
 Neumonitis por radiación

Granulomatosa

Sarcoidosis
 Neumonitis por hipersensibilidad

Eosinófila

Relacionada con el tabaquismo

Neumonía intersticial descamativa
 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis

Otras

Histiocitosis de células de Langerhans
 Proteínosis alveolar pulmonar
 Neumonía intersticial linfoide

morfológico importante y la mayoría evoluciona a un estadio final común caracterizado por destrucción parenquimatosa y cicatrización, lo que se llama *pulmón en panal*.

Enfermedades fibrosantes (p. 684)

Fibrosis pulmonar idiopática (p. 684)

La fibrosis pulmonar idiopática es un trastorno de causa desconocida caracterizado por una *fibrosis intersticial pulmonar progresiva*.

Patogenia (p. 685)

El consumo de cigarrillos o la exposición a diversos irritantes o tóxicos medioambientales inducen ciclos recurrentes de activación/lesión epitelial. Tales agresiones causan «cicatrización de la herida» anómala en personas propensas, con proliferación excesiva de fibroblastos. El acortamiento anómalo de telómeros (p. ej., por mutaciones de pérdida de función de la línea germinal en genes que codifican componentes de la telomerasa) interviene en el 25% de los casos. El epitelio afectado libera TGF- β 1, provocando tanto fibrosis como apoptosis de la célula epitelial.

Morfología (p. 686)

El patrón patológico de fibrosis denota una *neumonía intersticial habitual (NIH)*; es inespecífica y también puede observarse en trastornos del tejido conjuntivo, neumonías por hipersensibilidad crónicas y asbestosis.

- La fibrosis intersticial parcheada tiene una distribución subpleural y septal interlobular característica, así como un predominio en los lóbulos inferiores.
- Hay heterogeneidad en los cambios histológicos; coexisten *focos fibroblásticos* celulares nuevos con moderada inflamación con zonas fibróticas densas más antiguas.
- La destrucción de la arquitectura alveolar lleva a un *pulmón en panal* con fibrosis densa y espacios quísticos recubiertos de neumocitos hiperplásicos de tipo II o epitelio bronquiolar; a menudo hay cambios hipertensivos arteriulares.

Evolución clínica (p. 686)

La enfermedad suele tener un comienzo lento entre los 55 y los 75 años de edad, y se caracteriza por disnea de esfuerzo y tos seca. Su progresión es impredecible, pero la mayoría de los pacientes muestran un deterioro gradual con hipoxemia y cianosis a pesar de los tratamientos antiinflamatorio y antiproliferativo. La supervivencia media es ≤ 3 años; el trasplante pulmonar es el único tratamiento definitivo.

Neumonía intersticial inespecífica (p. 686)

La neumonía intersticial inespecífica (NII) es una enfermedad fibrosante difusa de causa desconocida, que se manifiesta con disnea y tos crónica. El patrón histológico muestra una inflamación intersticial moderada o fibrosis intersticial sin la heterogeneidad temporal que se observa en la NIH. El pronóstico de la NII es mejor que el de la NIH.

Neumonía organizativa criptógena (p. 687)

La *neumonía organizativa criptógena* (NOC), antes llamada *neumonía organizativa con bronquiolitis obliterante* (NOBO), tiene un origen desconocido. Los pacientes presentan tos y disnea y una consolidación subpleural o peribronquial parcheada. Histológicamente, hay tapones de tejido fibroso laxo (cuerpos de Masson) dentro de los bronquiolos, los conductos alveolares y los alvéolos, pero no hay fibrosis intersticial ni pulmón en panel. Los pacientes pueden recuperarse espontáneamente, aunque la mayoría de ellos precisan un tratamiento esteroideo. Es destacable que se observen los mismos cambios morfológicos en respuesta a infecciones o lesiones pulmonares inflamatorias.

Afectación pulmonar en enfermedades autoinmunitarias (p. 687)

La afectación pulmonar en las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerodermia) es frecuente; los patrones son la NII, la NIH, la esclerosis vascular, la neumonía organizativa y la bronquiolitis. El pronóstico es variable (dependiendo de la enfermedad subyacente) pero es mejor que el de la NIH idiopática.

Neumoconiosis (p. 687)

Las neumoconiosis son respuestas pulmonares no neoplásicas a aerosoles inhalados, lo que abarca polvos minerales, polvos orgánicos, humos y vapores (tabla 15-5). En general, solo un pequeño porcentaje de la población expuesta presenta enfermedad respiratoria, lo que sugiere una predisposición genética de los afectados.

Patogenia (p. 688)

El desarrollo de la neumoconiosis depende de lo siguiente:

- *Cantidad de polvo retenida*: es una función de la concentración original, la duración de la exposición y de la eficacia de los mecanismos de limpieza.
- *Tamaño, forma y flotabilidad de la partícula*: las partículas de entre 1 y 5 μm son las más peligrosas porque pueden alcanzar los alvéolos terminales y depositarse sobre su revestimiento.
- *Reactividad fisicoquímica (toxicidad) y solubilidad de las partículas*: las partículas muy solubles pueden provocar rápidamente efectos tóxicos; las partículas insolubles pueden persistir y causar una fibrosis crónica.
- *Efectos adicionales de otros irritantes* (p. ej., tabaco).

Ciertos tipos de partículas son patógenas por *estimulación de la activación del inflammasoma* (v. capítulo 6) tras la fagocitosis por los macrófagos pulmonares.

Neumoconiosis de los mineros del carbón (p. 689). El espectro de los efectos del polvo del carbón en los pulmones es muy amplio, desde la *antracosis* asintomática hasta la *neumoconiosis del trabajador del carbón*

TABLA 15-5 Enfermedades pulmonares causadas por contaminantes atmosféricos

Agente	Enfermedad	Exposición
Polvos minerales		
Polvo de carbón	Antracosis Máculas Fibrosis masiva progresiva Síndrome de Caplan	Minería del carbón (en particular, carbones duros)
Sílice	Silicosis Síndrome de Caplan	Fundiciones, chorros de arena, minería pesada, corte de piedras, otros
Amianto	Asbestosis Placas pleurales Síndrome de Caplan Mesotelioma Carcinoma de pulmón, laringe, estómago, colon	Minería, harineras, fabricación, instalación y extracción de aislamientos
Berilio	Beriliosis aguda Granulomatosis por berilio Carcinoma de pulmón (¿?)	Minería, manufacturas
Óxido de hierro	Siderosis	Soldaduras
Sulfato de bario	Baritosis	Minería
Óxido de estaño	Estannosis	Minería
Polvos orgánicos que inducen neumonitis por hipersensibilidad		
Heno mohoso	Pulmón del granjero	Granjeros
Bagazo	Bagazosis	Fabricación de tableros, papel
Excrementos de aves	Pulmón del criador de pájaros	Manipulación de pájaros
Polvos orgánicos que inducen asma		
Algodón, lino y cáñamo	Bisinosis	Fabricación textil
Polvo de cedro rojo	Asma	Maderas y carpintería
Humos y vapores de agentes tóxicos		
Óxido nitroso, dióxido de azufre, amoníaco, benceno, insecticidas	Bronquitis, asma Edema de pulmón SDRA Lesión de la mucosa Envenenamiento fulminante	Exposición ocupacional y accidental

(NTC) simple sin disfunción pulmonar significativa, la NTC complicada o la *fibrosis masiva progresiva* (FMP) con afectación de la función pulmonar. Los factores que subyacen a la progresión desde la NTC simple a la FMP no se conocen; entre las posibilidades están la duración y magnitud de la exposición, los contaminantes del carbón (p. ej., silicatos) y la tendencia de los macrófagos cargados de polvo de carbón de un sujeto a producir citocinas fibrogénicas.

Morfología (p. 689)

- En la *antracosis*, el carbón inhalado es captado por los macrófagos alveolares e intersticiales, que después se acumulan en los linfáticos y los tejidos linfoides.

- En la NTC *simple* hay *máculas de carbón* de 1 a 2 mm que están compuestas de macrófagos llenos de polvo; los *nódulos de carbón* ligeramente mayores contienen, además, redes finas de colágeno. Estos se localizan sobre todo adyacentes a los bronquiolos respiratorios.
- En la FMP, cicatrices colagenosas grandes y oscuras (a menudo con necrosis isquémica central) reemplazan a porciones importantes del pulmón.

Evolución clínica (p. 689)

La NTC causa habitualmente poca reducción funcional; la FMP aparecerá en < 10%, con insuficiencia respiratoria asociada e hipertensión pulmonar y puede progresar incluso sin exposición.

Silicosis (p. 690). La inhalación prolongada de partículas de sílice produce una fibrosis nodular crónica progresiva.

Patogenia (p. 690)

Las formas cristalinas de sílice (frente a las amorfas) son las más fibrogénicas; su ingestión por los macrófagos activa el inflammasoma, con la liberación de oxidantes, citocinas y factores de crecimiento que finalmente provocan la proliferación del fibroblasto y el depósito de colágeno. El sílice mezclado con otros minerales (p. ej., hierro) es menos fibrogénico.

Morfología (p. 690)

Los nódulos de colágeno aparecen en la región superior del pulmón y se hacen mayores y más difusos con la progresión de la enfermedad. La coalescencia de las lesiones forma zonas grandes de cicatriz densa. A menudo se producen calcificaciones o un oscurecimiento concomitante por el polvo de carbón. Microscópicamente, se observan espirales hialinizadas de colágeno con escasa inflamación. La luz polarizada revela partículas de sílice birrefringentes.

Evolución clínica (p. 690)

No suele haber disnea hasta que se ha producido una FMP; la enfermedad puede progresar incluso después de finalizar la exposición. La silicosis se asocia a una mayor propensión a la tuberculosis, probablemente debido a una reducción de la inmunidad celular.

Enfermedades relacionadas con el amianto (p. 691). El amianto es una familia de silicatos fibrosos; las exposiciones ocupacionales están ligadas a:

- Placas pleurales localizadas y derrames o, raramente, fibrosis pleural difusa.
- Fibrosis intersticial parenquimatosa (*asbestosis*).
- Carcinoma de pulmón, mesotelioma maligno y neoplasias laríngeas y extrapulmonares.

Patogenia (p. 691)

Las distintas formas de amianto tienen diferentes consecuencias clínicas. Los *anfíboles*, rectos y rígidos, alcanzan las regiones profundas del pulmón con mayor facilidad que las fibras *serpentinadas*, curvadas y flexibles, lo que es responsable de su mayor patogenicidad; las fibras serpentinadas también son más solubles que los anfíboles y, por tanto, se filtran gradualmente desde los tejidos.

- Los macrófagos alveolares ingieren las fibras inhaladas, lo que conduce a la activación del inflammasoma y a la producción de mediadores (p. ej., citocinas fibrogénicas y factores de crecimiento).
- Las fibras de amianto pueden actuar como iniciadores y promotores tumorales. Algunos efectos oncogénicos se relacionan con la generación de radicales libres, mientras que la absorción de posibles sustancias

tóxicas (p. ej., cancerígenos del humo del tabaco) presentes en las fibras también puede contribuir a su acción cancerígena.

Morfología (p. 691)

- Las *placas pleurales* son placas bien circunscritas de colágeno denso; aunque no contienen cuerpos de amianto (v. más adelante), raramente aparecen sin exposiciones previas al amianto.
- La *asbestosis* se caracteriza por una fibrosis intersticial difusa acentuada que es indistinguible de lesiones similares causadas por otros trastornos (p. ej., NIH) *excepto* por la presencia de *cuerpos de amianto*; estos son fibras ingeridas recubiertas de material proteináceo que contiene hierro y forma fibras arrosariadas características con forma de pesa. Aparecen en el intento de proceso de endocitosis por el macrófago; pueden producirse incrustaciones similares de hierro con otras partículas inorgánicas que se llaman *cuerpos ferruginos*.

Evolución clínica (p. 692)

Las placas suelen ser asintomáticas. La disnea suele ser la primera manifestación de la asbestosis, acompañada a menudo de tos productiva; estos síntomas aparecen habitualmente de 10 a 20 años después de la exposición. Con la neumoconiosis avanzada aparece la fibrosis en panal de abeja y el curso puede ser estático o progresar a una insuficiencia respiratoria o *cor pulmonale*. La asbestosis complicada con una neoplasia maligna pulmonar o pleural tiene un pronóstico sombrío.

Complicaciones de los tratamientos (p. 692)

- Las *enfermedades pulmonares de origen medicamentoso* (p. 692) van desde el broncoespasmo agudo (ácido acetilsalicílico) hasta la tos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), la neumonitis (amiodarona) o la fibrosis (bleomicina). El consumo de drogas intravenosas ocasiona infecciones pulmonares y respuestas granulomatosas y fibrosantes.
- La *enfermedad pulmonar inducida por radiación* (p. 692) aparece en el 3 al 44% de los pacientes entre el primer y el sexto mes tras la exposición a la radiación, comenzando como una *neumonitis aguda por radiación* y un DAD; muchos casos se resuelven (especialmente con tratamiento esteroideo), pero algunos progresan a *neumonitis crónica por radiación* (fibrosis pulmonar).

Enfermedades granulomatosas (p. 693)

Sarcoidosis (p. 693)

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por granulomas no caseificantes en casi todos los tejidos; en el 90% de los casos afecta a los ganglios linfáticos hiliares o al pulmón. Las mujeres se afectan más que los hombres, y los estadounidenses de raza negra se afectan 10 veces más que los de raza blanca.

Patogenia (p. 693)

La sarcoidosis probablemente sea una enfermedad producida por una respuesta inmunitaria alterada en sujetos con predisposición genética expuestos a ciertas sustancias ambientales:

- Asociación a genotipos específicos del HLA (p. ej., HLA-A1 y HLA-B8).
- Acumulación de linfocitos T CD4+ oligoclonales activados.
- Aumento de la producción de citocinas T_H1 (IL-2 e interferón γ) que provocan la expansión de los linfocitos T y la activación de los macrófagos.
- Aumento de la producción de TNF por los macrófagos, lo que conduce a la formación de granulomas.
- Deterioro de la función de las células dendríticas.
- Anergia cutánea a antígenos frecuentes (p. ej., tuberculina o *Candida*).
- Hipergammaglobulinemia policlonal.

Morfología (p. 693)

Es característico que los granulomas no sean caseificantes, con histiocitos epitelioides muy agrupados y frecuentes células gigantes multinucleadas. Hay con frecuencia *cuerpos de Schaumann* (concreciones proteináceas laminadas y calcificadas) y *cuerpos asteroides* (inclusiones estrelladas dentro de células gigantes), pero no son patognomónicos.

- Los *pulmones* exhiben granulomas dispersos y difusos que forman un patrón reticulonodular en las radiografías de tórax. Las lesiones pulmonares tienden a cicatrizar y solo pueden visualizarse cicatrices hialinizadas residuales.
- Los *ganglios linfáticos* casi siempre están afectados, más frecuentemente en las regiones hilares y mediastínicas; las amígdalas se afectan en el 25-33% de los casos.
- El *bazo* y el *hígado* tienen afectación microscópica en el 75% de los pacientes, aunque hay esplenomegalia y hepatomegalia en < 20% de los casos.
- Se observa una afectación de la *médula ósea* en el 20% de los casos; las lesiones visibles en las radiografías tienen predilección por las falanges.
- Hay afectación de la *piel* en el 33 al 50% de los pacientes en forma de nódulos subcutáneos definidos, placas o máculas descamativas eritematosas; también puede haber lesiones mucosas.
- Los *ojos* se afectan en el 20 al 50% de los casos, incluidas la iritis, la iridociclitis o la retinitis coroidea, a menudo con inflamación de la glándula lagrimal y reducción del lagrimeo. Hay afectación del sistema nervioso central en un 5-15% de los pacientes.
- La afectación bilateral de las *glándulas salivales* constituye el *síndrome de Mikulicz*.

Evolución clínica (p. 694)

Debido a su gravedad variable y a sus diferentes patrones de afectación orgánica, la sarcoidosis puede ser completamente asintomática y descubrirse solo accidentalmente o puede manifestarse en forma de lesiones cutáneas u oculares aisladas, linfadenopatía periférica o hepatoesplenomegalia. Los pacientes suelen debutar lentamente con dificultad respiratoria o síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso).

El diagnóstico se establece mediante una biopsia que demuestre granulomas no caseificantes; otras enfermedades con el mismo aspecto histológico (p. ej., tuberculosis e infecciones micóticas) se excluyen mediante un cultivo o tinciones especiales. *La sarcoidosis es un diagnóstico de exclusión.*

La sarcoidosis sigue un curso impredecible y puede progresar lentamente con remisiones y recaídas (con o sin tratamiento esteroideo) o resolverse espontáneamente. La mayoría de los pacientes (65-70%) se recuperan con secuelas mínimas o nulas; el 20% tienen una disfunción pulmonar u ocular permanente; y el 10-15% de los pacientes sucumben, a menudo por una fibrosis pulmonar progresiva.

Neumonitis por hipersensibilidad (p. 694)

La neumonitis por hipersensibilidad es un espectro de trastornos intersticiales de mecanismo inmunitario causados por polvo o antígenos inhalados; a diferencia del asma, estos trastornos afectan sobre todo a los alvéolos («alveolitis alérgica»):

- *Pulmón del granjero*: esporas de actinomicetos en el heno.
- *Pulmón del cuidador de palomas*: proteínas de las plumas o heces de los pájaros.
- *Pulmón del humidificador o del aire acondicionado*: bacterias en reservorios de agua calentados.

Morfología (p. 695)

Los cambios histológicos son la neumonitis intersticial y la fibrosis centrada en los bronquiólos y (en dos tercios de los pacientes) los granulomas no

caseificantes. El cese temprano de la exposición al elemento nocivo impide la progresión a una fibrosis crónica intensa y al patrón en panal de abejas.

Características clínicas (p. 695)

Las manifestaciones clínicas son variadas y entre ellas se encuentran la tos, la disnea, la fiebre, densidades radiográficas difusas y nodulares, y un patrón restrictivo de disfunción pulmonar.

Eosinofilia pulmonar (p. 695)

Son diversos trastornos clínico-patológicos caracterizados por infiltrados intersticiales o alveolares de eosinófilos:

- *Neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria*: causa desconocida; comienzo rápido de fiebre, disnea e hipoxia y respuesta rápida a los corticoesteroides.
- *Eosinofilia secundaria*: asociada a infecciones, hipersensibilidad, asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica o vasculitis (*síndrome de Churg-Strauss*).
- *Neumonía eosinófila crónica idiopática*: causa desconocida; se manifiesta por consolidación pulmonar focal con infiltrados extensos de linfocitos y eosinófilos, así como por fibrosis intersticial; y responde a los esteroides.

Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo (p. 695)

Neumonía intersticial descamativa (p. 695)

La neumonía intersticial descamativa (NID) se caracteriza por disnea y tos seca de comienzo lento; el estudio histológico revela abundantes macrófagos *intraalveolares* parduzcos (de los fumadores) con inflamación intersticial leve y mínima fibrosis. A menudo hay enfisema. El tratamiento esteroideo o el abandono del hábito tabáquico consiguen la mejoría.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis (p. 696)

La enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis produce disnea gradual habitualmente leve y tos; el estudio histológico revela acumulaciones *bronquiolares*, parcheados de macrófagos con inflamación peribronquiolar en los fumadores y fibrosis leve. El abandono del hábito tabáquico consigue una mejoría.

Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (p. 696)

Es una enfermedad infrecuente caracterizada por acumulaciones focales de células de Langerhans (células dendríticas inmaduras) que causan una fibrosis progresiva. La cicatrización se asocia a destrucción de vías respiratorias y lesión alveolar, con espacios quísticos irregulares. Más del 95% de los afectados son fumadores adultos jóvenes; la mayoría de los casos mejoran al dejar de fumar. Sin embargo, otras veces las células de Langerhans adquieren mutaciones activadoras en la serina/treonina cinasa BRAF, causantes de progresión de la enfermedad.

Proteinosis alveolar pulmonar (p. 696)

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una inhabitual entidad caracterizada por defectos relacionados con el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) o disfunción de los macrófagos pulmonares, inductores de acumulación de surfactante en alvéolos y bronquiólos; hay tres clases distintas con diferente patogenia pero aspecto histológico similar:

- La *PAP autoinmunitaria* supone el 90% de los casos. Los autoanticuerpos frente al GM-CSF ocasionan deficiencia funcional de GM-CSF y menor eliminación del surfactante por los macrófagos pulmonares.

- La *PAP secundaria* se debe a exposición a polvos o irritantes químicos y afecta a inmunodeprimidos, deteriorando la eliminación de surfactante por los macrófagos pulmonares.
- La *PAP hereditaria* afecta a recién nacidos y obedece a mutaciones implicadas en la producción o la señalización del GM-CSF.

Clínicamente, la PAP se caracteriza por dificultad respiratoria, tos y abundante esputo con, a menudo, fragmentos de material gelatinoso. *Histológicamente*, hay exudados proteínicos cargados de lípidos densos, amorfos y que se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS) que llenan los espacios alveolares. Los pacientes tienen riesgo de sufrir infecciones secundarias. El lavado pulmonar completo resulta beneficioso con independencia de la etiología. El tratamiento con GM-CSF es eficaz en la mitad de los afectados por PAP autoinmunitaria.

Trastornos por disfunción del surfactante (p. 697)

Los trastornos por disfunción del surfactante son causados por mutaciones en proteínas implicadas en la circulación o la secreción de surfactante:

- Las mutaciones del *miembro 3 de las proteínas del casete de unión a ATP (ABCA3)* son las más frecuentes e inducen un trastorno autosómico recesivo, que suele presentarse poco después del nacimiento con insuficiencia respiratoria de evolución rápida y muerte.
- Las mutaciones de la *proteína C del surfactante*, las segundas más comunes, causan un trastorno autosómico dominante de penetrancia y gravedad variable.
- Las mutaciones de la *proteína B del surfactante*, menos habituales, originan una enfermedad autosómica recesiva, con dificultad respiratoria de evolución rápida poco después de nacer y muerte a los 3-6 meses.

Enfermedades de origen vascular (p. 697)

Embolia e infarto de pulmón (p. 697; v. también capítulo 4)

Las oclusiones de la arteria pulmonar son casi siempre embólicas; las trombosis *in situ* son raras, pero pueden darse en la hipertensión pulmonar, la aterosclerosis pulmonar y la insuficiencia cardíaca. Las venas profundas de las piernas son la fuente de más del 95% de los émbolos pulmonares (EP) y la prevalencia de EP se correlaciona con la predisposición a las trombosis en las piernas.

La respuesta fisiopatológica y el significado clínico de la EP dependen de la extensión de la obstrucción arterial pulmonar, del tamaño de los vasos ocluidos, del número de émbolos, del estado global del sistema cardiovascular y de la liberación de factores vasoactivos por las plaquetas en el lugar de la trombosis. Los émbolos causan *afectación respiratoria* debido a la falta de perfusión del pulmón ventilado y a *afectación hemodinámica* por el aumento de la resistencia arterial pulmonar.

Evolución clínica (p. 698)

Los *émbolos grandes* quedan atrapados en las arterias pulmonares importantes o quedan acabalgados en la bifurcación de la arteria pulmonar (*émbolo en silla de montar*) y pueden causar una muerte súbita debido a una *disociación electromecánica* (sin sangre en la circulación pulmonar) o a una *cardiopatía pulmonar* aguda (insuficiencia cardíaca derecha). Múltiples émbolos pequeños a medianos o recurrentes pueden tener el mismo efecto, aunque es más frecuente que sean asintomáticos o causen solo un dolor torácico transitorio y/o hemoptisis por la hemorragia pulmonar. Solo el 10% de las EP causan un infarto; esto ocurre en pacientes con alguna afectación de la circulación pulmonar (insuficiencia cardíaca) y se manifiesta a modo de zonas hemorrágicas periféricas de necrosis en forma de cuña. Es infrecuente que múltiples EP pequeños (de forma

encubierta o patente) produzcan hipertensión pulmonar, esclerosis vascular y cardiopatía pulmonar crónica.

Hipertensión pulmonar (p. 699)

La HTP, definida como presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo, tiene cinco mecanismos generales:

- Etiologías múltiples que afectan fundamentalmente al tono de la arteria muscular pulmonar (incluidas enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis sistémica).
- Debida a insuficiencia cardíaca izquierda (isquémica, valvular, congénita, etc.).
- Enfermedad parenquimatosa pulmonar o hipoxia primarias (como la apnea obstructiva del sueño).
- Tromboembolia pulmonar crónica.
- Multifactorial.

La HTP es considerada idiopática tras descartar otras causas; es de base genética en el 80% de los casos.

Patogenia (p. 699)

Alrededor del 75% de los casos familiares (y el 25% de los casos esporádicos) de HTP se deben a mutaciones de la vía de señales del *receptor de tipo 2 de la proteína morfogénica ósea* (BMPR2, del inglés *bone morphogenetic protein receptor type 2*). En las células musculares lisas (CML) vasculares, las señales de BMPR2 inhiben la proliferación y favorecen la apoptosis; las señales defectuosas dan lugar, por tanto, a una hiperplasia de las CML y un aumento de la resistencia vascular. Solo el 10-20% de pacientes con mutaciones desarrollan HTP, lo que sugiere que el fenotipo está influido por desencadenantes ambientales o por genes modificadores que influyen en el tono vascular (p. ej., actividades de endotelina, prostaciclina, óxido nítrico y enzima convertidora de la angiotensina).

Morfología (p. 700)

- Aterosclerosis en la arteria pulmonar y las ramas importantes.
- Hipertrofia medial de las arterias musculares y elásticas.
- Hipertrofia ventricular derecha.
- Las *lesiones plexiformes* (penachos dentro de conductos capilares que crean un plexo vascular) representan el extremo más grave del espectro de cambios; son más prominentes en la HTP primaria y en algunas anomalías cardiovasculares congénitas.
- Numerosos trombos organizados señalan a los trombos pulmonares recurrentes como causa.

Evolución clínica (p. 700)

Los signos y síntomas clínicos en todas las formas de HTP se manifiestan solo en la enfermedad avanzada. La *HTP idiopática* se observa más a menudo en mujeres de 20 a 40 años de edad; generalmente progresa a una insuficiencia respiratoria grave, a una cardiopatía pulmonar descompensada (a menudo con tromboembolia superpuesta y neumonía) y a la muerte en 2 a 5 años. El tratamiento comprende los vasodilatadores y el trasplante de pulmón.

Síndromes de hemorragia pulmonar difusa (p. 701)

Síndrome de Goodpasture (p. 701)

El síndrome de Goodpasture se debe a autoanticuerpos dirigidos contra el dominio no colágeno de la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV; destruyen la membrana basal en los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares, lo que da lugar a una glomerulonefritis rápidamente progresiva (v. capítulo 20) y a una neumonitis intersticial hemorrágica necrosante. La mayoría de los casos ocurren en adolescentes o entre los 20 y los 30 años, con

un predominio masculino; la gran mayoría son fumadores. El estudio histológico del pulmón muestra necrosis focal de la pared alveolar con hemorragia intraalveolar y macrófagos cargados de hemosiderina; la inmunofluorescencia muestra un depósito lineal de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas basales septales. La hemoptisis es un síntoma de presentación típico, seguida de síntomas de glomerulonefritis; la uremia es causa de muerte más frecuente. El tratamiento consiste en la plasmaféresis e inmunodepresión.

Hemosiderosis pulmonar idiopática (p. 701)

La hemosiderosis pulmonar idiopática es una enfermedad infrecuente de los niños caracterizada por hemorragia alveolar difusa intermitente; se presenta con tos y hemoptisis. Responde a la inmunodepresión, lo que indica una base inmunitaria subyacente.

Polivascularitis con granulomatosis (p. 701)

Anteriormente llamada granulomatosis de Wegener, es una enfermedad autoinmunitaria que suele debutar con hemoptisis (v. capítulo 11); las características diagnósticas importantes son la capilaritis, y los granulomas dispersos y poco formados.

Infecciones pulmonares (p. 702)

Las infecciones pulmonares aparecen cuando se alteran las defensas pulmonares o sistémicas. Las defensas pulmonares son los mecanismos nasal, traqueobronquial y alveolar que filtran, neutralizan y eliminan los microorganismos y las partículas inhaladas. Pueden verse comprometidas por lo siguiente:

- Reducción del reflejo tusígeno, lo que conduce a la aspiración (p. ej., coma, anestesia, trastornos neuromusculares).
- Lesión del aparato mucociliar (p. ej., tabaquismo, infección vírica, defectos genéticos).
- Acumulación de secreciones (p. ej., fibrosis quística, bronquitis crónica).
- Reducción de la función fagocítica o bactericida de los macrófagos alveolares (p. ej., humo del tabaco, toxicidad del oxígeno).
- Edema o congestión (insuficiencia cardíaca congestiva).
- Inmunidad innata inadecuada (p. ej., por defectos de los neutrófilos y del complemento), mutaciones de línea germinal en MyD88 (proteína adaptadora que vincula los receptores de tipo señuelo a la activación de NF- κ B), inmunodeficiencia humoral, o alteraciones de la inmunidad celular congénitas o adquiridas.

Las neumonías se definen ampliamente como cualquier infección del parénquima pulmonar; se clasifican en función del microorganismo etiológico específico o el contexto clínico (tabla 15-6). Si no se aíslan microorganismos patógenos (50% de los casos), la neumonía se clasifica según su contexto clínico (p. ej., extrahospitalaria, asociada a la atención sanitaria), lo que limita los posibles agentes causales, orientando el tratamiento. Otros aspectos son los siguientes:

- Un tipo de neumonía (p. ej., vírica) predispone a menudo a otro tipo (p. ej., bacteriana) debido a la reducción de las defensas sistémicas o pulmonares específicas.
- Aunque la mayoría de las neumonías comienzan en la vía respiratoria, puede producirse una diseminación hematógena desde otros lugares.
- Muchos pacientes con enfermedades crónicas presentan infecciones terminales cuando están hospitalizados (*infecciones nosocomiales*); se debe a una combinación de resistencia a antibióticos, procedimientos invasivos, contaminación del equipo y una mayor probabilidad de exposición.

TABLA 15-6 Síndromes de neumonía

Neumonía aguda extrahospitalaria*Streptococcus pneumoniae**Haemophilus influenzae**Moraxella catarrhalis**Staphylococcus aureus**Legionella pneumophila*Enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*) y especies de *Pseudomonas**Mycoplasma pneumoniae*Especies de *Chlamydia* (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*,
Chlamydia trachomatis)*Coxiella burnetii* (fiebre Q)Virus: virus respiratorio sincitial, parainfluenza y metaneomovirus humano (niños);
gripe A y B (adultos); adenovirus (servicio militar)**Neumonía asociada a la atención sanitaria***Staphylococcus aureus* sensible a metilicina*Staphylococcus aureus* resistente a metilicina*Pseudomonas aeruginosa**Streptococcus pneumoniae***Neumonía nosocomial**Bacilos gramnegativos, *Enterobacteriaceae* (especies de *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) y especies de *Pseudomonas**Staphylococcus aureus* (normalmente, resistente a metilicina)**Neumonía por aspiración**Flora oral anaerobia (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*)
mezclada con bacterias aerobias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,
Haemophilus influenzae, *Pseudomonas aeruginosa*)**Neumonía crónica***Nocardia**Actinomyces*Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, *Histoplasma capsulatum*,
Coccidioides immitis, *Blastomyces dermatitidis***Neumonía necrosante y absceso pulmonar**Bacterias anaerobias (sumamente frecuentes), con o sin infección aerobia combinada
Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*
y neumococos de tipo 3 (infrecuente)**Neumonía en el anfitrión inmunodeprimido**

Citomegalovirus

*Pneumocystis jiroveci**Mycobacterium avium-intracellulare*

Aspergilosis invasiva

Candidiasis invasiva

Bacterias, virus y hongos «habituales» (mencionados aquí)

Neumonías bacterianas extrahospitalarias (p. 702)

Las situaciones predisponentes son las edades extremas, las enfermedades crónicas (p. ej., EPOC), las inmunodeficiencias y la falta de función esplénica. Los biomarcadores de infección bacteriana comprenden reactivos de fase aguda hepática, como proteína C reactiva y procalcitonina.

- *Streptococcus pneumoniae* o *neumococo* (p. 702) es la causa más frecuente de neumonía extrahospitalaria.
- *Haemophilus influenzae* (p. 703) puede provocar infecciones respiratorias inferiores y meningitis que pongan en peligro la vida en niños y es una causa frecuente de neumonía en adultos, especialmente en los que padecen

EPOC. Es un microorganismo pleomorfo gramnegativo que coloniza la faringe y tiene las formas encapsulada y sin encapsular; el tipo b (de los serotipos a-f) es la causa *encapsulada* más frecuente de enfermedad invasiva grave. Los factores de virulencia son las fimbrias adhesivas, un factor que altera el batido ciliar y una proteasa que degrada la IgA.

- *Moraxella catarrhalis* (p. 703) causa neumonías bacterianas, especialmente en el anciano; exacerba la EPOC y es una causa frecuente de otitis media pediátrica.
- La neumonía por *Staphylococcus aureus* (p. 703) complica a menudo las enfermedades víricas y tiene un riesgo alto de formación de abscesos y empiema. Los consumidores de drogas por vía intravenosa tienen un riesgo alto de neumonía estafilocócica asociada a endocarditis.
- *Klebsiella pneumoniae* (p. 703) es la causa más frecuente de neumonía por gramnegativos; afecta a sujetos debilitados, especialmente a alcohólicos crónicos.
- *Pseudomonas aeruginosa* (p. 703) es una causa frecuente de infecciones nosocomiales con tendencia a invadir vasos sanguíneos y a diseminarse a todo el organismo; también es frecuente en la fibrosis quística y en pacientes neutropénicos.
- *Legionella pneumophila* (p. 703) es la causa de la enfermedad del legionario y de la fiebre de Pontiac. Prolifera en ambientes acuáticos artificiales como torres de refrigeración de agua y se propaga mediante aerosoles; la infección causa una neumonía grave en el paciente inmunodeprimido.
- Las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (p. 704) son comunes en niños y adultos jóvenes, y producen en ocasiones brotes epidémicos locales (p. ej., en colegios, acuartelamientos o prisiones).

Morfología (p. 704)

Las infecciones bacterianas, causadas por varios microorganismos grampositivos o gramnegativos, aparecen en patrones morfológicos solapados: *bronconeumonía* y *neumonía lobular*. Dependiendo de la virulencia bacteriana y de la resistencia del anfitrión, el mismo microorganismo puede provocar bronconeumonía, neumonía lobular o un cuadro intermedio.

- *La neumonía lobular afecta a prácticamente todo un lóbulo*: es clásica la descripción de cuatro estadios de respuesta inflamatoria: después de la *congestión* inicial debida a ingurgitación vascular y trasudados alveolares, la *hepatización roja* determina un estadio de exudación neutrófila masiva con hemorragia (que a simple vista parece hígado). Esto es seguido de la *hepatización gris*, caracterizada por desintegración de los eritrocitos con persistencia de exudados fibrinopurulentos. El estadio final de *resolución* se caracteriza por una digestión enzimática progresiva de los exudados y reabsorción de los restos por los macrófagos, o el crecimiento hacia su interior de los fibroblastos. La resolución del exudado habitualmente restaura la estructura y la función normales del pulmón, pero puede producirse una organización con cicatrización fibrosa.
- *La bronconeumonía se caracteriza por una consolidación exudativa parcheada del parénquima pulmonar*. Macroscópicamente, los pulmones muestran zonas focales de consolidación palpable. Histológicamente hay un exudado agudo (de neutrófilos) que llena los bronquios, los bronquiólos y los alvéolos; esto también se resuelve finalmente.
- La afectación pleural (*pleuritis*) puede resolverse o dar lugar a un engrosamiento fibroso y adhesiones. La expansión de la infección hacia el espacio pleural causa un *empiema* fibrinopurulento.

Evolución clínica (p. 705)

Los síntomas son fiebre alta, escalofríos y tos productiva, en ocasiones con hemoptisis; un roce y un dolor torácico pleurítico señalan la afectación pleural. El cuadro clínico cambia mucho con la administración de antibióticos. Las complicaciones son la formación de abscesos y la diseminación sistémica, que causan endocarditis, meningitis, artritis supurativa o abscesos metastásicos.

Neumonía vírica extrahospitalaria (p. 705)

Infecciones víricas frecuentes son las debidas a gripes A y B, virus sincitial respiratorio, metaneumovirus (MNV) humano, adenovirus, rinovirus, sarampión y varicela. Las manifestaciones van desde afectaciones respiratorias superiores relativamente leves (p. ej., catarro común) hasta enfermedades respiratorias bajas graves. El mecanismo patogénico común es la unión de los microorganismos a las células epiteliales seguida de necrosis celular e inflamación. En los alvéolos esto puede dar lugar a la trasudación de líquido; en las vías respiratorias superiores, la pérdida de la actividad mucociliar normal del epitelio respiratorio predispone a la infección bacteriana secundaria.

Infecciones por el virus de la gripe (p. 706)

La gripe es un virus ARN monocatenario compuesto de ocho hélices unidas por una nucleoproteína que determina el tipo del virus (A, B o C). El virus de la gripe de tipo A infecta a seres humanos, cerdos, caballos y aves, y es la principal causa de gripe epidémica debido a mutaciones víricas. Los tipos B y C no mutan; en consecuencia, las infecciones infantiles dan lugar a una protección mediada por anticuerpos muy duradera contra la futura enfermedad.

La superficie del virus de la gripe es una bicapa lipídica tachonada de hemaglutinina vírica (en el virus humanótrofo, son H1, H2 o H3) y neuraminidasa vírica (N1 o N2) que determinan el subtipo del virus; los anticuerpos frente a estas moléculas evitan futuras infecciones por esa cepa particular del virus. La eliminación de una infección establecida requiere linfocitos T citotóxicos y respuestas inmunitarias innatas (incluida la proteína contra la gripe del macrófago *Mx1*).

Las epidemias surgen cuando el virus adquiere mutaciones en sus proteínas hemaglutinina o neuraminidasa que le permiten escapar de los anticuerpos del anfitrión (*variación antigénica menor*). Las pandemias se producen cuando estas proteínas son reemplazadas por una recombinación de segmentos de ARN con otros virus de animales (*variación antigénica mayor*).

Metaneumovirus humano (p. 706)

El MNV humano es un paramixovirus descubierto en 2001; causa bronquiolitis y neumonía en el niño muy pequeño, el anciano y el paciente inmunodeprimido; es responsable del 5-10% de las hospitalizaciones y hasta del 20% de las visitas pediátricas ambulatorias por infecciones respiratorias agudas.

Síndrome respiratorio agudo grave (p. 707)

El síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) se debe a un coronavirus identificado por primera vez en China en noviembre de 2002. Casi el 30% de las infecciones respiratorias superiores se deben a un coronavirus, pero el SRAG difiere en su capacidad de infectar el árbol respiratorio inferior y de propagarse por vía sistémica. A partir de 2004, el virus desapareció misteriosamente.

Morfología (p. 707)

Todas las infecciones víricas producen cambios morfológicos similares:

- Áreas parcheadas o lobulares de congestión *sin* la consolidación de las neumonías bacterianas (de ahí el término *neumonía atípica*).
- Neumonitis intersticial predominante con paredes alveolares ensanchadas, edematosas con inflamación mononuclear; ciertos virus (p. ej., herpes simple, varicela) se asocian a necrosis epitelial e inflamación aguda.
- Las *membranas hialinas* reflejan DAD.
- En ciertas infecciones víricas hay alteraciones citopáticas características (v. capítulo 8).

- Las infecciones bacterianas secundarias modifican el aspecto de la bronquitis ulcerosa, la bronquiolitis y la neumonía bacteriana.

Evolución clínica (p. 707)

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde infecciones de vías respiratorias altas (*catarro*) hasta enfermedad sistémica no localizada con mialgias y fiebre. El edema y los exudados producen descompensaciones de la ventilación-perfusión, causantes de disnea no acorde con los demás síntomas físicos. La mayoría de las afecciones víricas son leves y remiten espontáneamente.

Neumonía asociada a la atención sanitaria (p. 707)

Se trata de una entidad clínica asociada a hospitalización reciente ≥ 2 días, estancia en residencias de ancianos, régimen ambulatorio en hospital o clínica de hemodiálisis, y tratamientos recientes con antibióticos intravenosos, quimioterapia o de heridas. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa*; la mortalidad es superior a la de la neumonía extrahospitalaria.

Neumonía nosocomial (p. 707)

Se define como neumonía adquirida en una hospitalización y se asocia a enfermedad subyacente grave, inmunodepresión, antibioterapia prolongada o dispositivos invasivos. La ventilación mecánica comporta alto riesgo. Engloba infecciones graves, con complicaciones potencialmente mortales, por cocos grampositivos (principalmente *S. aureus* y *S. pneumoniae*) y bacilos gramnegativos (*Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*).

Neumonía por aspiración (p. 708)

La neumonía por aspiración aparece en pacientes muy debilitados o inconscientes; da lugar a una neumonía en parte química (ácido gástrico) y en parte bacteriana (flora oral mixta). La neumonía es a menudo necrosante y sigue un curso fulminante; el absceso pulmonar es una complicación frecuente. En cambio, la *microaspiración* es muy frecuente, especialmente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Aunque no suele tener consecuencias, origina granulomas no necrosantes pequeños escasamente formados.

Absceso pulmonar (p. 708)

Es una infección caracterizada por una necrosis supurativa localizada de tejido pulmonar.

Etiología y patogenia (p. 708)

Suelen participar estafilococos, estreptococos, numerosas especies gramnegativas y anaerobios. Son frecuentes las infecciones mixtas, reflejo de la aspiración de contenido oral como causa frecuente. Los abscesos pueden deberse a:

- Aspiración de material infectado (p. ej., intervenciones orofaríngeas o secundaria a disminución de la conciencia). Los abscesos por aspiración son más frecuentes en el pulmón derecho, reflejo de la posición más vertical del bronquio derecho.
- Antecedente de infección bacteriana primaria.
- Émbolos sépticos por trombos infectados o endocarditis derecha.
- Tumores obstructivos (10-15% de los abscesos).
- Punciones traumáticas directas o propagación de infección desde órganos adyacentes.

Morfología (p. 708)

Los abscesos pueden ser únicos o múltiples y varían desde cavidades microscópicas a grandes. Contienen mezclas variables de pus y aire, en

función del drenaje disponible a través de las vías respiratorias. Los abscesos crónicos están rodeados a menudo por una pared fibrosa reactiva.

Evolución clínica (p. 709)

Las complicaciones son la extensión a la cavidad pleural, la hemorragia, la embolia séptica y la amiloidosis secundaria.

Neumonía crónica (p. 709)

La neumonía crónica suele ser una inflamación granulomatosa localizada en pacientes inmunocompetentes, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. La infección puede diseminarse en el anfitrión inmunodeprimido. La tuberculosis se describe en el capítulo 8; las siguientes son causas micóticas. La mayoría son asintomáticas y dan lugar solo a una enfermedad granulomatosa limitada; sin embargo, la inmunodepresión puede causar una diseminación generalizada y fulminante.

Histoplasmosis (p. 709)

La histoplasmosis es un parásito intracelular de los macrófagos; es endémico a lo largo de los ríos Ohio y Mississippi y en el Caribe. La infección por *Histoplasma capsulatum* produce granulomas con necrosis coagulativa que después sufren fibrosis y calcificación concéntrica. La tinción argéntica identifica el quiste del hongo de 3-5 μm y de paredes finas, que puede persistir durante años.

Blastomicosis (p. 709)

La blastomicosis aparece en el centro y sudeste de EE. UU., Canadá, México, Oriente Medio, África y la India. Puede manifestarse de tres formas: pulmonar, diseminada y, raramente, primaria cutánea. *Blastomyces dermatitidis* es una levadura de 5-15 μm de paredes gruesas que se divide por gemación de base amplia; causa granulomas supurativos.

Coccidioidomicosis (p. 710)

La coccidioidomicosis es endémica en el sudoeste y oeste de EE. UU. y en México, donde > 80% de la población tienen una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado al microorganismo. *Coccidioides immitis* causa lesiones que varían desde piógenas a granulomatosas; las tinciones argénticas muestran una esférula de paredes gruesas y de 20-60 μm que contiene endosporas pequeñas.

Neumonía en el anfitrión inmunocomprometido (p. 711)

Las infecciones oportunistas raramente causan infección en los individuos normales pero pueden causar neumonías graves en el anfitrión inmunocomprometido. A menudo participa más de un microorganismo. *Pseudomonas*, micobacterias, *Legionella* y *Listeria* son las bacterias más frecuentes; el citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes son los virus más frecuentes; y *Pneumocystis*, *Candida* y *Aspergillus* son los hongos más frecuentes.

Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (p. 711)

Las infecciones pulmonares son responsables del 30-40% de las hospitalizaciones de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- En estos pacientes la enfermedad pulmonar puede deberse a más de una causa y los síntomas pueden ser atípicos.
- El número absoluto de linfocitos T CD4+ puede definir el riesgo de infección por microorganismos específicos:
 - 200/ μl : bacterias, incluida la tuberculosis.
 - 50 a 200/ μl : *Pneumocystis*.
 - < 50/ μl : CMV y *Mycobacterium avium complex*.

- Además de las infecciones oportunistas, los microorganismos patógenos bacterianos «frecuentes» también causan enfermedades graves.
- Las neoplasias malignas (sarcoma de Kaposi, linfoma, cáncer de pulmón) también causan enfermedades pulmonares.

Trasplante de pulmón (p. 711)

El trasplante de pulmón suele realizarse en pacientes por lo demás sanos que padecen enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística e HTP primaria; en la mayoría de los casos se trasplanta un solo pulmón. Las complicaciones son:

- Infecciones (similares a las de otros pacientes inmunodeprimidos).
- Rechazo agudo (infiltrados vasculares y de vías respiratorias por células mononucleares).
- Rechazo crónico con oclusión fibrótica variable de vías respiratorias pequeñas (*bronquiolitis obliterante*); es significativo en el 50% de los pacientes 3-5 años después del trasplante.

Las supervivencias postrasplante a los 1, 5 y 10 años son del 79%, 53% y 30%, respectivamente.

Tumores (p. 712)

Carcinomas (p. 712)

Los carcinomas constituyen el 90-95% de los tumores de pulmón; el cáncer de pulmón es el de diagnóstico más frecuente en el mundo (excluidos los cánceres de piel) y la principal causa oncológica de muerte en el mundo.

Etiología y patogenia (p. 712)

La etiología y la patogenia se deben a la acumulación escalonada de anomalías genéticas; se han producido de 10 a 20 mutaciones en el momento en que el tumor es sintomático. Los factores que contribuyen son:

- El *tabaquismo* es el factor etiológico más importante, y se correlaciona con la cantidad y la duración del consumo de tabaco. El 80% de los cánceres pulmonares afectan a fumadores o a quienes han dejado de fumar recientemente. El riesgo se multiplica por 60 en fumadores habituales (2 paquetes al día durante 20 años), aunque solo el 11% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón. El efecto mutágeno de los procarcinógenos del tabaco es modificado por variantes genéticas (p. ej., eficacia en la de reparación del ADN o polimorfismos en P-450, que influyen en la conversión en carcinógenos). Las mujeres tienen una mayor sensibilidad a las sustancias cancerígenas del tabaco que los hombres. El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo después de 10 años, pero nunca a las cifras de los controles. El *tabaquismo pasivo* produce 3.000 casos de cáncer de pulmón al año.
- Las *exposiciones ambientales* son la radiación (p. ej., radón, uranio), la contaminación del aire (partículas) y las sustancias inhaladas ocupacionales (p. ej., níquel, cromato, arsénico). El amianto aumenta el riesgo de cáncer cinco veces (con una latencia de 10 a 30 años); cuando se combina con el tabaco, el riesgo es 50 veces mayor.
- *Genética molecular*. Los carcinomas pulmonares relacionados con el tabaquismo se desarrollan por acumulación progresiva de mutaciones «conductoras» oncógenas. Algunas se hallan en el epitelio bronquial «benigno» de fumadores sin cáncer de pulmón, lo que indica presencia de extensas áreas mutagenizadas («efecto de campo»). En este fecundo entorno algunas células acumulan mutaciones conductoras complementarias, transformándose en malignas (v. capítulo 7).
- El *carcinoma epidermoide* presenta una elevada asociación con el tabaquismo y numerosas aberraciones genéticas, muchas por delección

de *loci* supresores tumorales (p. ej., 3p, 9p [sitio del gen *CDKN2A*] y 17p [sitio del gen *TP53*]). La sobreexpresión de la proteína p53 es indicadora de mutaciones en *TP53* y se halla en entre el 10 y el 50% de las displasias y entre el 60 y el 90% de los carcinomas epidermoides *in situ*. La pérdida de supresor tumoral del retinoblastoma (*Rb*) se registra en el 15% de los carcinomas epidermoides. El *CDKN2A* es inactivado y su producto proteínico, p16, se pierde en el 65% de los tumores.

- El *carcinoma de células pequeñas*, el que guarda mayor correlación con el tabaquismo; comparte numerosas características con el epidermoide, como las mutaciones de pérdida de función en *TP53* (75-90% de los tumores), *Rb* (casi el 100%), y la amplificación génica de la familia *MYC*.
- Los *adenocarcinomas* suelen tener mutaciones de ganancia de función en vías de señalización de receptores de factores de crecimiento, entre ellos las tirosina cinasas receptoras, como las de *EGFR*, *ALK*, *ROS*, *MET* y *RET*. Otros tumores presentan mutaciones en *KRAS*, que codifica una proteína en dirección 3' respecto a las tirosina cinasas receptoras en varias vías de señalización.

Cáncer de pulmón en personas que no han fumado nunca (p. 714). Una cuarta parte de los cánceres de pulmón afectan a personas que no han fumado nunca, casi siempre mujeres y en forma de adenocarcinomas. Estos cánceres registran mayor probabilidad de mutaciones en *EGFR* y casi nunca tienen mutaciones en *KRAS*.

Lesiones precursoras (preinvasivas) (p. 714)

Es destacable que estas lesiones no necesariamente evolucionan a condición maligna.

- Displasia escamosa y carcinoma *in situ*.
- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Adenocarcinoma *in situ*.
- Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares.

Clasificación (p. 714)

Los carcinomas de pulmón se clasifican por su aspecto histológico predominante. Sin embargo, los grupos clínicos y terapéuticos más relevantes son los *carcinomas de células pequeñas* (casi siempre metastásicos y con respuestas iniciales altas a la radiación y la quimioterapia) y los *carcinomas de células no pequeñas* (con menor frecuencia metastásicos y menos respuesta al tratamiento).

Morfología (p. 715)

- El *adenocarcinoma* es el cáncer de pulmón más frecuente (38% de los cánceres de pulmón). Suele debutar como una masa periférica; forman glándulas microscópicas, que habitualmente producen mucina, y tienen una respuesta desmoplásica adyacente. Crecen con mayor lentitud que los carcinomas epidermoides, pero tienden a metastatizar antes.
- El *carcinoma epidermoide* (20% de los cánceres de pulmón) tiene la más estrecha correlación con el tabaquismo. La mayoría surgen en el hilio pulmonar o cerca de él. Microscópicamente, varían desde neoplasias queratinizantes bien diferenciadas a tumores muy anaplásicos.
- El *carcinoma de células pequeñas* (14% de los cánceres de pulmón) es el cáncer de pulmón más maligno y habitualmente aparece en forma de tumor central o hiliar. Se asocia fuertemente al tabaquismo. Las características microscópicas relevantes son los nidos o grupos de células *de avena* pequeñas con escaso citoplasma y sin diferenciación escamosa ni glandular. En el estudio ultraestructural, en las células cancerosas se observan gránulos neurosecretorios y las tinciones inmunohistoquímicas suelen mostrar marcadores neuroendocrinos. Estos tumores producen a menudo *síndromes paraneoplásicos* (v. más adelante).
- Los *carcinomas de células grandes* (3% de los cánceres de pulmón) probablemente representen carcinomas epidermoides o adenocarcinomas poco diferenciados.

- Aproximadamente el 10% de los cánceres pulmonares presentan histología combinada, con dos o más de los tipos ya descritos.

Evolución clínica (p. 718)

Los síntomas de presentación del carcinoma de pulmón son tos, pérdida de peso, dolor torácico y disnea. Las principales localizaciones de las metástasis son las suprarrenales, el encéfalo, el hígado y el hueso. El resultado depende del tipo de cáncer pulmonar y de su estadio en la presentación. La tasa de supervivencia a 5 años es del 16%, aunque es del 52% para casos detectados antes de la metástasis, del 22% para las metástasis solo regionales y del 4% para las metástasis a distancia. El tratamiento dirigido para pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en *EGFR* activadoras (15%) prolonga la supervivencia. Las mutaciones activadoras en *KRAS* se asocian a peor pronóstico. No tratado, el carcinoma de células pequeñas tiene una supervivencia media de 6 a 17 semanas. Sin embargo, suele ser sensible a la radiación y la quimioterapia, y el 15-25% de los pacientes con enfermedad limitada se curan. No obstante, este carcinoma casi siempre ha metastatizado en el momento del diagnóstico; su supervivencia media es de 1 año.

Los trastornos secundarios relacionados con la neoplasia pulmonar son: 1) la obstrucción parcial de la vía respiratoria con enfisema distal y/o neumonía y las bronquiectasias postobstructivas; 2) la obstrucción total con atelectasia, y 3) la obstrucción de la vena cava superior con alteración del drenaje de la cabeza y de la extremidad superior (*síndrome de la vena cava superior*). Los tumores también pueden invadir estructuras neurales alrededor de la tráquea, como el plexo simpático cervical, lo que da lugar al *síndrome de Horner* (ptosis, miosis y anhidrosis); se denominan *tumores de Pancoast*.

Los *síndromes paraneoplásicos* (p. 719) asociados al carcinoma de pulmón (1-10% de los tumores) se deben a la liberación de:

- Hormona antidiurética (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética).
- Corticotropina (ACTH; síndrome de Cushing).
- Hormona paratiroidea, péptido relacionado con hormona paratiroidea o prostaglandina E (hipercalcemia).
- Calcitonina (hipocalcemia).
- Gonadotropinas (ginecomastia).
- Serotonina (síndrome carcinoide).

Otros síndromes paraneoplásicos son el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (debido a la formación de autoanticuerpos), la neuropatía periférica, la acantosis pigmentaria y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (acropaquias).

Proliferaciones y tumores neuroendocrinos (p. 719)

Un trastorno infrecuente llamado *hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares* parece ser precursora del desarrollo de *tumorlets* y carcinoides típicos o atípicos. Los *tumorlets* son nidos hiperplásicos benignos de células neuroendocrinas, habitualmente adyacentes a áreas de inflamación crónica o cicatrización.

Tumores carcinoides (p. 719)

Los tumores carcinoides con diferenciación neuroendocrina son el 1-5% de todos los tumores pulmonares; el 20-40% de los afectados son no fumadores. Los tumores carcinoides son neoplasias malignas de bajo grado, subclasificados como típicos o atípicos; estos últimos se asocian a mayores tasas mitóticas, necrosis focal, mayor pleomorfismo e invasión linfática.

Morfología (p. 719)

Macroscópicamente, los tumores son habitualmente masas intrabronquiales muy vasculares y polipoideas menores de 3-4 cm. Microscópicamente,

TABLA 15-7 Tumores mediastínicos y otras masas

Mediastino anterior

Timoma
 Teratoma
 Linfoma
 Lesiones tiroideas
 Tumores de paratiroides
 Carcinoma metastásico

Mediastino posterior

Tumores neurógenos (schwannoma, neurofibroma)
 Linfoma
 Tumores metastásicos (en su mayoría proceden del pulmón)
 Quiste broncogéno
 Hernia gastroentérica

Mediastino medio

Quiste broncogéno
 Quiste pericárdico
 Linfoma

hay nidos y cordones de células uniformes, pequeñas y redondas que simulan carcinoides intestinales. En el estudio ultraestructural se observan gránulos neurosecretores y la diferenciación neuroendocrina se confirma mediante inmunotinción de enolasa específica de neurona, serotonina, calcitonina o bombesina.

Características clínicas (p. 720)

Las manifestaciones se relacionan con la obstrucción intrabronquial, su capacidad de metastatizar y la producción de aminas vasoactivas, que producen enrojecimiento, diarrea y cianosis. La mayoría de los casos siguen una evolución relativamente benigna con supervivencias a los 5 años del 95% en los carcinoides típicos y del 70% en los carcinoides atípicos.

Otros tumores (p. 720)**Hamartomas**

Los hamartomas son neoplasias nodulares benignas relativamente frecuentes compuestas de cartilago y otros tejidos mesenquimatosos (p. ej., grasa, vasos sanguíneos y tejido fibroso).

Tumores mediastínicos

Los tumores mediastínicos surgen de estructuras locales o pueden representar una enfermedad metastásica (tabla 15-7); pueden invadir o comprimir los pulmones. Se exponen en otro lugar en los capítulos apropiados.

Tumores metastásicos (p. 721)

La afectación secundaria del pulmón por tumores metastásicos es frecuente y puede producirse por extensión directa a partir de órganos contiguos, o bien a través de las vías linfática o hematogéna. Los patrones de enfermedad son las masas o nódulos delimitados y el crecimiento dentro de los linfáticos peribronquiales.

Pleura (p. 721)

La mayoría de las lesiones pleurales son secundarias a una enfermedad pulmonar subyacente.

Derrame pleural (p. 721)

Pueden producirse acumulaciones de trasudado (hidrotórax) o exudado con lo siguiente:

- Aumento de la presión hidrostática (p. ej., insuficiencia cardíaca).
- Aumento de la permeabilidad vascular (p. ej., neumonía).
- Reducción de la presión oncótica (p. ej., síndrome nefrótico).
- Aumento de la presión intrapleural negativa (p. ej., atelectasia).
- Reducción del drenaje linfático (p. ej., carcinomatosis).

Derrames pleurales inflamatorios (p. 722)

- La *pleuritis serofibrinosa* refleja una inflamación pulmonar (p. ej., como tuberculosis, neumonía, infartos, abscesos) o enfermedades sistémicas (p. ej., artritis reumatoide, uremia).
- La *pleuritis supurativa* (empiema) refleja habitualmente una infección en el espacio pleural, lo que conduce a la acumulación de pus.
- La *pleuritis hemorrágica* ocurre en trastornos hemorrágicos, afectaciones neoplásicas y ciertas rickettsiosis.

La organización de estos exudados con adhesiones fibrosas densas puede afectar a la expansión pulmonar.

Derrames pleurales no inflamatorios (p. 722)

Otras acumulaciones de líquido pleural son el *hidrotórax* (sobre todo debido a la insuficiencia cardíaca, pero también a la insuficiencia renal o hepática), el *hemotórax* (una complicación mortal de la rotura de un aneurisma aórtico), y el *quilotórax* (una acumulación de líquido linfático lechoso, habitualmente debido a una obstrucción linfática neoplásica).

Neumotórax (p. 722)

El neumotórax es la presencia de aire o gas en la cavidad pleural, habitualmente asociada al desinflado pulmonar ipsilateral; puede ser traumático (p. ej., después de fracturas costales que puncionan el pulmón) o espontáneo, después de la rotura de una bulla apical periférica. El *neumotórax a tensión* aparece cuando un defecto entre la vía respiratoria y la pleura actúa como válvula unidireccional, con lo que admite aire durante la inspiración pero no lo libera durante la espiración. La presión pleural progresiva comprime el pulmón contralateral y las estructuras mediastínicas y representa una complicación grave y en potencia mortal.

Tumores pleurales (p. 722)

Los tumores pleurales más frecuentes son las metástasis de pulmón, mama, ovarios u otros órganos. Los derrames malignos a menudo contienen células tumorales que pueden detectarse mediante un estudio citológico.

Tumor fibroso solitario (p. 723)

Estos tumores fibrosantes y no invasivos, raramente malignos, están compuestos de células fusiformes que recuerdan a los fibroblastos; también aparecen en otros lugares y no se relacionan con la exposición al amianto. Los tumores se asocian a inversión del cromosoma 12, creando un gen de fusión *NAB2-STAT6* que codifica un factor de transcripción quimérico que dirige el desarrollo tumoral. La resección suele ser curativa.

Mesotelioma maligno (p. 723)

Este tumor infrecuente de células mesoteliales aparece más a menudo en la pleura (menos en el peritoneo u otros lugares). Se asocia a la exposición al amianto en el 90% de los casos; el riesgo a lo largo de la vida en sujetos muy expuestos es del 7-10%, con un período de latencia entre la exposición y el desarrollo del tumor de 25 a 45 años. La anomalía citogenética más común (80% de los casos) es la delección homocigótica del gen supresor de tumores *CDKN2A/INK4a*, presente en alrededor del 80% de los mesoteliomas. Debe

destacarse que entre los trabajadores que manipulan amianto el *carcinoma* sigue siendo el tumor pulmonar más frecuente.

Morfología (p. 723)

El tumor se propaga de forma difusa sobre la superficie y las fisuras del pulmón formando una carcasa. Los patrones microscópicos son el *epitelioide* (60%), el *sarcomatoide* (20%) y el mixto (*bifásicos*) (20%).

- El *patrón epitelioide* muestra células de tipo epitelial que forman túbulos y proyecciones papilares que recuerdan a los adenocarcinomas. Características antigénicas (positividad de calretinina, WT-1 y CK5/6) y ultraestructurales (microvellosidades largas y delgadas) permiten distinguirlo de los adenocarcinomas (positividad MOC31 y BG8 y microvellosidades corta y gruesas).
- El *patrón sarcomatoide* muestra células malignas fusiformes que se parecen al fibrosarcoma.

Evolución clínica (p. 724)

Los pacientes acuden con dolor torácico, disnea y derrame pleural recurrente. Los mesoteliomas son tumores muy malignos que invaden el pulmón y pueden metastatizar extensamente. Pocos pacientes sobreviven más de 2 años.

CAVIDAD ORAL (p. 727)**Enfermedades de los dientes y sus estructuras de sostén** (p. 727)**Caries dental** (p. 727)

Las *caries* representan una degradación focal de los dientes como consecuencia de la disolución mineral; se debe a los ácidos liberados por las bacterias orales durante la fermentación de los azúcares. La caries es la causa más frecuente de pérdida de piezas dentarias antes de los 35 años.

Gingivitis (p. 728)

La *gingivitis* es la inflamación de la mucosa escamosa y de las partes blandas que rodean a los dientes, y cursa con eritema, edema, hemorragia y degeneración gingival. Una mala higiene oral da lugar a la acumulación de *placa bacteriana* (una biopelícula de bacterias, proteínas salivales y células epiteliales descamadas), que posteriormente se mineraliza (*sarro*); la placa bacteriana produce caries y su formación por debajo de la línea de la encía es la causa que determina el desarrollo de gingivitis.

Periodontitis (p. 728)

La *periodontitis* es la inflamación de las estructuras de sostén de los dientes (p. ej., ligamentos periodontales, hueso alveolar y cemento); puede evolucionar a una destrucción completa del ligamento periodontal y del hueso alveolar, con pérdida de piezas dentarias. A diferencia de la placa bacteriana típica, que está colonizada por grampositivos facultativos, la placa asociada a la periodontitis contiene anaerobios y gramnegativos oligoaerófilos. Aunque es típico que se produzca de forma aislada, la enfermedad periodontal se asocia a varias entidades sistémicas, sobre todo a las que afectan a la función inmunológica. Las infecciones periodontales pueden ser también un factor etiológico de algunas enfermedades sistémicas (p. ej., endocarditis infecciosa y abscesos cerebrales).

Lesiones inflamatorias/reactivas (p. 728)**Aftas (úlceras orales)** (p. 728)

Las *aftas* afectan hasta al 40% de la población de EE. UU.; pueden tener una predilección familiar y las úlceras de repetición pueden asociarse a la enfermedad inflamatoria intestinal, al esprúe y a la enfermedad de Behçet. Las lesiones corresponden a úlceras dolorosas, hiperémicas y poco profundas, que inicialmente muestran infiltrado inflamatorio mononuclear; la infección bacteriana secundaria reclutará los neutrófilos.

Lesiones proliferativas fibrosas (p. 728)

Son lesiones reactivas benignas que generalmente se curan mediante resección quirúrgica.

- Los *fibromas por irritación* suelen localizarse a lo largo de la «línea de mordida»; se trata de nódulos de tejido fibroso revestidos de una mucosa escamosa.
- Los *granulomas piógenos* son lesiones de crecimiento rápido muy vascularizadas, que se parecen al tejido de granulación. Son frecuentes en niños y durante el embarazo, y pueden remitir (sobre todo tras la gestación), experimentar una maduración fibrosa o evolucionar a fibromas osificantes periféricos.
- Los *fibromas osificantes periféricos* pueden originarse en granulomas piógenos, aunque en la mayoría de los casos se desconoce su etiología. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica hasta el periostio, aunque recidivan hasta en el 15-20% de los casos.
- Los *granulomas de células gigantes periféricos* están constituidos por células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño separadas por un estroma fibroangiomaso.

Infecciones (p. 729)

La mucosa oral normal resiste las infecciones mediante la eliminación por competición de los gérmenes comensales de bajo nivel de virulencia, las altas concentraciones de inmunoglobulina A (IgA), las propiedades antibacterianas de la saliva, y la dilución de los alimentos y de los líquidos ingeridos. La alteración de estas defensas (p. ej., secundarias a inmunodeficiencias o a la administración de antibióticos) contribuye a favorecer las infecciones.

Infecciones por el virus del herpes simple (p. 729)

Las infecciones por virus del herpes simple (VHS-1 y 2) son las causantes características de las «calenturas», que generalmente suelen dar lugar a niveles mínimos de morbilidad; el 10-20% de las infecciones primarias debutan como una *gingivoestomatitis herpética aguda* con vesículas difusas por toda la cavidad oral, así como úlceras, adenopatías y fiebre.

Morfología (p. 729)

Las lesiones son vesículas, grandes ampollas o úlceras poco profundas. Histológicamente, se reconocen edema intracelular e intercelular (*acantólisis*), inclusiones eosinófilas intranucleares y células gigantes multinucleadas (que se visualizan mediante el estudio microscópico del líquido vesicular, en la llamada *prueba de Tzanck*). Las vesículas se curan de forma espontánea en 3-4 semanas, pero el virus circula por los nervios regionales y queda latente en los ganglios locales; se produce su reactivación (secundaria, por ejemplo, a un traumatismo, a una infección o a inmunodepresión) con aparición de grupos de pequeñas vesículas, que desaparecen en 4-6 días.

Candidiasis oral (muguet) (p. 729)

Candida albicans forma parte de la flora oral normal en la mitad de la población; representa la infección fúngica más frecuente en la cavidad oral. La candidiasis oral puede debutar con lesiones eritematosas o hiperplásicas, aunque clásicamente se manifiesta con unas membranas inflamatorias blanco-grisáceas constituidas por un exudado fibrinopurulento en el que se reconocen hongos. Se asocia a antibióticos de amplio espectro, diabetes, neutropenia o inmunodeficiencia.

Micosis profundas (p. 730)

Algunas infecciones profundas por hongos, como la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la criptococosis, la cigomicosis y la

aspergilosis, muestran predilección por la cavidad oral y la región de cabeza y cuello. El riesgo aumenta en inmunodeprimidos.

Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas (p. 730)

La tabla 16-1 resume algunas de las más frecuentes.

Leucoplasia vellosa (p. 730)

La leucoplasia vellosa es una lesión oral característica de los pacientes inmunodeprimidos (80% por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Provocada por el virus de Epstein-Barr (VEB), las lesiones son placas blancas de hiperqueratosis en los márgenes laterales de la lengua; su aspecto «velloso» puede aumentar por la sobreinfección candidiásica.

Lesiones precancerosas y cancerosas (p. 731)

Leucoplasia y eritroplasia (p. 731)

El tabaquismo es el antecedente más frecuente.

- *Leucoplasia* significa una placa blanca en la mucosa oral, que no se elimina mediante raspado y que no se puede clasificar dentro de otra entidad patológica. Las lesiones pueden variar desde un engrosamiento epitelial benigno a una displasia muy atípica, que culmina en el *carcinoma in situ*. La leucoplasia aparece en el 3% de los individuos; el 5-25% son premalignas. Por tanto, hasta que se demuestre lo contrario, las leucoplasias se deberían considerar precancerosas.
- La *eritroplasia* es una lesión relativamente plana, roja y aterciopelada; es menos frecuente que la leucoplasia pero más ominosa, porque el epitelio es muy atípico y se asocia a un mayor riesgo de transformación maligna.

Carcinoma epidermoide (p. 731)

El carcinoma epidermoide o de células escamosas (CCE) representa el 95% de todos los cánceres orales y cada año se producen 45.000 casos nuevos en EE. UU.; la supervivencia a los 5 años es del 50% y depende del estadio (estadio precoz = 80%; estadio avanzado = 20%). La elevada frecuencia de segundos tumores primarios (3-7% anual) sugiere una «cancerización de campo» secundaria a una exposición difusa de la mucosa a los carcinógenos.

La patogenia del CCE es multifactorial. El tabaco y el alcohol se asocian con frecuencia, sobre todo en la cavidad oral, aunque hasta un 70% de los cánceres de orofaringe contienen variantes oncógenas del virus del papiloma humano (VPH, sobre todo VPH-16). La incidencia de CCE orofaríngeos asociados al VPH ha aumentado más del doble desde principios de la década de los noventa. Los pacientes con tumores positivos para el VPH evolucionan mejor que los negativos. Otros factores de riesgo son:

- Asociaciones familiares, en relación con inestabilidad genómica.
- Radiación.
- Masticación de betel y *paan* (India y Asia).

Biología molecular del carcinoma epidermoide (p. 732)

Los tumores malignos se desarrollan en múltiples estadios; aunque heterogéneos, una vía general sería:

- La inactivación de *p16* condiciona la pérdida de un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, con progresión a hiperplasia/hiperqueratosis; estos son más frecuentes en el CCE asociado al VPH.
- Las mutaciones de *p53* permiten que progrese hasta la displasia y pueden ocurrir en los CCE asociados tanto al VPH como al tabaco.

TABLA 16-1 Manifestaciones orales de algunas enfermedades sistémicas

Enfermedad sistémica Camblios orales asociados

Enfermedades infecciosas

Escarlatina	Lengua de color rojo vivo con papilas prominentes (lengua en frambuesa); lengua saburral blanca a través de la que sobresalen unas papilas hiperémicas (lengua en fresa)
Sarampión	Enantema irregular en la cavidad oral que habitualmente precede a la erupción cutánea; úlceras en la mucosa bucal alrededor del conducto de Stensen que producen las manchas de Koplik
Mononucleosis infecciosa	Amigdalitis y faringitis agudas pueden dar lugar al recubrimiento con una membrana exudativa de color blanco grisáceo; linfadenomegalias cervicales, petequias en el paladar
Difteria	Membrana inflamatoria resistente, fibrinopurulenta, de color blanco sucio característico situada sobre las amígdalas y la retrofaringe
Virus de la inmunodeficiencia humana	Predisposición a las infecciones orales oportunistas, en especial por el virus del herpes, <i>Candida</i> y otros hongos; lesiones orales del sarcoma de Kaposi y leucoplasia vellosa (descrita en el texto)

Procesos cutáneos*

Liquen plano	Lesiones queratósicas reticuladas de color blanco en forma de encaje que pocas veces se ulceran y forman ampollas; observadas en más del 50% de los pacientes con liquen plano cutáneo; casi nunca es su única manifestación
Pénfigo	Vesículas y ampollas proclives a la rotura que dejan erosiones hiperémicas cubiertas de exudados
Penfigoide ampoloso	Lesiones orales que se parecen a las del pénfigo a nivel macroscópico, pero de las que se pueden diferenciar por su aspecto histológico
Eritema multiforme	Erupción maculopapular vesiculoampollosa que a veces sigue a una infección en otro lugar, a la administración de fármacos, a la aparición de un cáncer o a una enfermedad del tejido conjuntivo vascular; cuando afecta a los labios y la mucosa oral, se denomina <i>síndrome de Stevens-Johnson</i>

Trastornos sanguíneos

Pancitopenia (agranulocitosis, anemia aplásica)	Infecciones orales graves en forma de gingivitis, faringitis o amigdalitis; puede extenderse hasta producir una celulitis cervical (<i>angina de Ludwig</i>)
Leucemia	Con una reducción de los niveles funcionantes de neutrófilos, pueden surgir lesiones orales como en la pancitopenia
Leucemia monocítica	Infiltración leucémica y aumento de las encías, a menudo con una periodontitis acompañante

Otros

Pigmentación melánica	Puede aparecer en la enfermedad de Addison, la hemocromatosis, la displasia fibrosa de los huesos (síndrome de Albright) y el síndrome de Peutz-Jeghers (poliposis gastrointestinal)
Administración de fenitoína	Llamativa hipertrofia fibrosa de las encías
Embarazo	Granuloma piógeno friable de color rojo que sobresale de la encía («tumor gravídico»)
Síndrome de Osler-Weber-Rendu	Trastorno autosómico dominante con múltiples telangiectasias aneurismáticas congénitas bajo las superficies mucosas de la cavidad oral y de los labios

*Véase el capítulo 25.

- Las alteraciones pronunciadas y /o deleciones genéticas (4q, 6p, 8p, 11q, 13q o 14q); estas aparecen típicamente en fases avanzadas de la progresión a malignidad.
- La sobreexpresión de ciclina D1 activa de forma constitutiva la progresión del ciclo celular y aparece típicamente en fases avanzadas de la progresión a malignidad.

Morfología (p. 733)

Los tumores afectan fundamentalmente a la parte ventral de la lengua, al suelo de la boca, al labio inferior, al paladar blando y a las encías; las lesiones pueden ser elevadas, firmes, ulceradas o verrugosas. Histológicamente, se trata de carcinomas epidermoides típicos con grados variables de diferenciación; el grado de diferenciación no predice el comportamiento clínico. Los tumores no siempre progresan a CCE *in situ* con afectación de todo el espesor del epitelio antes de infiltrar el estroma subyacente. La infiltración local se produce antes que las metástasis; los sitios más afectados son los ganglios cervicales, a los pulmones, al hígado y a los huesos.

Quistes y tumores odontógenos (p. 734)

Los *quistes revestidos de epitelio* localizados en los maxilares superior e inferior derivan de restos odontógenos; pueden aparecer como trastornos del desarrollo o procesos inflamatorios.

- Los *quistes dentígeros* se originan cerca de las coronas de dientes no erupcionados y pueden producirse por la degeneración del folículo dental. Se asocian con mayor frecuencia a terceros molares impactados. Se trata de lesiones uniloculares revestidas de epitelio escamoso estratificado con inflamación crónica asociada. La extirpación completa es curativa.
- Los *queratoquistes odontógenos* (QOO) pueden ser invasivos; el tratamiento exige una resección completa (frecuencia de recidivas del 60% tras la resección parcial). Se localizan sobre todo en la mandíbula posterior en hombres de 10 a 40 años de edad y son lesiones uniloculares o multiloculares que suelen estar revestidas de epitelio escamoso estratificado con paraqueratosis. Los pacientes con múltiples QOO deben ser valorados para descartar un síndrome del carcinoma basocelular nevoideo (*síndrome de Gorlin*), relacionado con mutaciones del gen supresor *PTCH* (v. capítulo 25).
- Los *quistes periapicales* son lesiones inflamatorias localizadas en el vértice de los dientes; aparecen sobre pulpitis de larga evolución secundaria a un traumatismo dental o a caries. La inflamación crónica persistente produce un tejido de granulación y proliferación de los restos quiescentes del epitelio odontógeno.

Tumores odontógenos (tabla 16-2)

Los *tumores odontógenos* muestran una histología y una conducta clínica variables. Algunos son neoplasias verdaderas (tanto benignas como malignas), mientras que otros son hamartomas.

- El *ameloblastoma* es una neoplasia verdadera originada en el epitelio odontógeno y *no* muestra diferenciación ectomesenquimatosa. Se trata de un tumor quístico, de crecimiento lento y capacidad infiltrante local, pero con frecuencia tiene una evolución indolente.
- El *odontoma* es el tumor odontógeno más frecuente. Posiblemente se trate de un hamartoma originado en el epitelio con amplios depósitos de esmalte y dentina.

VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS (p. 735)

Incluyen la nariz, la faringe y la laringe; la mayor parte de los trastornos son más molestos que peligrosos.

TABLA 16-2 Clasificación histológica de los tumores odontógenos

Tumores del epitelio odontógeno

Benignos

Ameloblastoma

Tumor odontógeno epitelial calcificante (tumor de Pindborg)

Tumor odontógeno escamoso

Tumor odontógeno adenomatoide

Malignos

Carcinoma ameloblástico

Ameloblastoma maligno

Carcinoma odontógeno de células claras

Carcinoma odontógeno de células fantasma

Carcinoma epidermoide intraóseo primario

Tumores del ectomesénquima odontógeno

Fibroma odontógeno

Mixoma odontógeno

Cementoblastoma

Tumores del epitelio y del ectomesénquima odontógeno

Benignos

Fibroma ameloblástico

Fibrodontoma ameloblástico

Tumor odontógeno adenomatoide

Odontoameloblastoma

Odontoma complejo

Odontoma compuesto

Tumor odontógeno quístico calcificante (quiste odontógeno calcificante)

Tumor dentinógeno de células fantasma

Malignos

Fibrosarcoma ameloblástico

Nariz (p. 735)

Inflamaciones (p. 735)

- La *rinitis infecciosa* (p. 735) o «resfriado común» se debe a los adenovirus, virus ECHO y rinovirus. Se observa una mucosa nasal eritematosa y edematosa con profusa rinorrea catarral; la sobreinfección bacteriana puede producir exudados mucopurulentos.
- La *rinitis alérgica* (p. 735) o «fiebre del heno» afecta al 20% de los individuos; se trata de una reacción inmunitaria mediada por IgE (v. capítulo 6), con edema y eritema de la mucosa, además de infiltrados ricos en eosinófilos.
- Los *pólipos nasales* (p. 735) se asocian a rinitis de repetición; constan de una mucosa edematosa infiltrada por neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Cuando son múltiples o grandes, obstruyen la vía respiratoria y alteran el drenaje de los senos, por lo que tienen que ser extirpados. La mayor parte de ellos *no* se asocian a atopia y solo el 0,5% de los atópicos desarrollan pólipos.
- La *rinitis crónica* (p. 735) es la secuela de la rinitis aguda crónica. Se produce una ulceración superficial de la mucosa con infiltrados inflamatorios variables, que pueden extenderse hacia los senos.
- La *sinusitis* (p. 735) suele estar precedida por una rinitis aguda o crónica (el edema altera el drenaje de los senos); la sinusitis maxilar se puede asociar a la extensión de una infección dentaria periapical. El *síndrome de Kartagener* es una tríada de *sinusitis*, *bronquiectasias* y *situs inversus*

secundaria a una deficiencia congénita de la actividad de los cilios. Los gérmenes dañinos son huéspedes de la cavidad oral, aunque los diabéticos pueden sufrir una sinusitis por hongos (p. ej., *mucomicosis*). Aunque estas infecciones suelen ser más incómodas que graves, se pueden extender hacia la órbita o el hueso circundante y provocar una osteomielitis o tromboflebitis del seno venoso dural.

Lesiones necrosantes de la nariz y las vías respiratorias altas (p. 736)

- Diseminación de las infecciones micóticas.
- Granulomatosis de Wegener (v. capítulo 11).
- El *granuloma letal de la línea media* es un linfoma de linfocitos citolíticos naturales (NK/T) infectados por el VEB (v. capítulo 13), que se suele complicar con ulceración y sobreinfección bacteriana. La población afectada típicamente son hombres de origen asiático o latinoamericano en la sexta o séptima década de la vida. La radioterapia permite controlar la enfermedad localizada, pero la afectación de la bóveda craneal o la necrosis con infección y la sepsis pueden resultar mortales.

Nasofaringe (p. 736)

Inflamaciones (p. 736)

La *faringitis* y la *amigdalitis* son frecuentes en las infecciones víricas de las vías respiratorias altas; se producen edema y eritema de la mucosa con hiperplasia linfoide reactiva. La sobreinfección bacteriana agrava el proceso, sobre todo en inmunodeprimidos o niños sin inmunidad protectora.

Tumores de la nariz, los senos y la nasofaringe (p. 737)

- El *angiofibroma nasofaríngeo* (p. 737) es un tumor benigno muy vascularizado que afecta a hombres adolescentes; la resección quirúrgica se puede complicar con una hemorragia importante. La frecuencia de recidivas es del 20% y en un 9% de los casos se produce la muerte como consecuencia de hemorragia y extensión intracraneal.
- Los *papilomas sinusales (de Schneider)* (p. 737) son neoplasias benignas, más frecuentes en hombres de 30 a 60 años. Adoptan tres formas básicas: exofíticas (la más frecuente), endofíticas (benignas, pero con agresividad local) y cilíndricas. Las lesiones endofíticas y exofíticas se asocian a los VPH de tipos 6 y 11. Es preciso extirpar por completo las lesiones endofíticas para prevenir las recidivas con riesgo de infiltración de la órbita o la bóveda craneal; un 10% de los casos se malignizan.
- El *neuroblastoma olfativo (estesi-neuroblastoma)* (p. 737) es un tumor poco frecuente, muy invasivo, constituido por células neuroendocrinas.
- El *carcinoma NUT de la línea media* (p. 737) es un tumor poco frecuente, que a menudo se confunde con un carcinoma epidermoide, y que afecta a la nasofaringe, las glándulas salivales y otras estructuras de la línea media toracoabdominal. Es extremadamente agresivo y resistente a los tratamientos convencionales; la mayoría de los pacientes sobreviven menos de 1 año. Se asocia a translocaciones que generan genes de fusión que codifican proteínas quiméricas entre NUT (un regulador de la cromatina) y una proteína «lectora de la cromatina», habitualmente BRD4.
- El *carcinoma nasofaríngeo* (p. 737) se caracteriza por una distribución geográfica característica, una estrecha relación anatómica con el tejido linfoide y asociación a la infección por el VEB. Clásicamente, se produce en África (en niños) y en la parte sur de China (en adultos). Los tumores pueden ser CCE queratinizantes o no, o bien carcinomas indiferenciados con un rico infiltrado linfocítico. Las lesiones suelen

permanecer ocultas clínicamente durante mucho tiempo; el 70% presentan metástasis ganglionares al diagnóstico. La mayor parte de estos tumores son sensibles a la radioterapia y se consiguen supervivencias a los 3 años del 50-70%.

Laringe (p. 738)

Inflamaciones (p. 738)

La *laringitis* puede deberse a lesiones alérgicas, víricas, bacterianas o químicas. En los niños, la laringoepiglotitis por *Haemophilus influenzae* puede comprometer la vida por la obstrucción de la vía respiratoria secundaria a un edema mucoso intenso de aparición rápida; produce un estridor inspiratorio que se llama *crup*. La variante más frecuente de laringitis del adulto se asocia a un importante tabaquismo, y predispone a la metaplasia escamosa y el carcinoma epidermoide.

Nódulos reactivos (nódulos y pólipos de las cuerdas vocales) (p. 739)

Los nódulos reactivos se describen sobre todo en fumadores empedernidos (unilaterales) o en cantantes (*nódulos del cantante*; bilaterales); son excrescencias pequeñas (milimétricas), redondeadas y lisas en las cuerdas vocales verdaderas. Se trata de un tejido conjuntivo mixoide, en ocasiones vascular, revestido de epitelio escamoso (a veces hiperplásico). Aunque son causa de ronquera progresiva, su transformación maligna es infrecuente.

Papiloma escamoso y papilomatosis (p. 739)

Los *papilomas escamosos* son lesiones benignas revestidas de epitelio escamoso, que miden ≤ 1 cm y suelen afectar a las cuerdas vocales verdaderas; en los niños pueden ser múltiples (*papilomatosis laríngea juvenil*) y sufrir una regresión espontánea con la pubertad. Las lesiones se deben a los VPH de tipos 6 y 11; es frecuente que recidiven, pero la transformación cancerosa es rara.

Carcinoma de laringe (p. 739)

El CCE representa el 95% de los tumores malignos laríngeos; es más frecuente en los hombres de 50 a 60 años. Suele afectar a las cuerdas vocales, aunque también se describen en la epiglotis o en los senos piriformes. Debuta como una ronquera persistente, pero posteriormente pueden causar dolor, disfagia y hemoptisis. El tabaquismo es la causa fundamental, aunque el alcohol es otro factor de riesgo, hasta el punto de que los cambios francamente malignos suelen regresar cuando se abandona el hábito tabáquico. El VPH, la radiación y la exposición al amianto también pueden contribuir. El tratamiento consiste en cirugía y radioterapia.

Morfología (p. 740)

Los cambios epiteliales van desde la *hiperplasia* y la *hiperplasia atípica* hasta la *displasia*, el *carcinoma in situ* y el *carcinoma infiltrante*. El riesgo de desarrollar un carcinoma franco es proporcional a la atipia existente en el momento del diagnóstico inicial.

OÍDO (p. 740)

Los trastornos auriculares más frecuentes son (por orden decreciente de frecuencia):

- *Otitis* aguda y crónica (suele afectar al oído medio y a la mastoides) y en ocasiones produce un *colesteatoma*.

- *Otoesclerosis* sintomática.
- *Pólipos*.
- *Laberintitis*.
- *Carcinomas* (sobre todo del oído externo).
- *Paragangliomas* (sobre todo del oído medio).

Lesiones inflamatorias (p. 740)

- La *otitis media aguda* afecta sobre todo a lactantes y niños. Se trata de procesos típicamente víricos con exudado seroso, pero pueden desarrollarse sobreinfecciones bacterianas con supuración; entre los gérmenes habitualmente implicados se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y estreptococos β -hemolíticos. La *enfermedad crónica* se suele deber a *Pseudomonas*, *Staphylococcus* u hongos. En los diabéticos, la otitis media por *Pseudomonas aeruginosa* resulta especialmente agresiva y puede producir lesiones necrosantes destructivas.
- Los *colesteatomas* se asocian a otitis medias crónicas; se trata de lesiones quísticas de 1 a 4 cm con inflamación crónica circundante, revestidas de epitelio escamoso queratinizado y llenas de detritos amorfos, que en ocasiones contienen espículas de colesterol.

Otoesclerosis (p. 740)

La otoesclerosis es un *depósito anormal de hueso* en el oído medio que impide la movilidad de la base del estribo. El crecimiento óseo se produce por el desajuste entre la resorción y la formación normal del hueso, aunque la causa no está clara; la mayor parte de casos son familiares y muestran una predilección autosómica dominante con penetrancia variable. El proceso progresa lentamente, hasta que, finalmente, provoca una importante hipoacusia.

CUELLO (p. 741)

Quiste branquial (quiste linfoepitelial cervical) (p. 741)

Los quistes branquiales son lesiones benignas de 2-5 cm con paredes fibrosas revestidas de epitelio escamoso estratificado o cilíndrico seudoestratificado asociado a infiltrados linfocíticos o tejido linfoide. Se originan en la parte anterolateral del cuello o a partir de restos del arco branquial; se pueden encontrar lesiones parecidas en la parótida o debajo de la lengua.

Quiste del conducto tirogloso (p. 741)

Estos quistes se originan a partir de restos del trayecto durante el desarrollo del primordio embrionario del tiroides, de forma que pueden localizarse en cualquier zona, desde la base de la lengua hasta la parte anterior del cuello. Los quistes miden 1-4 cm y se revisten de epitelio escamoso o respiratorio con presencia, en sus paredes, de folículos linfoides y/o tejido tiroideo.

Paraganglioma (tumor del cuerpo carotídeo) (p. 741)

Son tumores de crecimiento lento que suelen afectar a pacientes de 50 a 70 años; se originan en los paraganglios extrasuprarrenales, ya sea en los paravertebrales o, con más frecuencia, alrededor de los grandes vasos, incluidos los *cuerpos carotídeos*. Los paragangliomas están constituidos por

nidos (*zellballen*) de células neuroendocrinas poligonales rodeadas por trabéculas fibrosas y células sustentaculares alargadas. Las formas esporádicas son solitarias, mientras que las familiares (p. ej., síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; v. capítulo 24) suelen ser múltiples y bilaterales. Los paragangliomas del cuerpo carotídeo reaparecen tras la extirpación en el 50% de los casos y pueden causar la muerte por crecimiento infiltrante.

GLÁNDULAS SALIVALES (p. 742)

Xerostomía (p. 742)

La *xerostomía* (es decir, boca seca) se debe a la ausencia de secreciones salivales; la incidencia es de hasta el 70% en personas mayores de 70 años. Puede asociarse a inflamación autoinmunitaria y fibrosis (p. ej., *síndrome de Sjögren*; v. capítulo 6) o aparecer como una complicación de la radioterapia o de muchos fármacos.

La presentación va desde sequedad de boca hasta formación de fisuras y úlceras en la lengua con atrofia de las papilas, asociada a un aumento del tamaño inflamatorio de la glándula salival (síndrome de Sjögren). Entre las complicaciones se encuentran un aumento del riesgo de caries, candidiasis, y dificultades para tragar y para hablar.

Inflamación (sialoadenitis) (p. 743)

La sialoadenitis puede tener un origen traumático, vírico (la causa más frecuente es la *parotiditis*), bacteriano o autoinmunitario (p. ej., *síndrome de Sjögren*; v. capítulo 6).

Los *mucocele* (p. 743) son las lesiones más frecuentes de las glándulas salivales; se deben a un bloqueo o a la rotura del conducto con salida de la saliva hacia el estroma circundante. Se localizan con más frecuencia en el labio inferior y se deben a un traumatismo; muestran variaciones de tamaño, sobre todo en relación con las comidas. La resección incompleta se asocia a recidivas. La *ránula* es específicamente un mucocele de la glándula sublingual.

La *sialolitiasis* (p. 743) es una obstrucción del conducto de la glándula salival secundaria a cálculos (por edema y/o impactación de restos de alimentos); tras la obstrucción del conducto suele producirse una *sialoadenitis inespecífica* (p. 743), con aumento de tamaño de la glándula salival y secreción purulenta acompañado de dolor. La deshidratación y la reducción de la función secretora predisponen a la infección secundaria por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus viridans*.

Neoplasias (p. 743)

Se han descrito 30 tumores benignos y malignos de las glándulas salivales (tabla 16-3). La parótida es el origen del 65-80% de estas lesiones (15-30% son malignas), el 10% afectan a las glándulas submandibulares (40% son malignas) y el resto se localizan en las glándulas salivales menores (70-90% son malignas).

Adenoma pleomorfo (p. 744)

Se trata de tumores benignos con diferenciación mixta epitelial y mesenquimatoso; representan el 60% de todos los tumores de la parótida y, en porcentajes menores, de otras glándulas salivales. Los tumores son masas indoloras, móviles, bien delimitadas y de crecimiento lento, y están

TABLA 16-3 Clasificación histológica e incidencia aproximada de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%) (tumor mixto)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5-10%)	Adenocarcinoma (SME) (10%)
Oncocitoma (1%)	Carcinoma de células acinares (5%)
Otros adenomas (5-10%)	Carcinoma adenoideo quístico (5%)
Adenoma basocelular	Tumor mixto maligno (3-5%)
Adenoma canalicular	Carcinoma epidermoide (1%)
Papilomas ductales	Otros carcinomas (2%)

SME, sin mayor especificación.

Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL: *Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

constituidos por nidos epiteliales dispersos en una cantidad variable de matriz con diferenciación mixoide, hialina, condroide u ósea.

La frecuencia de recaídas se aproxima al 25% si no se extirpan bien. La transformación en maligno (en general en adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado) se describe en el 10% de los tumores de > 15 años de evolución. La evolución a maligno se asocia a una mortalidad del 30-50% a los 5 años.

Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)

(p. 745)

El tumor de Warthin es un tumor benigno de histogenia desconocida que se localiza de forma casi exclusiva en la parótida; el 10% son multifocales, y el 10%, bilaterales. El tumor es ocho veces más frecuente en fumadores. Está bien encapsulado y comprende espacios glandulares revestidos de una doble capa de células epiteliales que se apoyan en un estroma linfoide denso.

Carcinoma mucoepidermoide (p. 745)

El carcinoma mucoepidermoide es el tumor maligno primario de la glándula salival más frecuente y representa el 15% de todas las neoplasias salivales. Llega a alcanzar 8 cm de diámetro y no tiene cápsula definida. Histológicamente, está constituido por láminas, cordones o quistes revestidos de células escamosas, mucosas o intermedias con vacuolas llenas de moco. Los tumores de bajo grado pueden infiltrar a nivel local y recidivan hasta en el 15% de los casos, mientras que los de alto grado recidivan en el 25% de los casos y presentan una supervivencia a los 5 años del 50%.

Otros tumores de las glándulas salivales (p. 746)

- El *carcinoma adenoideo quístico* es relativamente infrecuente; la mitad de ellos afectan a las glándulas salivales menores. Histológicamente, las células tumorales son pequeñas, con escaso citoplasma, y se disponen siguiendo un patrón tubular o cribiforme con espacios intercelulares llenos de abundante material parecido a la membrana basal. Aunque crecen lentamente, son muy recidivantes e infiltrantes hasta que, finalmente, ocasionan metástasis. La supervivencia a los 5 años es del 60-70%.
- Los *tumores de células acinares* representan el 2-3% de todos los tumores de las glándulas salivales y principalmente se originan en la parótida; las células tumorales recuerdan a las acinares serosas salivales normales. La evolución clínica depende del polimorfismo celular; el 10-15% de ellos producen metástasis ganglionares y la supervivencia a los 5 años es del 90%.

Tubo digestivo

■ MALFORMACIONES CONGÉNITAS (p. 750)

Atresia, fistulas y duplicaciones (p. 750)

Cuando afectan al esófago, estos trastornos suelen debutar poco después del nacimiento con regurgitación durante la ingesta; es importante una corrección quirúrgica urgente. La atresia esofágica se asocia también a malformaciones cardíacas congénitas, malformaciones genitourinarias y trastornos neurológicos.

- *Atresia*: en la atresia esofágica una parte del conducto se sustituye por un cordón delgado no canalizado, con fondos de saco ciegos por encima y por debajo del segmento atrésico. El *ano imperforado* es la forma más frecuente de atresia intestinal congénita, que se debe a un fallo en la involución de la membrana cloacal.
- *Fístula*: conexión entre el esófago y la tráquea o un bronquio principal; el material deglutido o los líquidos gástricos pueden acceder al tubo respiratorio.
- *Estenosis*: forma incompleta de atresia; la luz se reduce por efecto de una pared fibrosa engrosada; puede ser congénita o secundaria a una cicatrización inflamatoria (p. ej., secundaria a reflujo crónico, radioterapia o esclerodermia).
- *Quistes congénitos por duplicación*: masas quísticas con capas redundantes de músculo liso; pueden afectar a todo el tubo digestivo.

Hernia diafrágica, onfalocele y gastrosquisis (p. 750)

- La *hernia diafrágica* se produce cuando el diafragma se forma de manera incompleta, lo que permite el desplazamiento en sentido cefálico de las vísceras abdominales; cuando es importante, la consiguiente hipoplasia pulmonar resulta incompatible con la vida posnatal.
- El *onfalocele* se produce cuando la musculatura abdominal es incompleta y las vísceras se hernian hacia un saco membranoso ventral; el 40% se asocian a otras malformaciones congénitas.
- La *gastrosquisis* se parece al onfalocele salvo en que se produce un fallo en el desarrollo de todas las capas de la pared abdominal (del peritoneo a la piel).

Ectopia (p. 750)

Los tejidos ectópicos son frecuentes en el tubo digestivo. La localización más frecuente de la ectopia de *mucosa gástrica* es el esófago proximal, lo que produce disfagia y esofagitis; también puede aparecer en el intestino delgado o el colon y presentarse con hemorragia oculta o úlceras pépticas.

La *heterotopia pancreática* se produce en el esófago y el estómago; en la zona del píloro puede producir inflamación, cicatrización y obstrucción.

Divertículo de Meckel (p. 751)

Un *divertículo verdadero* es un fondo de saco ciego que surge en el tubo digestivo y está revestido de mucosa, e incluye las tres capas de la pared intestinal: *mucosa, submucosa y muscular propia*. El divertículo de Meckel (el más frecuente de los divertículos verdaderos, que afecta al 2% de la población) se relaciona con la persistencia del conducto vitelino (que conecta el saco vitelino con la luz del intestino), lo que determina una evaginación solitaria a 85 cm de la válvula ileocecal; la relación hombre:mujer es de 2:1. Puede presentar mucosa gástrica heterotópica o tejido pancreático y puede ser causa de una úlcera péptica.

Estenosis pilórica (p. 751)

La *estenosis hipertrófica congénita del píloro* aparece aproximadamente en 1 de cada 500 nacimientos, con una relación hombre:mujer de 4:1; su herencia es poligénica completa y se asocia al síndrome de Turner y a la trisomía 18. La exposición a la eritromicina o sus análogos durante las primeras 2 semanas de vida se vincula también con un aumento de la incidencia de enfermedad. Los pacientes suelen presentarse con regurgitación y vómitos en escopetazo a las 3 semanas del nacimiento; se puede visualizar el peristaltismo desde el exterior y existe una masa ovoidea firme palpable. La incisión de todo el espesor del músculo para separarlo (*miotomía*) resulta curativa.

La *estenosis del píloro adquirida* es una complicación de la gastritis crónica antral, las úlceras pépticas cercanas al píloro y los tumores malignos.

Enfermedad de Hirschsprung (p. 751)

Denominado también *megacolon agangliónico congénito*, este trastorno se debe a una detención de la migración de las células de la cresta neural hacia el intestino, lo que da lugar a un segmento aganglionar que no presenta contracciones peristálticas; se produce obstrucción y dilatación funcionales y dilatación progresiva con hipertrofia del colon proximal no afectado. Aparece aproximadamente en 1 de cada 5.000 nacidos vivos. Siempre se afecta el recto, mientras que la afectación proximal es más variable.

Patogenia (p. 751)

La mayor parte de los casos muestran un componente congénito. Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función del receptor de la tirosina cinasa RET son responsables del 15% de los casos esporádicos y la mayor parte de los familiares; se han identificado más de siete genes adicionales implicados en el neurodesarrollo entérico. La penetrancia es incompleta y viene condicionada por factores relacionados con el sexo (los hombres se afectan cuatro veces más) y otros factores modificadores genéticos y ambientales.

Características clínicas (p. 752)

La manifestación inicial de la enfermedad de Hirschsprung es la incapacidad neonatal de eliminar el meconio o una distensión abdominal con un *megacolon* marcadamente dilatado (alcanza hasta varios centímetros de diámetro); los pacientes tienen riesgo de sufrir perforación, sepsis o enterocolitis con alteraciones hidroelectrolíticas.

El *megacolon adquirido* se puede asociar a enfermedad de Chagas, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y trastornos psicósomáticos; la pérdida de células ganglionares en realidad solo se produce en la enfermedad de Chagas.

ESÓFAGO (p. 753)

Obstrucción esofágica (p. 753)

Una serie de lesiones esofágicas pueden provocar disfagia (dificultad para la deglución), especialmente de los alimentos sólidos. La estenosis se ha descrito anteriormente.

- El *espasmo* puede durar poco o mucho tiempo y ser focal o difuso; el *espasmo esofágico difuso* produce una obstrucción funcional y el aumento del estrés sobre la pared puede condicionar que se formen divertículos.
- Los *divertículos* pueden contener una o más capas de la pared; cuando son lo bastante grandes, pueden acumular suficiente alimento para presentarse como una masa con regurgitación del alimento:
 - El *divertículo de Zenker (faringoesofágico)* se localiza inmediatamente por encima del esfínter esofágico superior.
 - Los *divertículos por tracción* se localizan en el punto medio del esófago.
 - Los *divertículos epifrénicos* se localizan inmediatamente por encima del esfínter esofágico inferior (EEI).
- Las *membranas esofágicas* son protrusiones a modo de hojas de un tejido fibrovascular recubiertas por epitelio; son más frecuentes en la parte superior del esófago y afectan de forma típica a las mujeres mayores de 40 años. Una serie de membranas, la anemia por deficiencia de hierro, la glositis y la queilosis se denominan *síndrome de Plummer-Vinson* (llamado también *síndrome de Paterson-Brown-Kelly*).
- Los *anillos esofágicos (anillos de Schatzki)* se parecen a las membranas, pero son circunferenciales y más gruesos; entre ellos se encuentran la mucosa, la submucosa y, en ocasiones, la muscular propia hipertrófica. Por encima de la unión gastroesofágica (GE) se llaman *anillo A* y están revestidos de epitelio escamoso; cuando se localizan en la unión escamocilíndrica, se llaman *anillos B* y pueden presentar una mucosa gástrica de tipo cardial.

Acalasia (p. 753)

La acalasia es una tríada de relajación incompleta del EEI, aumento del tono del mismo (por las señales colinérgicas) y falta de peristaltismo esofágico. La *acalasia primaria* es idiopática y se relaciona con el fracaso de las neuronas del esófago distal para inducir la relajación del EEI durante la deglución (que en condiciones normales viene regulada por las vías de señales en las que están implicados el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo); se puede asociar también a cambios degenerativos en la inervación neural. Se produce una *acalasia secundaria* en la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), en los trastornos de los núcleos motores dorsales del vago (p. ej., poliomiélitis, ablación quirúrgica), en la neuropatía autónoma diabética, asociada con el síndrome de Down, y en los trastornos infiltrantes (tumores malignos, amiloidosis, sarcoidosis). El *síndrome de Allgrove («triple A»)* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por acalasia, ausencia de producción de lágrimas e insuficiencia suprarrenal resistente a la hormona adrenocorticotropa.

El tratamiento consiste en miotomía, dilatación con balón y/o inyección de la toxina botulínica para inhibir las neuronas colinérgicas del EEI.

Esofagitis (p. 754)

Laceraciones (p. 754)

Las *desgarros de Mallory-Weiss* son laceraciones longitudinales (de milímetros a centímetros de longitud) en la unión GE asociadas a los vómitos

intensos, a menudo en relación con una intoxicación alcohólica. Normalmente se produce una relajación refleja del EEI previa a la onda antiperistáltica asociada a los vómitos; cuando estos son prolongados, esta relajación no se observa y esto determina la distensión y el desgarro del esófago. Los pacientes debutan de forma típica con hematemesis; hasta el 10% de las hemorragias digestivas altas se asocian a este tipo de desgarros. Los desgarros de Mallory-Weiss no suelen resultar mortales; cicatrizan con rapidez, en general sin necesidad de cirugía. Por el contrario, el *síndrome de Boerhaave* es mucho menos frecuente, pero más grave, y se debe a una rotura transmural del esófago distal con una mediastinitis grave; es típico que se necesite una intervención quirúrgica.

Esofagitis química e infecciosa (p. 754)

El epitelio esofágico puede sufrir lesiones por diversos agentes: alcohol, ácidos o álcalis corrosivos, líquidos demasiado calientes y tabaquismo intenso. Los comprimidos que se quedan atascados y se disuelven en el esófago pueden ser también causa de esofagitis; entre las causas iatrogénicas se encuentran la radioterapia, la quimioterapia o la enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA). En algunas ocasiones el esófago se afecta por trastornos descamativos sistémicos (p.ej., penfigoide, epidermolisis ampollosa) o por la enfermedad de Crohn (EC). Las infecciones se producen con más frecuencia en los anfitriones inmunodeprimidos y entre ellas están las producidas por los virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus (CMV) o los hongos (sobre todo *Candida*).

Los principales síntomas son dolor y disfagia (dolor con la deglución); en los casos graves y/o crónicos se puede observar hemorragia, estenosis o perforación.

Morfología (p. 754)

La morfología depende de la etiología.

- Los infiltrados de neutrófilos densos son los más frecuentes, aunque las lesiones químicas pueden ocasionar inicialmente necrosis sin inflamación.
- Cualquier ulceración epitelial se acompaña de tejido de granulación y, al final, de fibrosis.
- La *candidiasis*, cuando es grave, se asocia a unas *seudomembranas* adherentes blanquecino-grisáceas constituidas por hifas de hongos densamente agregadas y células inflamatorias.
- Los virus del herpes producen típicas úlceras excavadas, mientras que el CMV cursa con ulceraciones más superficiales en las que se reconocen las características inclusiones víricas.
- Las lesiones asociadas a la EICA esofágica o los trastornos ampollosos se parecen a sus equivalentes cutáneos (v. capítulo 25).

Esofagitis por reflujo (p. 755)

El reflujo del contenido gástrico es la principal causa de esofagitis; el cuadro clínico se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE).

Patogenia (p. 755)

El reflujo de los jugos gástricos es la principal fuente de lesiones mucosas; en los casos graves, el reflujo de la bilis duodenal puede agravar las lesiones. El reflujo se debe a una reducción del tono del EEI y/o aumento de la presión abdominal y puede ser causado por el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, los fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC), el embarazo, el retraso del vaciamiento gástrico o el aumento del volumen gástrico. La *hernia de hiato* es también causa de ERGE, se produce cuando los pilares diafragmáticos se separan y el estómago hace protrusión hacia el tórax. Las hernias de hiato pueden ser congénitas o adquiridas; < 10% son sintomáticas.

Morfología (p. 755)

- Hiperemia y edema.
- Hiperplasia de la zona basal (que supera el 20% del epitelio) y adelgazamiento de las capas epiteliales superficiales.
- Infiltración por neutrófilos y/o eosinófilos.

Características clínicas (p. 755)

La ERGE es más frecuente en adultos mayores de 40 años; entre los síntomas se encuentran disfagia, pirosis y regurgitación del contenido gástrico hacia la boca. Las complicaciones del reflujo de larga evolución son ulceraciones, hematemesis, melenas, estenosis o esófago de Barrett. Se consigue aliviar los síntomas (y reducir las lesiones de la mucosa) mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones y/o antagonistas del receptor H₂ de la histamina.

Esofagitis eosinófila (p. 756)

Los adultos consultan por impactación alimentaria y disfagia; los niños debutan con intolerancia alimentaria y síntomas parecidos a la ERGE. El rasgo histológico fundamental es la existencia de gran cantidad de eosinófilos intraepiteliales. La mayoría de los pacientes presentan alguno de los diversos trastornos atópicos (p. ej., dermatitis atópica, asma, etc.), y el tratamiento del trastorno esofágico incluye restricciones en la dieta y/o corticoesteroides.

Varices esofágicas (p. 756)**Patogenia** (p. 756)

La hipertensión portal grave provoca la formación de canales de derivación colaterales entre las circulaciones porta y cava (v. capítulo 18), lo que determina la aparición de venas submucosas y subepiteliales congestivas en el esófago distal (*varices*). En las sociedades occidentales, la causa más frecuente es la cirrosis alcohólica (el 90% de los pacientes cirróticos desarrollan varices); a escala mundial la esquistosomiasis hepática es la segunda causa más frecuente.

Morfología (p. 756)

Existen venas tortuosas dilatadas en la submucosa esofágica distal y gástrica proximal; se reconoce una protrusión luminal irregular de la mucosa suprayacente con ulceración superficial, inflamación o coágulos de sangre adheridos.

Características clínicas (p. 756)

Las varices están presentes en casi la mitad de los pacientes con cirrosis; no producen clínica hasta que se rompen y producen hematemesis (50-80% de los pacientes con varices). Entre las causas de la rotura se encuentran una erosión inflamatoria, un aumento de la presión venosa y una elevación de la presión hidrostática en relación con los vómitos. La hemorragia se puede tratar mediante escleroterapia, taponamiento con balón o ligadura con banda. Hasta la mitad de estos pacientes fallecen durante el primer sangrado, bien desangrados o por un coma hepático; en los supervivientes existe un riesgo de recaída del 50% durante el primer año con la misma mortalidad.

Esófago de Barrett (p. 757)

El esófago de Barrett es una complicación de la ERGE crónica y se caracteriza por *metaplasia intestinal de la mucosa escamosa esofágica*. Se produce aproximadamente en el 10% de los individuos con una ERGE crónica; el paciente característico es un hombre de raza blanca de 40 a 60 años de edad. El esófago de Barrett se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma de esófago; cada año se detecta una *displasia* preinvasiva en el 0,2-2% de los pacientes con esófago de Barrett.

Morfología (p. 757)

- *Macroscópica*: placas de mucosa aterciopeladas rojizas, presentes sobre la unión GE.
- *Microscópica*: para poder establecer el diagnóstico habitualmente es preciso confirmar la presencia de epitelio cilíndrico de tipo intestinal, en concreto células caliciformes secretoras de mucina; Se puede establecer también el diagnóstico cuando se identifica epitelio gástrico de tipo cardial por encima de la unión GE. Cuando existe, la *displasia* se clasifica como de bajo o alto grado. El carcinoma intramucoso se caracteriza por la infiltración por células neoplásicas de la lámina propia.

Características clínicas (p. 757)

El diagnóstico se debe confirmar macroscópicamente (endoscopia) y mediante biopsia; cuando se identifica, se realiza una endoscopia de control periódica para descartar displasia o malignidad evidente. Cuando existe una displasia de alto grado multifocal (con alto riesgo de progresión) o un carcinoma, será precisa la esofagectomía, aunque se están empleando otras opciones más novedosas (ablación con láser, tratamiento fotodinámico).

Tumores esofágicos (p. 758)**Adenocarcinoma** (p. 758)

Los adenocarcinomas esofágicos evolucionan en su mayor parte a partir de cambios displásicos en la mucosa de Barrett; afectan principalmente a hombres de raza blanca (cociente hombre:mujer de 7:1) y son responsables de la mitad de los carcinomas de esófago en EE. UU.

Patogenia (p. 758)

Se observa una acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas desde el esófago de Barrett al adenocarcinoma. Las alteraciones cromosómicas y de *p53* se producen de forma precoz; otros cambios adicionales son la amplificación de los genes para *c-ERB-B2* y *ciclina D1* y E y las mutaciones en *Rb* y el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina *p16/INK4a*.

Morfología (p. 758)

- *Macroscópica*: las lesiones van desde nódulos exofíticos a masas infiltrantes excavadas y profundas, que se localizan principalmente en el tercio distal del esófago.
- *Microscópica*: los tumores producen mucina y forman glándulas, a menudo con morfología de tipo intestinal; los tumores difusamente infiltrantes con células en anillo de sello son menos frecuentes y es raro encontrar carcinomas adenoescamosos o poco diferenciados de células pequeñas.

Características clínicas (p. 758)

Aunque algunos casos se identifican de forma casual durante la valoración de una ERGE o control de un esófago de Barrett, los adenocarcinomas de esófago suelen debutar con disfagia, pérdida de peso, hematemesis, dolor torácico o vómitos. Dado que la mayor parte de los tumores se encuentran en estadios avanzados, la supervivencia a los 5 años es inferior al 25%.

Carcinoma epidermoide (p. 759)

En EE. UU. el carcinoma epidermoide típicamente afecta a adultos mayores de 45 años, y es cuatro veces más frecuente en los hombres que en las mujeres y seis veces más en los pacientes de raza negra que en los blancos. Entre los factores de riesgo se encuentran el consumo de alcohol y tabaco, las lesiones esofágicas por cáusticos, la radiación mediastínica previa, la acalasia, el síndrome de Plummer-Vinson y el consumo frecuente de bebidas muy calientes. Se observa una notable variabilidad geográfica y la

incidencia es máxima en Irán, en la parte central de China, en Hong-Kong, Brasil y en Sudáfrica.

Patogenia (p. 759)

La patogenia es multifactorial; los factores ambientales y dietéticos contribuyen de forma sinérgica, siendo modificados por los factores genéticos. El alcohol y el tabaco actúan de forma sinérgica aumentando el riesgo y contribuyen a la mayor parte de los cánceres en EE. UU. Las deficiencias nutricionales, además de los hidrocarburos policíclicos, las nitrosaminas, otros compuestos mutágenos (p. ej., generados por hongos contaminantes) y el virus del papiloma humano (VPH), contribuyen posiblemente a la variación geográfica de la incidencia. Las alteraciones genéticas repetidas incluyen la amplificación del gen del factor de transcripción *SOX2*, la sobreexpresión de la ciclina *D1* y mutaciones con pérdida de función de *TP53*, *cadherina E* y *NOTCH1*.

Morfología (p. 759)

La mitad de los carcinomas epidermoides de esófago se localizan en el tercio medio de este.

- Suelen comenzar como engrosamientos mucosos a modo de placa blanquecino-grisáceos *in situ*.
- Posteriormente las lesiones se expanden como lesiones exofíticas, se ulceran o se hacen infiltrantes de forma difusa con engrosamiento parietal y estenosis luminal.
- Una rica red de linfáticos submucosos favorece la diseminación circunferencial y longitudinal. Los tumores pueden infiltrar en profundidad las estructuras mediastínicas adyacentes.
- La mayoría de los tumores son moderados o bien diferenciados; otras variantes menos frecuentes son los carcinomas epidermoides verrugosos, fusocelulares y basaloides.

Características clínicas (p. 760)

La aparición es insidiosa y los síntomas comienzan tarde; los pacientes presentan disfagia, obstrucción, pérdida de peso, hemorragia, anemia ferropénica, sepsis secundaria a ulceración o fístulas respiratorias con aspiración. La supervivencia a los 5 años de los carcinomas superficiales es del 75%, pero la supervivencia global en este período es $\leq 20\%$.

■ ESTÓMAGO (p. 760)

Gastropatía y gastritis aguda (p. 760)

La gastritis aguda es un proceso inflamatorio transitorio de la mucosa; cuando existen pocas células inflamatorias (p. ej., cuando se consumen fármacos antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, en las lesiones asociadas al estrés o el reflujo biliar) se emplea el término *gastropatía*. El término *gastropatía hipertrófica* se aplica para la enfermedad de Ménétrier o el síndrome de Zollinger-Ellison. La gastropatía y la gastritis aguda pueden ser asintomáticas o provocar grados variables de dolor, náuseas y vómitos. Los casos graves presentan úlceras con hemorragia y debutan con hematemesis o melenas.

Patogenia (p. 761)

La gastropatía y la gastritis aguda se producen cuando uno o más de los mecanismos protectores de la mucosa gástrica frente al entorno ácido son sobrepasados o funcionan mal (fig. 17-1). El aumento de la producción de ácido con difusión retrógrada, la reducción de la producción de bicarbonato o mucina o las lesiones directas de la mucosa pueden intervenir en

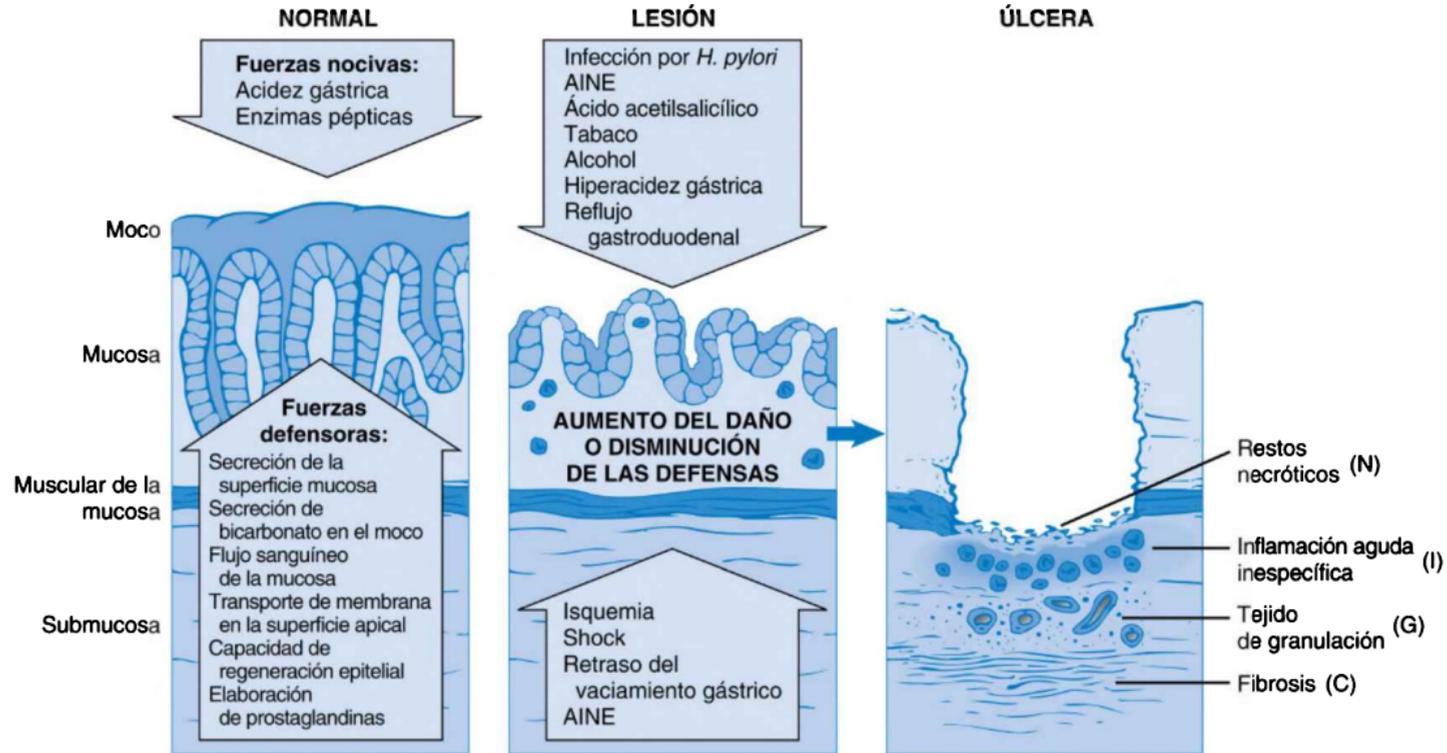


Figura 17-1 Mecanismos de la lesión y la protección gástrica. En este diagrama se muestra la progresión desde las formas más leves de lesión a la ulceración que pueden presentarse con la gastritis aguda o crónica. Las úlceras comprenden capas de necrosis (N), inflamación (I) y tejido de granulación (G), pero la cicatriz fibrótica (C), que tarda tiempo en desarrollarse, solo aparece en las lesiones crónicas.

la patogenia. Por tanto, el consumo crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reduce la producción de bicarbonato e interfiere en la acción citoprotectora de las prostaglandinas (que inhiben la producción de ácido, estimulan la síntesis de mucina y aumentan la perfusión vascular); un consumo excesivo de alcohol y tabaco pueden ser tóxicos de forma directa, y la hipoxia (p. ej., a grandes altitudes), la isquemia y el shock determinan lesiones secundarias en la mucosa. Las lesiones gástricas debidas a la uremia o a *Helicobacter pylori* secretor de ureasa se pueden deber a la inhibición por los iones amonio de los transportadores de bicarbonato gástricos.

Morfología (p. 762)

- **Macroscópica:** se encuentran edema e hiperemia moderados, en ocasiones asociados a hemorragia (*gastritis hemorrágica erosiva aguda*).
- **Microscópica:** los neutrófilos infiltran el epitelio y se produce una descamación del epitelio superficial (*erosión*) y un exudado fibrinoso luminal.

Lesiones de la mucosa asociadas a estrés (p. 762)

Esto se refiere a defectos focales agudos de la mucosa, que suelen ser una complicación del uso de AINE o consecuencia de un estrés fisiológico intenso:

- Las *úlceras de estrés* se producen tras un shock, sepsis o un traumatismo importante.
- Las *úlceras de Curling* se producen en el duodeno proximal y se asocian a quemaduras o traumatismos.
- Las *úlceras de Cushing* afectan al estómago, al duodeno o al esófago de pacientes con una enfermedad intracraneal; se asocian a un alto riesgo de perforación.

Patogenia (p. 762)

La hipotensión, la hipoxia y la vasoconstricción esplácnica inducida por el estrés pueden producir isquemia local, que induce de forma secundaria una lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones asociadas al daño cerebral se atribuyen a la estimulación vagal directa que produce hipersecreción de ácido gástrico. La acidosis sistémica puede reducir el pH intracelular de las células mucosas.

Morfología (p. 762)

Las úlceras suelen ser menores de 1 cm de diámetro, múltiples y superficiales; pueden aparecer en cualquier zona dentro del estómago. Su base es parda (sangre), mientras que la mucosa adyacente es normal.

Características clínicas (p. 762)

La mayoría de los pacientes críticos muestran algún dato de lesión de la mucosa gástrica; el 1-4% presentan una pérdida de sangre suficiente para necesitar una transfusión. Tras eliminar los factores lesivos, lo habitual es la curación con reepitelización completa. El determinante aislado más importante del pronóstico es la *capacidad de corregir los trastornos de base*.

Otras causas de hemorragia gástrica no relacionadas con el estrés son las siguientes:

- **Lesiones de Dieulafoy** (que suelen localizarse en la curvatura menor cerca de la unión GE); estas lesiones se producen por una ramificación vascular anormal de una arteria subepitelial de gran calibre, que puede sangrar tras una erosión menor de la mucosa.
- La **ectasia vascular antral gástrica (EVAG)** es una lesión principalmente idiopática, que se reconoce en la endoscopia como hileras longitudinales de mucosa edematosa, eritematosa que se debe a la presencia de vasos ectásicos en la mucosa. Histológicamente la mucosa antral presenta una gastropatía reactiva con capilares dilatados, que contienen trombos de fibrina.

Gastritis crónica (p. 763)

La gastritis crónica se caracteriza por inflamación mucosa mantenida con atrofia de la mucosa; se convierte en un sustrato sobre el cual puede aparecer la displasia (y el carcinoma). En comparación con la gastritis aguda, los síntomas suelen ser menos graves, aunque más persistentes. Entre las causas se encuentran la infección por *Helicobacter pylori* (la más frecuente), la gastritis autoinmunitaria (10% de los casos; la segunda más frecuente), la radiación, el reflujo biliar, la lesión mecánica (sonda nasogástrica) y la afectación por trastornos sistémicos, como amiloidosis o EC.

Gastritis por *Helicobacter pylori* (p. 763)

Epidemiología (p. 763)

Aunque *H. pylori* es una infección gástrica muy prevalente (tasas de colonización en el 10 al 80% de la población), un porcentaje muy inferior de los pacientes infectados presentan una gastritis. A pesar de ello, la infección por *H. pylori* es la causa más frecuente de gastritis crónica; existen gérmenes hasta en el 90% de los individuos con enfermedad. Las personas son el único anfitrión y la infección se transmite por vía fecal-oral, oral-oral o ambiental; en consecuencia, el bajo nivel socioeconómico y el hacinamiento se asocian a tasas de colonización más altas.

Patogenia (p. 763)

H. pylori induce principalmente una gastritis antral, caracterizada por un aumento de la producción de ácido con pérdida de los mecanismos de protección normales de la mucosa (v. fig. 17-1). Los factores de virulencia en las infecciones por *H. pylori* son:

- **Motilidad** mediante flagelos.
- **Producción de ureasa**, que genera amoníaco, lo que incrementa el pH local, permite la supervivencia bacteriana e inhibe el transporte de bicarbonato gástrico.
- **Adhesinas** bacterianas para unirse a las células epiteliales superficiales.
- **Toxinas** (p. ej., citotoxinas cagA y vacA).

Con el tiempo, la gastritis antral inicial evoluciona a una *gastritis atrófica multifocal* (p. ej., atrofia de la mucosa con menor producción de ácido) y metaplasia intestinal. Las interacciones entre el anfitrión y el patógeno condicionan si la infección inicial provoca una gastritis; por ejemplo, los polimorfismos de los genes para la interleucina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral (TNF) se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad crónica.

Morfología (p. 763)

- **Macroscópica**: la mucosa infecta aparece eritematosa y de aspecto irregular a nodular.
- **Microscópica**: típicamente *H. pylori* se encuentra en el antro; las biopsias gástricas suelen identificar los gérmenes concentrados en el moco superficial que reviste el epitelio de superficie y del cuello glandular. Existe una cantidad variable de neutrófilos intraepiteliales y luminales (que conforman *abscesos intracrípticos*) y en la lámina propia se identifican abundantes células plasmáticas, macrófagos y linfocitos.
- La gastritis de larga evolución se asocia a una atrofia difusa de la mucosa, con metaplasia intestinal y prominentes agregados linfoides, que en ocasiones muestran centros germinales.

Características clínicas (p. 764)

H. pylori se puede diagnosticar mediante la determinación serológica de anticuerpos, con la prueba de urea en el aliento, mediante cultivo bacteriano, visualizando de forma directa la bacteria en la biopsia gástrica o con pruebas basadas en el ADN. La infección por *H. pylori* es un factor

de riesgo para la enfermedad ulcerosa péptica (EUP), el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico.

Gastritis autoinmunitaria (p. 764)

Esta forma de gastritis típicamente respeta el antro y se asocia a una *hipergastrinemia*.

Patogenia (p. 765)

La destrucción autoinmunitaria mediada por los linfocitos T CD4+ de las células parietales es el principal mecanismo patogénico; también se describen anticuerpos circulantes y secretados por el estómago frente a las células parietales y el factor intrínseco, aunque posiblemente estas sean manifestaciones secundarias de la enfermedad, no su causa. La citotoxicidad de las células parietales condiciona a su vez una alteración de la secreción de ácido gástrico (*aclorhidria*), que estimula una hipergastrinemia con hiperplasia de las células G antrales. La menor producción de factor intrínseco impide la absorción de vitamina B₁₂ y produce una anemia perniciosa. Las lesiones secundarias por proximidad de las células principales reducen la producción de pepsinógeno I.

Morfología (p. 765)

Se pierden las rugosidades y se reconoce una lesión difusa en la mucosa de las células parietales productoras de ácido, que afecta principalmente al cuerpo y al fondo. El infiltrado inflamatorio está constituido fundamentalmente por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas; pueden existir agregados linfoides.

Características clínicas (p. 765)

Los autoanticuerpos se detectan desde el principio del cuadro; la progresión a atrofia se produce en 20 a 30 años. Los pacientes consultan por síntomas relacionados con la anemia; la deficiencia de vitamina B₁₂ se puede manifestar también como una glositis atrófica, malabsorción, neuropatía periférica, lesiones medulares y disfunción cerebral. Se plantea una fuerte predisposición genética por la observación de la frecuente asociación entre la gastritis autoinmunitaria y otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus de tipo 1 y la enfermedad de Addison; el 20% de los familiares de los pacientes afectados sufren también una gastritis autoinmunitaria.

Formas infrecuentes de gastritis (p. 766)

- La *gastritis eosinófila* (p. 766) se caracteriza por un intenso infiltrado por eosinófilos de la mucosa o submucosa; puede ser infeccioso, secundario a la alergia frente a sustancias ingeridas o parte de un cuadro de enfermedad del colágeno vascular sistémico (p. ej., esclerodermia).
- La *gastritis linfocítica* (p. 766) es un trastorno idiopático que afecta sobre todo a las mujeres; el 40% de casos se asocian a enfermedad celíaca (v. más adelante). Se observa una importante acumulación de linfocitos T CD8+ intraepiteliales.
- La *gastritis granulomatosa* (p. 766) es un grupo variado de enfermedades que comparten la presencia de granulomas; entre las causas se encuentran sarcoidosis, EC e infecciones.

Complicaciones de la gastritis crónica (p. 766)

Enfermedad ulcerosa péptica (p. 766)

La EUP es una úlcera mucosa crónica que afecta al duodeno o al estómago. La variante más frecuente se produce en el antro gástrico o el duodeno y se asocia a la infección por *H. pylori*. La EUP del fondo o el cuerpo gástrico se suele asociar a atrofia de la mucosa (debida a *H. pylori* o gastritis crónica autoinmunitaria).

Epidemiología (p. 766)

Casi todas las úlceras pépticas se asocian a la infección por *H. pylori*, los AINE (incluidas las dosis bajas de ácido acetilsalicílico para obtener beneficios cardiovasculares) o el tabaquismo; el riesgo generado por los AINE aumenta en presencia de una infección simultánea por *H. pylori*. Otros factores de riesgo de la EUP son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las drogas ilegales (que reducen la irrigación de la mucosa), la cirrosis alcohólica, el estrés psicológico, el síndrome de Zollinger-Ellison y algunas infecciones víricas (CMV, herpes simple).

Patogenia (p. 766)

La EUP se debe a alteraciones del equilibrio entre las agresiones a la mucosa y las defensas de la misma (v. fig. 17-1). La hiperacidez de la EUP se puede deber a la infección, a la hiperplasia de células parietales, a una respuesta secretora excesiva o a un incremento de la producción de gastrina (p. ej., secundario a hipercalcemia o inducido por un tumor). Los AINE y los corticosteroides bloquean los efectos citoprotectores normales de las prostaglandinas, y el tabaquismo (y enfermedad cardiovascular) altera el flujo de sangre de la mucosa y reduce su capacidad de cicatrización.

Morfología (p. 766)

La mayoría de las úlceras son solitarias.

- **Macroscópica:** se observa un defecto en sacabocados bien delimitado con bordes mucosos elevados, y base ulcerosa limpia y lisa.
- **Microscópica:** se encuentran finas capas de restos fibrinoides con inflamación subyacente, que conforman tejido de granulación y producen cicatrices profundas. La mucosa circundante suele mostrar una gastritis crónica.

Características clínicas (p. 767)

- Los síntomas clásicos son ardor epigástrico o un dolor urente continuo, que empeora por la noche y entre 1 y 3 h después de las comidas. Se describen también náuseas, vómitos, flatulencia, eructos y pérdida de peso.
- Las complicaciones son anemia, hemorragia, perforación y obstrucción. La transformación maligna es poco frecuente y se relaciona con la gastritis de base. El tratamiento se centra en erradicar *H. pylori*, eliminar los agentes lesivos (p. ej., AINE) y neutralizar o reducir la producción de ácido gástrico.

Atrofia mucosa y metaplasia intestinal (p. 768)

La gastritis crónica de larga evolución puede ocasionar una pérdida de las células parietales asociada a metaplasia intestinal y aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico; el riesgo de malignización es máximo en la gastritis autoinmunitaria. La aclorhidria debida a la deficiencia de células parietales puede predisponer al cáncer porque permite el sobrecrecimiento bacteriano con producción de nitrosaminas carcinógenas.

Displasia (p. 768)

La gastritis crónica de larga evolución expone al epitelio a las lesiones por radicales libres secundarios a la inflamación y a estímulos proliferativos. Con el tiempo, esta combinación puede condicionar la acumulación de alteraciones genéticas que provocan un carcinoma; las lesiones *in situ* preinvasivas se pueden reconocer histológicamente como *displasia*.

Gastritis quística (p. 768)

Se encuentra una proliferación epitelial reactiva exuberante con formación de quistes revestidos por epitelio que pueden mostrar cambios reactivos, que se confunden con un adenocarcinoma infiltrante. La gastritis quística se asocia a la gastritis crónica y la gastrectomía parcial.

Gastropatías hipertróficas (p. 768)

Se trata de trastornos poco frecuentes que se caracterizan por una hipertrofia gigante de las rugosidades gástricas secundarias a hiperplasia epitelial; guardan relación con una producción excesiva de factores de crecimiento.

Enfermedad de Ménétrier (p. 768)

Se produce una hiperplasia difusa de las células foveolares con una enteropatía con pérdida de proteínas que provoca una hipoproteïnemia sistémica. Se debe a la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante α (TGF- α). Aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico.

Síndrome de Zollinger-Ellison (p. 769)

Se debe a tumores secretores de gastrina (*gastrinomas*) que se localizan típicamente en el intestino delgado o el páncreas. Los pacientes consultan por úlceras duodenales múltiples y/o diarrea crónica. El incremento de las concentraciones de gastrina aumenta (hasta cinco veces) el número de células parietales gástricas y, de forma menos importante, de las células mucosas del cuello y endocrinas gástricas. Los gastrinomas son esporádicos en el 75% de los pacientes y en el resto se asocian a la neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-I). Alrededor del 60-90% de los gastrinomas son malignos.

Pólipos y tumores gástricos (p. 769)

Los *pólipos* son nódulos o masas que se proyectan por encima de la mucosa circundante; pueden ser secundarios a una hiperplasia epitelial o del estroma, inflamación, ectopia o neoplasia.

Pólipos inflamatorios e hiperplásicos (p. 770)

Representan un 75% de los pólipos gástricos; la incidencia depende en parte de la prevalencia local de las infecciones por *H. pylori*. Son más frecuentes entre los 50 y los 60 años de edad y típicamente se asocian a una gastritis crónica. La mayoría mide < 1 cm y con frecuencia son múltiples; muestran una superficie lisa, en ocasiones con erosiones superficiales, e histológicamente están constituidos por glándulas alargadas irregulares con dilataciones quísticas, acompañadas de un grado variable de inflamación aguda y crónica. El riesgo de displasia aumenta con el tamaño; los pólipos > 1,5 cm se deberían extirpar.

Pólipos de las glándulas fúndicas (p. 770)

Los *pólipos de las glándulas fúndicas* se producen de forma esporádica (típicamente en mujeres mayores de 50 años) o asociados a la poliposis adenomatosa familiar (PAF); su incidencia aumenta también con los inhibidores de la bomba de protones, con el consiguiente incremento de la secreción de gastrina. Se trata de lesiones solitarias o múltiples, lisas y bien delimitadas constituidas por glándulas irregulares con dilatación quística e inflamación mínima.

Adenoma gástrico (p. 770)

Los *adenomas gástricos* representan el 10% de los pólipos gástricos. Casi siempre se asocian a una PAF o gastritis crónica con atrofia y metaplasia intestinal; la relación hombre:mujer es 3:1 y la incidencia aumenta con la edad. Los adenomas gástricos suelen ser solitarios y miden < 2 cm; todos tienen cierto grado de displasia; el 30% pueden tener focos de carcinoma y las lesiones > 2 cm resultan especialmente inquietantes.

Adenocarcinoma gástrico (p. 771)

Más del 90% de los tumores gástricos malignos son adenocarcinomas; se dividen en las variantes *intestinales* y *difusas* asociadas a distintos factores

de riesgo, alteraciones genéticas, y presentaciones clínicas y anatomopatológicas (v. más adelante).

Epidemiología (p. 771)

La distribución a escala mundial es muy variable; la incidencia en Japón, Chile, Costa Rica y Europa del Este es 20 veces superior a la descrita en el norte de América y Europa. La incidencia en EE. UU. se redujo un 85% en el siglo xx (principalmente por la disminución de las variantes intestinales asociadas a la gastritis atrófica); el carcinoma gástrico produce actualmente < 2,5% de las muertes por cáncer en EE. UU. La epidemiología sugiere la implicación de factores ambientales (p. ej., infecciones por *H. pylori*). La dieta también condiciona el riesgo, de forma que la reducción del consumo de carcinógenos (p. ej., compuestos *N*-nitroso y benzo[a]pireno, asociados a ciertas formas de conservación de los alimentos) y el aumento de la ingesta de antioxidantes en las frutas y las verduras de hoja verde reduce la incidencia de cáncer gástrico. Por el contrario, la *gastrectomía parcial* (p. ej., por EUP) aumenta el riesgo al permitir el reflujo de bilis y el desarrollo de gastritis crónica.

Patogenia (p. 771)

La pérdida de la adhesión intercelular es una etapa clave en la oncogenia, sobre todo en el *carcinoma gástrico de tipo difuso*. Por tanto, las mutaciones en la línea germinal del gen *CDH1* que codifica la cadherina E se asocian a carcinomas gástricos familiares y se describe también en el 50% de las formas esporádicas de la lesión. Los *carcinomas gástricos de tipo intestinal* se asocian a la PAF, mutaciones en las proteínas que se asocian con cadherina E (p. ej., β -catenina), inestabilidad de microsátélites e hipermetilación de *TGF β R2*, *BAX*, *IGFR2* y *p16/INK4a*. En los dos tipos de cáncer gástrico asociados a infecciones por *H. pylori*, los polimorfismos de los genes de respuesta inmunitaria condicionan el riesgo; las mutaciones de *p53* se describen también en la mayoría de los cánceres esporádicos de ambos tipos.

Morfología (p. 772)

Los carcinomas afectan al antro > curvatura menor > curvatura mayor.

- Los tumores con *morfología intestinal* suelen formar masas exofíticas voluminosas constituidas por estructuras glandulares. Se desarrollan a partir de lesiones precursoras, como la displasia plana y los adenomas.
- Los tumores con patrón de crecimiento *infiltrante difuso* suelen estar constituidos por *células en anillo de sello* (vacuolas de mucina intracelular que desplazan el núcleo hacia la periferia), que son poco cohesivas y no forman glándulas; tienden también a inducir una respuesta desmoplásica fibrosa. No se describen lesiones precursoras. La correlación macroscópica de estos tumores es una pared gástrica rígida y engrosada, que se denomina *linitis plástica* (literalmente en «bota de cuero»).

Características clínicas (p. 772)

El carcinoma gástrico es una enfermedad insidiosa; los síntomas precoces se parecen a los de una gastritis crónica (p. ej., disfagia, dispepsia y náuseas). Los estadios avanzados cursan con pérdida de peso, anorexia, alteración de los hábitos intestinales, anemia y hemorragia. El pronóstico depende fundamentalmente de la *profundidad de infiltración* y la *diseminación ganglionar o las metástasis a distancia*. Tras la extirpación quirúrgica la supervivencia a los 5 años de un carcinoma gástrico precoz > 90%, aunque existan metástasis ganglionares, lo que contrasta con la supervivencia < 20% en el mismo período de los carcinomas gástricos avanzados. De forma global, la supervivencia a los 5 años en EE. UU. es del 30%.

Linfoma (p. 773)

Los linfomas extraganglionares pueden originarse en cualquier tejido, aunque uno de los orígenes más frecuentes es el tubo digestivo, sobre todo el estómago. Los pacientes consultan por dispepsia y dolor epigástrico, pero

también se describe hematemesis, melenas o pérdida de peso. Los *linfomas digestivos* (llamados también del tejido linfoides asociado a las mucosas o *MALT*) representan el 5% de los tumores malignos gástricos y la mayor parte se corresponde con linfomas B de la zona marginal. Un porcentaje menor de linfomas digestivos primarios corresponden a linfomas B de células grandes.

Patogenia (p. 773)

Los linfomas extraganglionares de linfocitos B de la zona marginal aparecen en lugares de inflamación crónica. En el estómago se asocian típicamente a la infección crónica por *H. pylori* y es interesante destacar que el tratamiento antibiótico y la erradicación de *H. pylori* consiguen la regresión del tumor duradera. Los tumores que no responden a antibióticos suelen presentar una translocación t(11;18); las translocaciones t(1;14) y t(14;18) son menos frecuentes, pero predicen la falta de respuesta. La translocación t(11;18) une el gen inhibidor de la apoptosis (*API2* en el cromosoma 11) con el gen mutado en el linfoma MALT (*MLT* en el cromosoma 18); la translocación t(14;18) aumenta la expresión de *MLT*, mientras que t(1;14) aumenta la expresión de *BCL-10*. Cada una de estas translocaciones condiciona una activación constitutiva del factor de transcripción *NF-κB*, que potencia el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos B. Con el tiempo, estos linfomas MALT pueden evolucionar a una forma de linfoma B difuso de células grandes más invasivo, que a menudo se asocia a la inactivación de los genes supresores de tumores *p53* y/o *p16*.

Morfología (p. 773)

Microscópicamente se observa un infiltrado denso de linfocitos atípicos en la lámina propia; la invasión local del epitelio mucoso da lugar a las *lesiones linfoepiteliales* diagnósticas. Los marcadores coinciden con los descritos en otros tumores de linfocitos B maduros (v. capítulo 13).

Tumor carcinoide (p. 773)

Los tumores carcinoideos (*similares a un carcinoma*) se originan a partir de células endocrinas distribuidas de forma difusa; en la actualidad se denominan apropiadamente *tumores neuroendocrinos bien diferenciados*. La mayor parte se forman en el intestino (los pulmones son la segunda localización en frecuencia) y el 40% afectan al intestino delgado; las células de origen en el tubo digestivo son responsables de la secreción hormonal que coordina la función digestiva (tabla 17-1). Los tumores carcinoideos gástricos pueden asociarse a hiperplasia de células endocrinas, gastritis crónica atrófica autoinmunitaria, MEN-I y síndrome de Zollinger-Ellison; la hiperplasia de células endocrinas gástricas se ha relacionado con el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. La mayoría de los tumores carcinoideos evolucionan de forma más indolente que los carcinomas.

Morfología (p. 774)

- **Macroscópica:** los carcinoideos son masas intramurales o submucosas pardo-amarillentas, que forman pequeñas lesiones polipoideas. Una intensa respuesta desmoplásica los hace firmes y pueden producir una obstrucción intestinal.
- **Microscópica:** los tumores pueden contener islotes o láminas de células uniformes cohesivas con escaso citoplasma granular y núcleos ovalados, de cromatina moteada; típicamente las células expresan marcadores neuroendocrinos (p. ej., cromogranina A y sinaptofisina).

Características clínicas (p. 774)

La incidencia máxima se observa en la sexta década de la vida. Los carcinoideos suelen ser tumores malignos indolentes, de crecimiento lento y los síntomas vienen condicionados fundamentalmente por el tipo de hormonas que producen (v. tabla 17-1). Los tumores ileales secretan de forma sistémica productos vasoactivos, que determinan enrojecimiento cutáneo, broncoespasmo, aumento de la motilidad intestinal y engrosamiento de las válvulas

TABLA 17-1 Características de los tumores carcinoides digestivos

Característica	Esófago	Estómago	Duodeno proximal	Yeyuno e ileon	Apéndice	Colorrectal
Porcentaje de los carcinoides digestivos	< 1%	< 10%	< 10%	> 40%	< 25%	< 25%
Edad media del paciente (años)	Raro	55	50	65	Cualquiera	60
Localización	Distal	Cuerpo y fondo	Tercio proximal, alrededor de la ampolla	Cualquiera	Punta	Recto > ciego
Tamaño	Pocos datos	1-2 cm, múltiple; > 2 cm, solitario	0,5-2 cm	< 3,5 cm	0,2-1 cm	> 5 cm (ciego); < 1 cm (recto)
Producto(s) secretor(es)	Pocos datos	Histamina, somatostatina, serotonina	Gastrina, serotonina, colecistocinina	Serotonina, sustancia P, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY
Síntomas	Disfagia, pérdida de peso, reflujo	Gastritis, úlcera, casual	Úlcera péptica, obstrucción biliar, dolor abdominal	Asintomático, obstrucción, enfermedad metastásica	Asintomático, casual	Dolor abdominal, pérdida de peso, casual
Comportamiento	Pocos datos	Variable	Variable	Agresivo	Benigno	Variable
Asociaciones con enfermedades	Ninguna	Gastritis atrófica, MEN-I	Síndrome de Zollinger-Ellison, NF-1, esporádica	Ninguna	Ninguna	Ninguna

cardíacas derechas (*síndrome carcinoide*). Se produce síndrome carcinoide en $\leq 10\%$ de los pacientes con carcinoides digestivos por el catabolismo hepático de los productos secretados; por eso, la aparición de este síndrome se suele asociar a la existencia de metástasis hepáticas voluminosas.

El factor pronóstico más importante en el carcinoide digestivo es la localización primaria del tumor:

- Los tumores del intestino proximal (esófago, estómago y duodeno) raramente metastatizan y se curan mediante resección.
- Los carcinoides del intestino medio (yeyuno e ileon) suelen ser múltiples y agresivos.
- Los tumores del intestino distal (apéndice y colon) se suelen encontrar de forma incidental.
 - Los *carcinoides apendiculares* suelen afectar a la punta, miden < 2 cm de diámetro y muestran en general un comportamiento benigno.
 - Los *carcinoides de colon* pueden ser grandes y ocasionar metástasis.
 - Los *carcinoides rectales* pueden secretar hormonas polipeptídicas y/o provocar dolor, pero en general no determinan metástasis.

Tumor del estroma gastrointestinal (p. 775)

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es el tumor mesenquimatoso digestivo más frecuente y más de la mitad se presentan en el estómago.

Epidemiología (p. 775)

La edad más frecuente de diagnóstico de GIST es la sexta década de la vida; la incidencia aumenta en pacientes con una neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y en los niños (en general niñas) con la *tríada de Carney*, un síndrome no hereditario que asocia GIST, paragangliomas y condromas pulmonares.

Patogenia (p. 775)

Los GIST parecen originarse en las células intersticiales de Cajal (marcapasos del peristaltismo intestinal) de la muscular propia. El 75-80% de todos los GIST contienen *mutaciones oncogénicas con ganancia de función en el gen que codifica la tirosina cinasa c-KIT* (c-KIT es el receptor de las células madre); el 8% tienen mutaciones en el *receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas* (PDGFRA). La actividad tirosina cinasa constitutiva condiciona la activación distal de las vías RAS y PI3K/AKT, que inducen la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Los GIST sin mutaciones de c-KIT o PDGFRA pueden tener mutaciones en otros genes que actúan en estas vías (NF1, BRAF, HRAS o NRAS). Sin embargo, son más frecuentes las mutaciones de los genes que codifican las proteínas del complejo succinato deshidrogenasa (SDH); estas mutaciones pueden condicionar la acumulación de succinato que desregula el factor inducible por la hipoxia 1α (HIF- 1α), aumentando de este modo la transcripción de los genes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF1R).

Morfología (p. 776)

- **Macroscópica:** los GIST suelen ser masas solitarias bien delimitadas, de aspecto carnoso, que pueden crecer hasta alcanzar 30 cm.
- **Microscópica:** los tumores se clasifican en *epitelioides* (células grandes y cohesivas) o *fusiformes*; la expresión de c-KIT es el marcador diagnóstico más útil.

Características clínicas (p. 776)

Los síntomas se relacionan en general con el efecto de masa o la pérdida de sangre. La extirpación quirúrgica es el tratamiento primario del GIST gástrico localizado. Las metástasis son infrecuentes en tumores < 5 cm, pero habituales cuando > 10 cm. Las metástasis suelen adoptar la forma de nódulos en la serosa peritoneal o implantes hepáticos; es rara la diseminación extraabdominal. Los tumores que no se pueden extirpar se pueden tratar con *imatinib*, un inhibidor de tirosina cinasa que inhibe c-KIT y PDGFRA.

INTESTINO DELGADO Y COLÓN (p. 777)

Dados su participación en el transporte de agua y nutrientes y su contacto con distintos antígenos alimentarios y microbianos, no resulta sorprendente que el intestino se afecte con frecuencia por procesos de malabsorción, infecciosos, inflamatorios y neoplásicos.

Obstrucción intestinal (p. 777)

Los tumores, los infartos y las estenosis (debidas, por ejemplo, a EC) son responsables del 10-15% de las obstrucciones; el 80% se deben a las cuatro entidades siguientes (fig. 17-2):

Hernias (p. 777)

Los defectos de la pared peritoneal permiten la protrusión de un saco de peritoneo (*saco herniario*) en el que pueden quedar atrapados segmentos de intestino (*herniación externa*). La consiguiente estasis vascular y el edema producen una *incarceración*; el compromiso vascular determina la *estrangulación*. Las localizaciones son los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas; el riesgo a lo largo de la vida alcanza el 5%. Las hernias son la causa más frecuente de obstrucción intestinal en todo el mundo y la tercera causa más frecuente en EE. UU.

Adherencias (p. 777)

Las adherencias son restos de una inflamación peritoneal localizada (*peritonitis*) tras una cirugía, infección, endometriosis o radioterapia; la

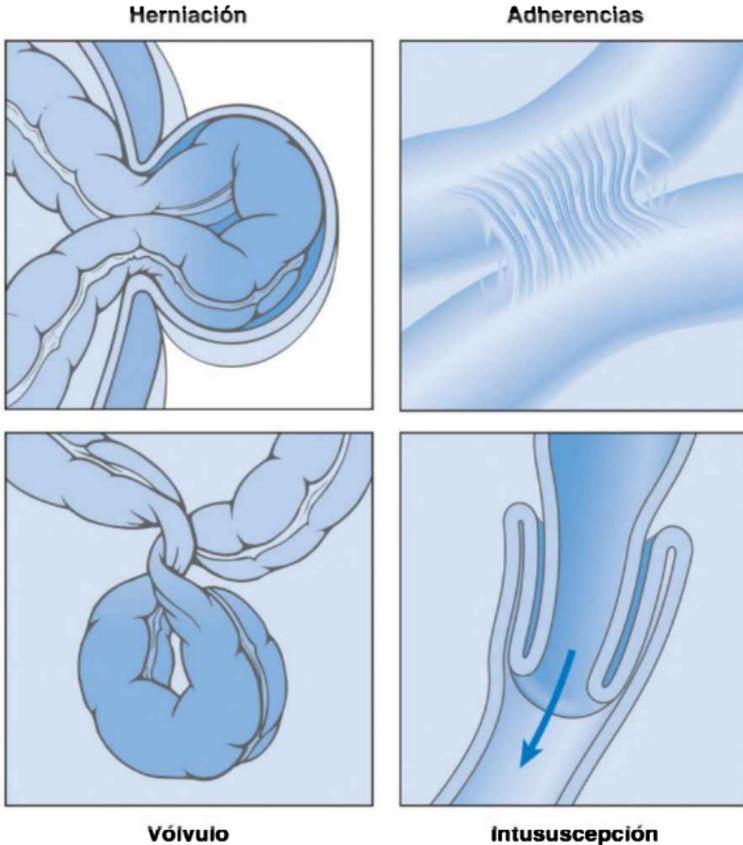


Figura 17-2 Causas de obstrucción intestinal. Las cuatro causas principales de obstrucción intestinal son: 1) herniación de un segmento en las regiones umbilical o inguinal; 2) adherencias entre asas intestinales; 3) vólvulo, y 4) intususcepción.

cicatrización determina la aparición de puentes fibrosos entre las vísceras. Aunque raras, pueden existir adherencias congénitas. Las adherencias son la causa más frecuente de obstrucción intestinal en EE. UU. Las complicaciones son *herniación interna* (dentro de la cavidad peritoneal), obstrucción y estrangulación.

Vólvulo (p. 778)

Un vólvulo es un giro completo de un asa intestinal alrededor de su base vascular de inserción mesentérica, lo que determina una obstrucción vascular y luminal con infarto. Los vólvulos son más frecuentes en asas de sigma redundantes, seguidos del ciego y el intestino delgado.

Intususcepción (p. 778)

La intususcepción se produce cuando un segmento del intestino (normalmente el delgado) entra en un segmento inmediatamente distal. El peristaltismo empuja al segmento invaginado, con su mesenterio, lo que puede producir obstrucción, compresión vascular e infarto. En los *lactantes y niños* la intususcepción suele ser espontánea o se puede asociar a las infecciones por rotavirus. En los individuos de mayor edad el punto de tracción suele ser un tumor. En los niños menores de 2 años la intususcepción es la causa más frecuente de obstrucción intestinal.

Enfermedad isquémica intestinal (p. 778)

El abundante riego colateral existente en gran parte del tubo digestivo condiciona que en general el intestino tolere una pérdida lentamente progresiva del riesgo. Por contra, un compromiso abrupto de cualquier vaso principal puede ser causa de un infarto de varios metros de intestino. Las *zonas límite* entre las ramas de los vasos principales (p. ej., la flexura esplénica entre las arterias mesentéricas superior e inferior) son las más vulnerables. Las lesiones varían desde un infarto mucoso a un infarto transmural. Dado que se encuentran en el extremo de una red capilar, las células epiteliales de las puntas de las vellosidades son más susceptibles a la isquemia que las de las criptas.

Las causas más importantes de isquemia son la aterosclerosis, los aneurismas de aorta, los estados de hipercoagulabilidad, las embolias y las vasculitis; la hipoperfusión se puede asociar también a insuficiencia cardíaca, shock, deshidratación o fármacos vasoconstrictores. La obstrucción o trombosis venosa mesentérica por hipercoagulabilidad, masas o cirrosis puede ser también causa de enfermedad isquémica.

Patogenia (p. 779)

Cuando aparece el compromiso vascular se produce una *lesión hipóxica* inicial, aunque el epitelio intestinal es relativamente resistente a la hipoxia transitoria; sin embargo, la consiguiente reperfundación condiciona la afluencia de células y mediadores inflamatorios (v. capítulo 2), responsables de la mayor parte de las lesiones.

Morfología (p. 779)

- *Infarto mucoso*: se produce una hemorragia parcheada de la mucosa, pero la serosa es normal.
- *Infarto mural*: se produce una necrosis completa de la mucosa con grados variables de necrosis de la submucosa y la muscular propia. La distribución típica es segmentaria, sin serositis.
- *Infarto transmural*: los segmentos intestinales afectados suelen ser hemorrágicos y se produce una serositis asociada. A los 1-4 días se produce la necrosis coagulativa de la muscular propia.
- *Microscópica*: se produce atrofia con descamación del epitelio de superficie, pero las criptas conservadas pueden ser hiperproliferativas. La magnitud de la inflamación y el edema dependen de la duración de la

agresión. La sobreinfección bacteriana puede determinar la formación de pseudomembranas.

- La insuficiencia vascular crónica provoca una fibrosis de la lámina propia con ocasional formación de estenosis.

Características clínicas (p. 779)

La isquemia intestinal, que afecta de forma típica a ancianos con una enfermedad cardíaca o vascular de base, debuta con dolor abdominal intenso, diarrea sanguinolenta o melenas francas, rigidez abdominal, náuseas y vómitos. La enfermedad del colon derecho muestra típicamente una evolución más grave y la coexistencia de EPOC es un indicador de mal pronóstico. La cirugía está indicada hasta en un 10% de los casos. Si se realiza un tratamiento adecuado, la mortalidad a los 30 días es aproximadamente de un 10-20%.

Angiodisplasia (p. 780)

Las lesiones de la *angiodisplasia* son dilataciones tortuosas ectásicas de las venas mucosas o submucosas, que afectan aproximadamente al 1% de la población; la angiodisplasia se localiza sobre todo en el ciego o el colon ascendente (en general superados los 60 años de edad) y explica el 20% de los episodios de hemorragia digestiva baja graves. Las lesiones se explican por una oclusión venosa intermitente parcial; la predilección por el ciego/colon derecho se debe a una mayor tensión parietal en estas localizaciones por su mayor diámetro.

Malabsorción y diarrea (p. 781)

La *malabsorción* se caracteriza por una malabsorción de grasas, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, proteínas, hidratos de carbono, electrólitos, minerales y agua. Entre los síntomas generales se encuentran la diarrea, la flatulencia, el dolor abdominal y la atrofia muscular; una característica clásica es la *esteatorrea* caracterizada por un exceso de grasa en las heces con deposiciones malolientes y grasas. Las consecuencias clínicas (secundarias a las distintas deficiencias) son:

- Anemia y mucositis (piridoxina, folato o vitamina B₁₂).
- Hemorragia (vitamina K).
- Osteopenia y tetania (calcio, magnesio, vitamina D).
- Neuropatía periférica (vitaminas A o B₁₂).

Las causas más frecuentes de malabsorción en EE. UU. son la enfermedad celíaca, la insuficiencia pancreática y la EC (tabla 17-2). La patogenia incluye trastornos en:

- *Digestión intraluminal*: emulsión y degradación enzimática inicial.
- *Digestión terminal*: hidrólisis en el margen en cepillo de los enterocitos.
- *Transporte transepitelial* a través de los enterocitos.
- *Transporte linfático* de los lípidos absorbidos.

La *diarrea* se define como aumento de la masa, frecuencia o fluidez de las heces, que en general superan 200 g/día. Los casos graves pueden superar 14 l/día y causar la muerte salvo que se administren los líquidos. Una diarrea de pequeño volumen, sanguinolenta y dolorosa se llama *disentería*. Entre las categorías generales están las siguientes:

- *Secretora*: isotónica con el plasma y persiste durante el ayuno.
- *Osmótica*: solutos lumenales no absorbidos (por deficiencia de lactasa) aumentan la tracción osmótica sobre el líquido; las heces pueden ser ≥ 50 mOsm hiperosmolares en relación con el plasma; desaparece con el ayuno.
- *Con malabsorción*: como se ha comentado anteriormente; desaparece con el ayuno.

TABLA 17-2 Defectos en la enfermedad de malabsorción y diarrea

Enfermedad	Digestión Intraluminal	Digestión terminal	Transporte transepitelial	Transporte llnfático
Enfermedad celíaca		+	+	
Esprúe tropical		+	+	
Pancreatitis crónica	+			
Fibrosis quística	+			
Malabsorción primaria de ácidos biliares	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatía autoinmunitaria		+	+	
Deficiencia de disacaridasas		+		
Enfermedad de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenteritis vírica		+	+	
Gastroenteritis bacteriana		+	+	
Gastroenteritis parasitaria		+	+	
Enfermedad inflamatoria intestinal	+	+	+	

+ indica que el proceso es anómalo en la enfermedad indicada. Otros procesos no se ven afectados.

- *Exudativa*: secundaria a una enfermedad inflamatoria; heces purulentas y sanguinolentas, que persisten durante el ayuno.

Fibrosis quística (p. 781)

La mala absorción asociada a la fibrosis quística se debe a la ausencia del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) epitelial; esta ausencia se asocia a un defecto en la secreción de bicarbonato, sodio y agua y se traduce en último término en una hidratación luminal inadecuada. Esto puede producir en ocasiones obstrucción intestinal, pero con mayor frecuencia (80% de los casos) se asocia a la formación de concreciones intraductales pancreáticas que determinan una obstrucción del conducto pancreático, una autodigestión crónica de baja intensidad del páncreas y al final insuficiencia pancreática exocrina. La consiguiente deficiencia de absorción de los nutrientes puede tratarse con suplementos de enzimas orales.

Enfermedad celíaca (p. 782)

Denomina también *enteropatía sensible al gluten* o *esprúe celiaco*, la *enfermedad celíaca* es un trastorno de mecanismo inmunitario, que cursa con diarrea y se provoca por la ingesta de alimentos con gluten (p. ej., derivados de la harina, la avena, la cebada o el centeno) en individuos con una predisposición genética. La incidencia mundial es del 0,6-1%.

Patogenia (p. 782)

El esprúe se debe a una hipersensibilidad de tipo tardío mediada por el gluten, que se dirige de forma específica contra un polipéptido α -gliadina de 33 aminoácidos resistente a las enzimas digestivas (fig. 17-3).

- La gliadina induce la expresión de IL-15 epitelial con activación y proliferación local de los linfocitos citotóxicos CD8+ locales, que pueden producir la apoptosis de los enterocitos.

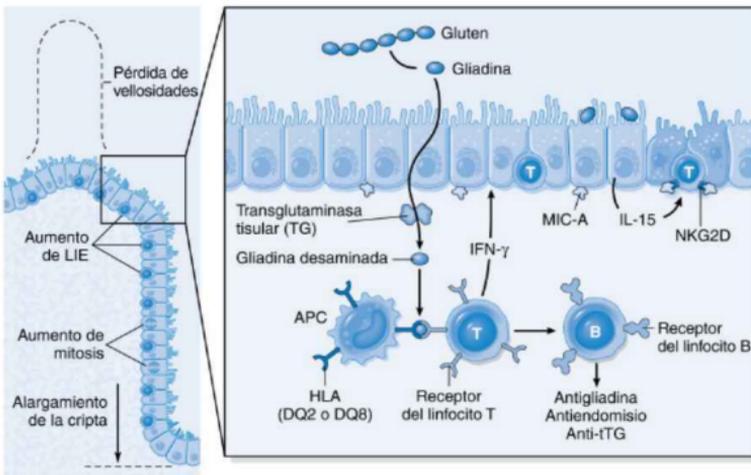


Figura 17-3 Patogenia y manifestaciones de la enfermedad celíaca. *Izquierda:* alteraciones morfológicas en la enfermedad celíaca, incluidos la atrofia de las vellosidades, el aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y la proliferación epitelial con elongación de la cripta. *Derecha:* un modelo de patogénesis de la enfermedad celíaca. En las respuestas tisulares frente a la gliadina participan los mecanismos inmunitarios tanto innatos (linfocitos T CD8+ intraepiteliales, activados por IL-15) como adaptativos (linfocitos T CD4+ y sensibilización de los linfocitos B frente a la gliadina). *NKG2D*, un marcador de linfocitos citotóxicos naturales y receptor para MIC-A.

- El acceso de la gliadina a los tejidos subyacentes permite un aumento de la desamidación por la transglutaminasa.
- El péptido desaminado se liga a una molécula de CPH en las células presentadoras de antígeno de los individuos susceptibles (que expresan antígeno leucocítico humano [HLA]-DQ2 o HLA-DQ8), lo que permite la activación de los linfocitos T CD4+ y las lesiones epiteliales mediadas por citocinas.
- Entre los factores que condicionan la susceptibilidad a la enfermedad se encuentran los polimorfismos de genes que influyen en la regulación inmunitaria y la polaridad epitelial.

Morfología (p. 782)

Un aplanamiento difuso de las vellosidades (atrofia) con criptas regenerativas alargadas se asocian a linfocitos T CD8+ intraepiteliales y una exuberante inflamación crónica en la lámina propia. La gravedad es mayor en las regiones más proximales del intestino.

Características clínicas (p. 783)

La enfermedad celíaca afecta desde la lactancia hasta la mediana edad, y se presenta con diarrea, flatulencia, pérdida de peso y los efectos de la anemia. La prueba serológica más sensible valora la presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina A (IgA) frente a la transglutaminasa tisular o IgA o IgG frente a la gliadina desaminada.

- La enfermedad celíaca se suele asociar (10% de los casos) a un trastorno cutáneo ampolloso pruriginoso llamado *dermatitis herpetiforme*. La gastritis y la colitis linfocíticas son también más frecuentes.
- Además de las deficiencias de vitaminas y hierro, se observa también un aumento del riesgo de *linfoma T asociado a enteropatía* y adenocarcinoma de intestino delgado.
- La enfermedad celíaca suele responder a la retirada del gluten.

Enteropatía ambiental (p. 783)

Denominada también *enteropatía tropical* o *esprúe tropical*, se trata de un síndrome de mala absorción y malnutrición que aparece en áreas con bajo nivel de salubridad; afecta hasta a 150 millones de niños a nivel mundial. La histología es parecida a la presente en una enfermedad celíaca

grave. Se relaciona con una etiología infecciosa con defectos en la función de barrera intestinal. En los niños en desarrollo se puede producir una pérdida irreversible del desarrollo físico y la capacidad cognitiva. Estas deficiencias pueden no ser susceptibles de corregirse, aunque se administren antibióticos orales y suplementos nutricionales.

Enteropatía autoinmunitaria (p. 784)

Se trata de un trastorno ligado al cromosoma X de los niños y caracterizado por una diarrea de mecanismo autoinmunitario persistente. Una forma familiar grave (IPEX; desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y asociación a X) se debe a mutaciones en la línea germinal del gen *FOXP3*, un factor de transcripción responsable de la diferenciación de los linfocitos T CD4+ reguladores. Pueden aparecer autoanticuerpos frente a distintos tipos de células epiteliales digestivas.

Deficiencia de lactasa (disacaridasa) (p. 784)

La lactasa es una disacaridasa de la membrana apical de las células absorbivas de superficie. Cuando existe una *deficiencia de lactasa*, la lactosa no digerida ni absorbida ejerce una fuerza de tracción osmótica, que determina diarrea y malabsorción; la fermentación bacteriana de la lactosa puede ser causa de distensión abdominal y flatulencia. Histológicamente no se reconocen alteraciones en la mucosa.

- Una rara forma congénita autosómica recesiva se debe a mutaciones del gen de la lactasa.
- La forma adquirida se debe a la regulación a la baja de la expresión del gen de la lactasa; es frecuente entre las poblaciones de nativos americanos, afroamericanas y chinas.

Abetalipoproteinemia (p. 784)

La *abetalipoproteinemia* es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente causada por la incapacidad de los lípidos para abandonar las células epiteliales absorbivas. El defecto de base es una mutación de la *proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (MTP)* responsable de la transferencia de lípidos a apolipoproteína B en el retículo endoplásmico (RE) rugoso; así la MTP influye en la exportación de las lipoproteínas y los ácidos grasos de las células mucosas. Los lactantes afectados sufren un retraso del crecimiento, diarrea y esteatorrea, además de ausencia completa de todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (aunque el gen de la apolipoproteína B no está afectado). La incapacidad de absorber los ácidos grasos esenciales provoca deficiencias de las vitaminas liposolubles y defectos en la membrana lipídica.

- El aumento del depósito de triglicéridos en los enterocitos determina una *vacuolización lipídica*.
- Las alteraciones de las membranas lipídicas de los eritrocitos producen los acantocitos (*equinocitos*).

Enterocolitis infecciosa (p. 785)

Los síntomas de la enterocolitis van desde la urgencia hasta la diarrea y la incontinencia, y desde las molestias perianales hasta el dolor abdominal; como consecuencia se puede producir deshidratación, malabsorción o hemorragia (tabla 17-3). La mitad de las muertes que se producen a escala mundial antes de los 5 años se deben a enterocolitis infecciosa; en los países en vías de desarrollo *cada día* provocan la muerte de más de 2.000 niños. Las infecciones bacterianas son responsables con frecuencia, pero los patógenos más habituales dependen de la geografía, la edad, el estado nutricional y la situación inmunitaria del anfitrión (v. más adelante); la diarrea infecciosa pediátrica se suele deber a virus entéricos.

TABLA 17-1 Características de los tumores carcinoides digestivos

Tipo de Infección	Geografía	Reservorio	Transmisión	Epidemiología	Lugares afectados en el tubo digestivo	Síntomas	Complicaciones
Cólera	India, África	Marisco	Fecal-oral, agua	Esporádica, endémica, epidémica	Intestino delgado	Diarrea acuosa importante	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Especies de <i>Campylobacter</i>	Países desarrollados	Pollo, ovino, cerdos, bovino	Aves, leche, otros alimentos	Esporádica; niños, turistas	Colon	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Artritis, síndrome de Guillain-Barré
Shigelosis	Todo el mundo, endémica en países en desarrollo	Ser humano	Fecal-oral, alimentos, agua	Niños, trabajadores migrantes, viajeros, personas de residencias de ancianos	Colon izquierdo, íleon	Diarrea sanguinolenta	Artritis reactiva, uretritis, conjuntivitis, síndrome hemolítico urémico
Salmonelosis	Todo el mundo	Aves, animales de granja, reptiles	Carne, aves, huevos, leche	Niños, ancianos	Colon e intestino delgado	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Sepsis, abscesos
Fiebre entérica (tifoidea)	India, México, Filipinas	Ser humano	Fecal-oral, agua	Niños, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea sanguinolenta, fiebre	Infección crónica, estado de portador, encefalopatía, miocarditis, perforación intestinal
Especies de <i>Yersinia</i>	Europa del norte y central	Cerdos, vacas, cachorros de perro, gatos	Cerdo, leche, agua	Casos agrupados	Íleon, apéndice, colon derecho	Dolor abdominal, fiebre, diarrea	Artritis reactiva, eritema nudoso

<i>E. coli</i> ETEC	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Alimentos o fecal-oral	Lactantes, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
EPEC	Todo el mundo	Ser humano	Fecal-oral	Lactantes	Intestino delgado	Diarrea acuosa	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
EHEC	Todo el mundo	Dispersa, incluido ganado ovino	Ternera, leche, productos agrícolas	Esporádica y epidémica	Colon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome hemolítico urémico
EIEC	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Queso, otros alimentos, agua	Niños pequeños	Colon	Diarrea sanguinolenta	Desconocidas
EAEC	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Niños, adultos, turistas	Colon	Diarrea no sanguinolenta, afebril	Mal definidas
Colitis pseudomembranosa (<i>C. difficile</i>)	Países en vías de desarrollo	Ser humano, hospitales	Los antibióticos permiten su aparición	Inmunodeprimidos, tratados con antibióticos	Colon	Diarrea acuosa, fiebre	Recaídas, megacolon tóxico
Enfermedad de Whipple	Rural > urbana	Desconocido	Desconocida	Rara	Intestino delgado	Malabsorción	Artritis, enfermedad del SNC
Infección micobacteriana	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Inmunodeprimidos, endémica	Intestino delgado	Malabsorción	Neumonía, infección en otros lugares

Cólera (p. 785)

El cólera se debe a *Vibrio cholerae*, una bacteria gramnegativa que se transmite en general por la ingesta de agua contaminada; las personas, el marisco y el plancton son los únicos reservorios.

Patogenia (p. 785)

Los gérmenes *Vibrio* no son invasivos, aunque las proteínas de los flagelos son importantes para el anclaje al epitelio y la colonización bacteriana eficiente; las biopsias de la mucosa muestran un aspecto histológico normal. *V. cholerae* causa diarrea por producción de una *toxina colérica*, que se internaliza tras unirse a los gangliósidos GM1 en la superficie del enterocito (fig. 17-4):

- La *subunidad toxina A* se procesa en el RE a un fragmento, que penetra en el citosol.
- El fragmento de toxina A interactúa con los *factores de ribosilación del difosfato de adenosina (ADP)* para activar la proteína G $G_{s\alpha}$.
- La $G_{s\alpha}$ activada estimula la adenilato ciclasa (AC).
- El consiguiente pico de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) citosólico abre el regulador de conductancia de la fibrosis quística (CFTR) y libera iones cloruro hacia la luz.
- El cloruro luminal provoca la secreción de bicarbonato y sodio, acompañados de agua, lo que produce una diarrea masiva.

Características clínicas (p. 785)

Solo se desarrolla diarrea grave en una minoría de los pacientes; en estos desafortunados pacientes se puede llegar a producir 1 l de heces similares al «agua de arroz» cada hora. Sin tratamiento, la mortalidad llega al 50% por deshidratación, hipotensión y shock; sin embargo, la mayoría de los pacientes se consiguen salvar si se les rehidrata a tiempo.

Enterocolitis por *Campylobacter* (p. 786)

Campylobacter jejuni es un germen gramnegativo; se trata del patógeno entérico bacteriano más frecuente en los países desarrollados y es una importante causa de «diarrea del viajero». La transmisión se suele producir por la ingesta de pollo mal cocinado, pero también puede ser debida a la contaminación del agua y la leche.

Patogenia (p. 787)

Los principales factores de virulencia son las moléculas de adhesión y motilidad flagelar que facilitan la colonización, las citotoxinas y una enterotoxina flagelada a la toxina colérica. Las infecciones pueden provocar también complicaciones extraintestinales, como artritis reactiva y eritema nudoso; el 40% de los casos de síndrome de Guillain-Barré se asocian a infección por *Campylobacter* en las 2 semanas anteriores.

Características clínicas (p. 787)

El diagnóstico se establece fundamentalmente mediante coprocultivo; las biopsias muestran solo una colitis neutrófila inespecífica con grados variables de lesión epitelial. La diarrea típica es acuosa; solo se produce disentería, asociada a las cepas invasivas, en el 15% de los casos. En general, no se necesita tratamiento antibiótico; los pacientes pueden seguir eliminando bacterias durante 1 mes tras la resolución de los síntomas.

Shigelosis (p. 787)

Shigella es un bacilo gramnegativo no encapsulado; se trata de un anaerobio facultativo y es una de las causas más frecuentes de diarrea sangui-nolenta. Los humanos son su único reservorio; la transmisión fecal-oral es posible con entre unos pocos y varios cientos de microbios. La mayor parte de las infecciones y muertes se describen en niños menores de 5 años; en las regiones endémicas *Shigella* produce el 10% de los casos de diarrea pediátrica y el 75% de las muertes secundarias a diarrea.

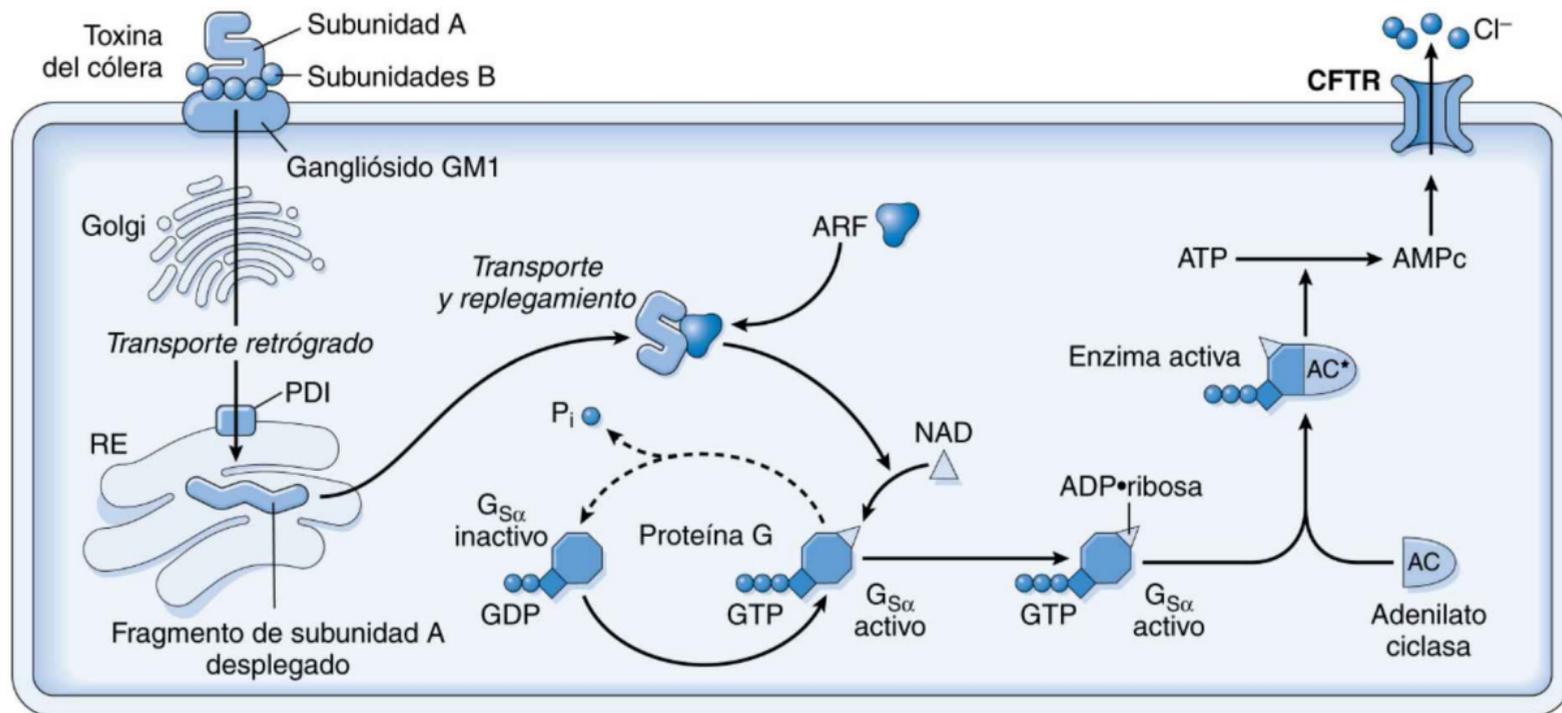


Figura 17-4 Transporte y señalización de la toxina del cólera. Después del transporte retrógrado de la toxina al RE, la subunidad A se libera por la acción de la proteína disulfuro isomerasa (PDI) y es capaz de acceder al citoplasma de las células epiteliales. En colaboración con un factor de ribosilación de ADP (ARF), la subunidad A ribosila con ADP a $G_{S\alpha}$, que bloquea la molécula en su estado activo ligado al GTP. Esta reacción provoca la activación de la adenilato ciclasa (AC), y el AMPc producido abre el CFTR para dirigir la secreción de cloruros y la diarrea. ATP, trifosfato de adenosina; GDP, difosfato de guanosina; NAD, dinucleótido de nicotina adenina.

Patogenia (p. 788)

Los gérmenes son muy resistentes al ácido gástrico; son captados por las células M intestinales, escapan hacia la lámina propia y son ingeridos por macrófagos, que posteriormente experimentan apoptosis. La consiguiente inflamación con liberación de la toxina Shiga provoca lesiones epiteliales, que facilitan un acceso bacteriano todavía más importante.

Morfología (p. 788)

La mucosa aparece hemorrágica y ulcerada, a menudo con pseudomembranas.

Características clínicas (p. 788)

La diarrea por *Shigella* es típicamente autolimitada y dura unos 6 días. Inicialmente, se trata de una diarrea acuosa, que evoluciona a disentería en la mitad de los casos; la fiebre y el dolor abdominal pueden persistir cuando cesa la diarrea. El diagnóstico se establece con coprocultivo; los antibióticos pueden acortar la evolución clínica y reducir la duración de la eliminación de bacterias.

Salmonelosis (p. 788)

Salmonella es un bacilo gramnegativo; *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* producen la *fiebre tifoidea* (v. apartado siguiente), mientras que la infección por *Salmonella* no tifoidea se suele relacionar con *S. enteritidis*. La infección se transmite a través de alimentos contaminados; los niños y los ancianos se afectan con mayor frecuencia.

Patogenia (p. 789)

Los factores de virulencia son un *sistema de secreción de tipo III*, que transfiere las proteínas bacterianas al interior de las células M y los enterocitos y facilita la captación bacteriana y su crecimiento en los fagosomas; algunas cepas expresan también un factor de virulencia que impide la activación de TLR4. Las respuestas de T_H17 mucosos limitan la infección al colon, aunque pueden causar lesiones secundarias.

Características clínicas (p. 789)

Los síntomas y las lesiones anatomopatológicas son parecidos a los descritos con otros patógenos entéricos; el diagnóstico se establece con coprocultivos. La mayor parte de las infecciones son autolimitadas (salvo en inmunodeprimidos) y duran 1 semana; no se recomiendan antibióticos dado que prolongan el estadio de portador y no acortan la duración de la diarrea.

Fiebre tifoidea (p. 789)

En las regiones endémicas se suelen afectar los niños y adolescentes; la infección guarda también una estrecha relación con los viajes a la India, México, Filipinas y países poco desarrollados. El ser humano es el único reservorio y la transmisión se relaciona sobre todo con alimentos y agua contaminada. La colonización vesicular se puede asociar a cálculos y un estado de portador crónico.

Patogenia (p. 789)

Los gérmenes son resistentes al ácido gástrico; invaden las células M y, posteriormente, son engullidos por células mononucleares en los tejidos linfoides de la mucosa. A continuación, las bacterias se diseminan de forma generalizada a través de los linfáticos y de los vasos sanguíneos, y producen una hiperplasia ganglionar y de los macrófagos sistémicos.

Morfología (p. 789)

- La infección produce una importante expansión de las placas de Peyer y los ganglios de drenaje.
- El reclutamiento de células inflamatorias agudas y crónicas hacia la lámina propia se asocia a restos necróticos y a ulceración de la mucosa supraadyacentes.

- El hígado presenta una necrosis focal de hepatocitos, con agregados de macrófagos, que se llaman *nódulos tifoideos*.

Características clínicas (p. 789)

La fase inicial de disentería se sigue de una bacteriemia (90% de los pacientes), con fiebre y dolor abdominal, que pueden persistir durante 2 semanas sin tratamiento antibiótico (*fiebre tifoidea*). La diseminación sistémica puede provocar complicaciones extraintestinales, como encefalopatía, meningitis, endocarditis, miocarditis, neumonía y colecistitis. Los pacientes con enfermedad de células falciformes muestran tendencia a la osteomielitis.

Yersinia (p. 789)

Las infecciones digestivas por *Yersinia* se deben a *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*, y se producen típicamente por ingesta de leche, cerdo o agua contaminados; *Yersinia pestis*, el patógeno responsable de la peste bubónica, se describe en el capítulo 8.

Patogenia (p. 790)

Yersinia invade las células M, usando las *adhesinas* bacterianas para unirse a las integrinas β_1 de la célula anfitrión. Un sistema de captación de hierro bacteriano aumenta la virulencia de *Yersinia* y su diseminación sistémica; por eso los pacientes con anemia hemolítica o hemocromatosis tienen más riesgo de sufrir una sepsis y fallecer.

Morfología (p. 790)

Yersinia invade preferentemente el íleon, el apéndice y el colon derecho; los gérmenes proliferan en los ganglios linfáticos y ocasionan una hiperplasia ganglionar regional; además, la mucosa supraadyacente aparece hemorrágica y ulcerada.

Características clínicas (p. 790)

Puede aparecer dolor abdominal, fiebre y diarrea (que se confunden con una apendicitis). Las manifestaciones extraintestinales (p. ej., faringitis, artralgias y eritema nudoso) son frecuentes y entre las complicaciones post-infecciosas están una artritis estéril, el síndrome de Reiter, la miocarditis, la glomerulonefritis y la tiroiditis.

Escherichia coli (p. 790)

Escherichia coli son bacilos gramnegativos que colonizan el tubo digestivo normal; la mayoría no son patógenas, pero un subgrupo (clasificadas por su morfología, características *in vitro* y patogenia) provocan enfermedad:

- *E. coli enterotoxigénica (ETEC)* (p. 790) se disemina a través del alimento o el agua contaminada y es la causa principal de la diarrea del viajero. Producen una toxina termoestable, que aumenta el GMPc intracelular, o una toxina parecida a la cólica termolábil, que aumenta el AMPc intracelular; ambas condicionan la secreción de cloruro y agua e inhiben la absorción de líquido epitelial, produciendo una diarrea acuosa no inflamatoria.
- *E. coli enteropatógena (EPEC)* (p. 790).
- *E. coli enterohemorrágica (EHEC)* (p. 790) se disemina a través de la carne, leche y verduras contaminadas y produce una toxina parecida a *Shigella*; los síntomas clínicos y la morfología se parecen a las infecciones por *Shigella dysenteriae*. Existen dos serotipos fundamentales: O157:H7 y no O157:H7; el primero se asocia con más frecuencia a brotes importantes, disentería y síndrome hemolítico urémico.
- *E. coli enteroinvasiva (EIEC)* (p. 790) se parecen a nivel bacteriológico a *Shigella*. Aunque no producen toxinas, invaden las células epiteliales y determinan una colitis aguda autolimitada.
- *E. coli enteroagregante (EAEC)* (p. 790) se une al epitelio mediante fimbrias de adherencia, ayudadas por una *dispersina* bacteriana que neutraliza la carga negativa de la superficie de los lipopolisacáridos. Producen una toxina parecida a *Shigella*, pero es típico que solo cause una diarrea no sanguinolenta.

Colitis pseudomembranosa (p. 791)

La colitis pseudomembranosa (CSM) se caracteriza por la *formación de pseudomembranas inflamatorias adherentes por encima de los focos de lesión de la mucosa*; se debe clásicamente al sobrecrecimiento (y la producción de toxinas) por *Clostridium difficile* cuando los gérmenes intestinales que compiten con ellos son eliminados por los antibióticos; la CSM también se puede asociar con *Salmonella*, *Clostridium perfringens* o *Staphylococcus aureus*.

Morfología (p. 791)

Se produce una denudación epitelial con adhesión a modo de placas de restos necróticos fibrinopurulentos, amarillento-grisáceos y moco. La pseudomembrana no es específica y se puede formar con distintas lesiones mucosas graves (p. ej., isquemia o infecciones necrosantes).

Características clínicas (p. 791)

C. difficile es prevalente en los hospitales; el 30% de los pacientes ingresados pueden estar colonizados (frente al 3% de la población general). Los pacientes consultan por fiebre, leucocitosis, dolor abdominal cólico y diarrea acuosa; la detección de la toxina permite el diagnóstico definitivo y metronidazol o vancomicina son tratamientos eficaces en general. Hay un 40% de incidencia de infecciones recurrentes tras el tratamiento.

Enfermedad de Whipple (p. 791)

Se trata de un trastorno sistémico poco frecuente causado por un actinomiceto grampositivo llamado *Tropheryma whipplei*. Los pacientes consultan por *diarrea, pérdida de peso y malabsorción*. Entre las manifestaciones extraintestinales (secundarias a la diseminación bacteriana) están artritis, fiebre y adenopatías, y trastornos neurológicos, cardíacos o pulmonares.

Morfología (p. 792)

- **Macroscópica:** se reconoce una importante expansión vellosa en el intestino delgado, de forma que la superficie mucosa adopta un aspecto aterciopelado.
- **Microscópica:** el rasgo característico es una acumulación densa de macrófagos espumosos distendidos en la lámina propia del intestino delgado; estas células están llenas de bacterias positivas con el ácido peryódico de Schiff (PAS) dentro de los lisosomas.
- Se reconocen macrófagos de aspecto similar en los linfáticos, en los ganglios, en las articulaciones y en el encéfalo.
- No se reconoce inflamación activa.

Gastroenteritis vírica (p. 792)

Norovirus (p. 792)

Llamados antes *virus de tipo Norwalk*, se trata de un virus con un genoma ARN monocatenario; causa la mitad de todos los brotes de gastroenteritis en el mundo. Los brotes locales se deben a alimentos o agua contaminada, pero la transmisión interpersonal es responsable de la mayor parte de los casos esporádicos. Los pacientes inmunocompetentes sufren una diarrea acuosa autolimitada, asociada a menudo con dolor abdominal, náuseas y vómitos. La morfología de la biopsia es inespecífica.

Rotavirus (p. 793)

Los rotavirus son virus ARN bicatenarios segmentados y encapsulados, que son la causa más frecuente de diarreas infantiles graves (infectan a 140 millones de personas y producen 1 millón de muertes a escala mundial cada año). Se transmite con facilidad entre las personas y el mínimo inóculo infeccioso son 10 partículas. Los rotavirus infectan de forma selectiva a los enterocitos maduros del intestino delgado, destruyéndolos, y el epitelio queda repoblado por células secretoras inmaduras; por tanto,

la secreción neta de agua y electrolitos se complica por malabsorción y diarrea osmótica.

Adenovirus (p. 793)

Los adenovirus son la segunda causa más frecuente de diarrea pediátrica; los pacientes consultan por una diarrea autolimitada, con vómitos y dolor abdominal. Los hallazgos histológicos son inespecíficos.

Enterocolitis parasitaria (p. 794)

Las infecciones por parásitos y protozoos afectan de forma global a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante. Los gérmenes frecuentes son:

- *Ascaris lumbricoides* (p. 794): este gusano infecta a más de mil millones de personas en todo el mundo; la transmisión fecal-oral se sigue de un ciclo vital intestino-hígado-pulmones-intestino. Las larvas diseminadas a nivel sistémico pueden provocar abscesos hepáticos o neumonitis; las masas de gusanos adultos inducen una inflamación rica en eosinófilos, que puede ocasionar la obstrucción física del intestino o la vía biliar. El diagnóstico se establece identificando los huevos en las heces.
- *Strongyloides* (p. 794): las larvas presentes en la tierra contaminada por heces penetran en la piel intacta, migran a los pulmones (donde producen inflamación) y maduran a gusanos adultos en el tubo digestivo. Los huevos liberados pueden madurar en el intestino y las larvas luminales pueden atravesar la mucosa y provocar una autoinfección. *Strongyloides* incita una importante respuesta eosinófila.
- *Necator duodenale* y *Ancylostoma duodenale* (*uncinarias*) (p. 794): estos parásitos infectan a más de mil millones de personas en todo el planeta. El ciclo vital comienza cuando la larva atraviesa la piel y posteriormente madura en el pulmón; tras ascender por la tráquea, es deglutida. Los gusanos se unen a la mucosa duodenal y extraen sangre, ocasionando lesiones mucosas y una anemia por deficiencia de hierro.
- *Enterobius vermicularis* (*oxiuros*) (p. 794): la transmisión se produce fundamentalmente por vía fecal-oral. Dado que los oxiuros no invaden los tejidos del anfitrión y todo su ciclo vital tiene lugar en la luz intestinal, es raro que produzcan una enfermedad grave. Es clásico que los gusanos adultos migren por la noche hacia el ano, donde depositan los huevos y provocan una intensa irritación y prurito.
- *Trichuris trichiura* (*tricocefalos*) (p. 794): este gusano infecta sobre todo a niños. Aunque no invade los tejidos, una infestación intensa puede producir diarrea sanguinolenta y prolapso rectal.
- *Schistosoma* (p. 794): los gusanos adultos pueden vivir dentro de las venas mesentéricas; los huevos atrapados en la mucosa y submucosa inducen una respuesta granulomatosa con hemorragia y obstrucción.
- *Cestodos intestinales* (p. 794): las infecciones se producen por la ingesta de pescado, cerdo u otras carnes contaminadas crudas o poco hechas. Los parásitos viven en la luz sin invadir los tejidos; un escólex se une a la mucosa y las proglótides contienen huevos, que se eliminan con las heces. En algunas ocasiones *Diphyllobothrium latum* (un gusano del pescado) compite por la vitamina B₁₂ de la dieta del anfitrión y produce una deficiencia de la misma con anemia megaloblástica.
- *Entamoeba histolytica* (p. 794): la transmisión es fecal-oral. La infección tiene lugar mediante la ingesta de quistes resistentes al ácido; los trofozoítos liberados colonizan el epitelio del colon y se reproducen en condiciones anaerobias. Se produce disentería cuando las amebas inducen la apoptosis del epitelio del colon e invaden la lámina propia, con lo que atraen a los neutrófilos. Las lesiones posteriores generan la clásica *úlcera en forma de matraz* con un cuello estrecho y una base ancha. Las amebas pueden embolizar también al hígado y se encuentran abscesos en más del 40% de los individuos infectados. El tratamiento con metronidazol inhibe la enzima piruvato oxidorreductasa específica del parásito.

- *Giardia lamblia* (p. 795): se trata de un protozoo flagelado y es la infección parasitaria patógena más frecuente en el ser humano. Los quistes de *Giardia* se ingieren a partir del agua o los alimentos contaminados por heces; los trofozoítos duodenales muestran la morfología típica (forma de pera y binucleados). *Giardia* no invade los tejidos, pero secreta productos que lesionan el borde en cepillo de las microvellosidades y provocan malabsorción. La IgA secretora y la IL-6 mucosa son importantes para su eliminación, de forma que los individuos inmunodeprimidos suelen tener un cuadro grave. *Giardia* también puede persistir mucho tiempo en los anfitriones inmunocompetentes gracias a la continua modificación de su antígeno mayor de superficie.
- *Cryptosporidium* (p. 795): causa de diarrea autolimitada en anfitriones inmunocompetentes, pero puede producir diarrea crónica en individuos inmunodeprimidos. La ingesta de agua contaminada es la forma de transmisión más frecuente. Tan solo 10 ovocitos enquistados pueden producir la enfermedad; el ácido gástrico activa a las proteasas, que liberan los esporozoítos móviles, que posteriormente son internalizados por los enterocitos absorbivos. La malabsorción de sodio, la secreción de cloruro y el aumento de la permeabilidad epitelial son responsables de la diarrea acuosa que se produce.

Síndrome del intestino irritable (p. 796)

El síndrome del intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor abdominal crónico recidivante, flatulencia y cambios en la frecuencia o consistencia de las heces; es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años. El SII resulta de la interacción entre los factores de estrés psicológicos, la dieta y alteraciones de la motilidad digestiva, posiblemente por alteración de la transmisión de señales en el eje encéfalo-intestino.

Enfermedad inflamatoria intestinal (p. 796)

La EII se debe a unas respuestas inmunitarias inadecuadas de la mucosa frente a la flora intestinal normal; incluye dos trastornos (tabla 17-4):

- *Colitis ulcerosa (CU)*: inflamación ulcerante grave que afecta a la mucosa y submucosa y se limita al colon y el recto.
- *EC* (llamada también *enteritis regional*): inflamación típicamente transmural, que se localiza a cualquier nivel dentro del tubo digestivo.

Epidemiología (p. 796)

La EII es más frecuente en las mujeres, sobre todo en la adolescencia y en la tercera década de la vida. Es más frecuente también en los países desarrollados, algo compatible con la *hipótesis de la higiene*, según la cual la menor frecuencia de infecciones entéricas condiciona un desarrollo inadecuado de la regulación inmunitaria de la mucosa.

Patogenia (p. 797)

La EII se debe a una combinación de defectos en las interacciones entre el anfitrión y la flora digestiva, a una disfunción del epitelio intestinal y a una alteración de la inmunidad de la mucosa. El modelo que prevalece en este momento es que el flujo transepitelial de los microbios activa las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. En el anfitrión susceptible, la liberación de TNF y otras señales inflamatorias aumenta la permeabilidad de las uniones estrechas. Estos acontecimientos dan lugar a un ciclo que se autoamplifica de entrada de microbios y respuestas inmunitarias por parte del anfitrión, que acaban provocando la EII (fig. 17-5).

- *Genética*: se han identificado más de 160 genes asociados a la EII, la mayoría comunes a la CU y la EC. Se describe agregación familiar y la concordancia en gemelos monocigóticos es del 50% para la EC y del

TABLA 17-4 Características diferenciales entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

Características	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Macroscópicas		
Región del intestino	Íleon ± colon	Colon
Distribución	Lesiones salteadas	Difusas
Estenosis	Sí	Rara
Aspecto de la pared	Grueso	Fino
Microscópicas		
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa
Seudopólipos	Moderados	Importantes
Úlceras	Profundas, como cuchilladas	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Importante	Moderada
Fibrosis	Importante	Leve o ausente
Serositis	Importante	Leve o ausente
Granulomas	Sí (~35%)	No
Fistulas o senos	Sí	No
Clínicas		
Fistula perianal	Sí (en la enfermedad del colon)	No
Malabsorción de grasas y vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Con afectación del colon	Sí
Recaidas después de la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

Nota: Todas las características clínicas pueden no estar presentes en el mismo caso.

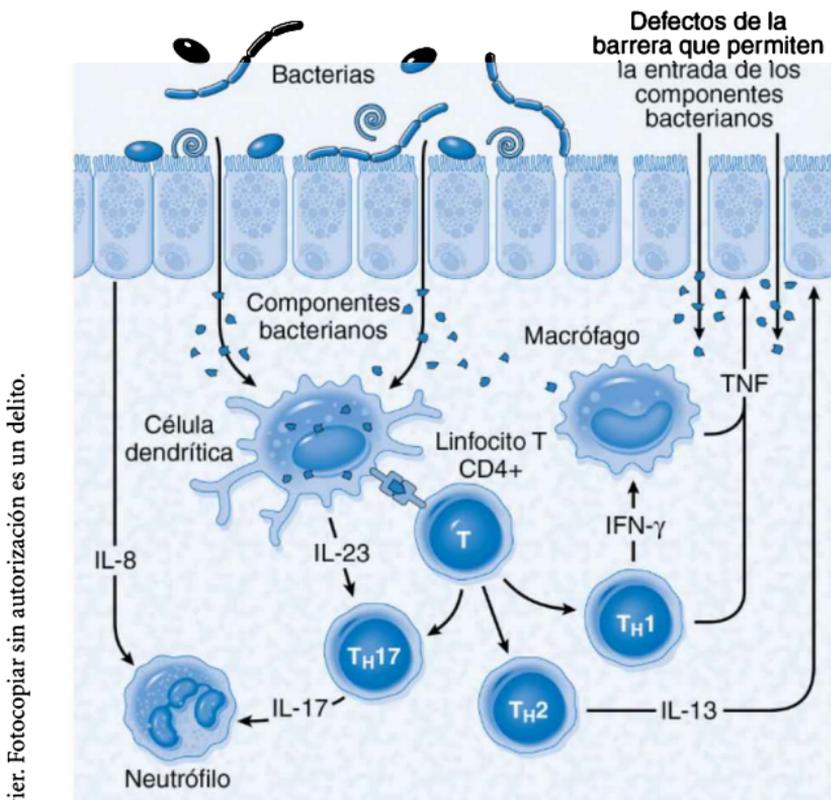


Figura 17-5 Modelo de la patogenia de la EII. Se muestran algunos aspectos de la EC y de la CU. Véanse detalles en el texto.

15% para la CU. Los polimorfismos de *NOD2* (dominio de unión 2 para la oligomerización de nucleótidos) guardan relación con la EC (aunque no de forma absoluta); este gen codifica una proteína que se une a los proteoglicanos bacterianos intracelulares y posteriormente activa NF- κ B. Las variantes de *NOD2* asociadas a la enfermedad reconocen y combaten a los microbios de una forma menos eficaz, lo que les permite alcanzar la lámina propia e inducir respuestas inflamatorias más intensas. Otros genes descubiertos en los estudios de asociación de todo el genoma se relacionan también con el reconocimiento bacteriano y/o la regulación de las respuestas inmunitarias.

- Respuestas inmunitarias en la mucosa: en la EC los linfocitos T colaboradores se polarizan para producir citocinas T_H1 (v. capítulo 6); los linfocitos T_H17 pueden participar también, y los polimorfismos del receptor para IL-23 (que regula el desarrollo de las células T_H17) pueden ser protectores. Las citocinas proinflamatorias, como TNF, interferón γ (IFN- γ) e IL-13, junto con las moléculas inmunorreguladoras, como IL-10 y TGF- β , también contribuyen a la patogenia de la EII. Las mutaciones autosómicas recesivas de los genes de IL-10 o su receptor se relacionan con una EII de inicio precoz grave.
- *Defectos epiteliales*: la disfunción de la barrera, como los defectos en las uniones estrechas epiteliales, los genes transportadores y los polimorfismos en las proteínas de la matriz extracelular o las metaloproteinasas, se asocian a la EII.
- *Flora microbiana*: la composición de la flora digestiva y, en concreto, los gérmenes que habitan en la capa de moco intestinal pueden influir en la patogenia porque afectan a las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas; los antibióticos pueden resultar útiles en el tratamiento de la EII.

Enfermedad de Crohn (p. 798) (v. tabla 17-2)

Morfología (p. 799)

La EC afecta al intestino delgado de forma exclusiva en el 40% de los casos; al intestino delgado y el colon en el 30%; y al colon de forma aislada en el 30%; es raro que se afecten otras zonas del tubo digestivo.

- La morfología macroscópica incluye:
 - *Lesiones salteadas*: áreas de enfermedad separadas y bien delimitadas con serosa granular e inflamada y una grasa mesentérica adherida *serpiginosa*; la pared intestinal aparecer engrosada y de aspecto gomoso, con frecuentes estenosis.
 - Las úlceras *aftosas* mucosas excavadas acaban coalesciendo en úlceras serpiginosas, de orientación axial.
 - La conservación de la mucosa interpuesta puede determinar el *aspecto en empedrado* que se debe a que el tejido enfermo está deprimido en relación con la mucosa normal; son frecuentes las fisuras y los trayectos fistulosos.
- La morfología microscópica incluye:
 - Inflamación y ulceración mucosa con neutrófilos intraepiteliales y abscesos en las criptas.
 - Lesiones crónicas de la mucosa con aplanamiento de las vellosidades, atrofia, metaplasia pseudopilórica o de células de Paneth y distorsión arquitectural.
 - Inflamación transmural con agregados linfoides en la submucosa, la pared muscular y la grasa subserosa.
 - Granulomas no caseificantes presentes en todo el intestino, incluso en segmentos no afectados (pero que solo aparecen en el 35% de los pacientes).

Características clínicas (p. 800)

Los pacientes consultan por crisis intermitentes de diarrea, fiebre y dolor abdominal; los períodos asintomáticos pueden durar de semanas a meses.

- Según el segmento afectado, la EC extensa puede ser causa de malabsorción y malnutrición, pérdida de albúmina (enteropatía con pérdida de proteínas), anemia por deficiencia de hierro y/o deficiencia de vitamina B₁₂.
- Las estenosis fibrosas o las fistulas con vísceras adyacentes, piel abdominal o perianal, vejiga o vagina obligan típicamente a la extirpación quirúrgica; la enfermedad recidiva en la anastomosis y el 40% de los pacientes necesitan otra cirugía en la primera década.
- Las manifestaciones extraintestinales son poliartritis migratoria, sacroilitis, espondilitis anquilosante, eritema nudoso, uveítis, colangitis y amiloidosis.
- Aumenta el riesgo de adenocarcinoma de colon en pacientes con afectación del colon de larga evolución.
- Los anticuerpos anti-TNF son una potente opción terapéutica.

Colitis ulcerosa (p. 800)

Morfología (p. 800)

La CU es una enfermedad continuada sin lesiones *salteadas*, afecta al recto y se extiende de forma retrógrada hasta afectar todo el colon (pancolitis); el íleon distal puede mostrar cierto grado de inflamación (*ileítis retrógrada*).

- *Macroscópica*: la mucosa está enrojecida, granular y friable con *seudopólipos* inflamatorios y tendencia al sangrado fácil; puede haber ulceraciones extensas o una mucosa atrófica aplanada.
- *Microscópica*: la inflamación mucosa se parece a la de la EC, aunque se suele limitar a la mucosa; se identifican abscesos crípticos, ulceraciones, lesiones mucosas crónicas, distorsión de la arquitectura glandular y atrofia, pero *no* hay fisuras, úlceras aftosas ni granulomas.

Características clínicas (p. 800)

Los pacientes consultan por ataques intermitentes de diarrea sanguinolenta mucoide y dolor abdominal que pueden persistir de días a meses antes de desaparecer. Aunque la mitad de los pacientes tienen una clínica leve, la mayoría recaerán en el plazo de 10 años y hasta el 30% necesitarán una colectomía en los primeros 3 años para controlar los síntomas.

- Las *manifestaciones extraintestinales* son poliartritis migratoria, sacroilitis, espondilitis anquilosante, uveítis, colangitis y colangitis esclerosante primaria (hasta el 7,5% de los pacientes) y lesiones cutáneas.
- Aumenta el *riesgo de adenocarcinoma de colon* (v. más adelante).

Neoplasia asociada a colitis (p. 801)

Riesgo de tumores malignos en la EII:

- Aumenta de forma abrupta a los 8-10 años de debutar la enfermedad.
- Es mayor en la pancolitis que en la enfermedad exclusiva del lado izquierdo.
- Aumenta con la gravedad y duración de la inflamación activa.
- A los pacientes con enfermedad de larga evolución se les realiza un seguimiento con biopsias; la displasia se clasifica histológicamente como de bajo o alto grado y puede ser multifocal.

Otras causas de colitis crónica (p. 802)

Colitis de la derivación (p. 802)

La colitis de la derivación afecta al segmento distal ciego del colon creado cuando se deriva el contenido fecal a una ostomía mediante una cirugía. Están implicados la falta de ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes y los cambios en la flora del segmento. Se encuentra eritema de la mucosa con friabilidad e inflamación linfoplasmocítica, además de una hiperplasia folicular linfoide característica.

Colitis microscópica (p. 802)

Los pacientes (que suelen ser mujeres de mediana edad) consultan por diarrea acuosa crónica y dolor abdominal. La endoscopia no muestra alteraciones macroscópicas, motivo por el cual se llama *colitis microscópica*. Existen dos formas:

- La *colitis colágena* se caracteriza por un colágeno submucoso denso a modo de banda con inflamación mixta en la lámina propia.
- La *colitis linfocítica* se caracteriza por un prominente infiltrado intraepitelial de linfocitos sin colágeno en banda; se asocia a enfermedades autoinmunitarias y esprúe.

Enfermedad de injerto contra anfitrión (p. 803)

La EICA se produce tras el trasplante de células madre hematopoyéticas debido a que los linfocitos T del donante atacan los antígenos de las células epiteliales digestivas del receptor. Debuta típicamente con una diarrea acuosa, que puede ser hemorrágica en los casos más graves. En la mayor parte de los casos se afectan el intestino delgado y el colon. El hallazgo histológico más frecuente es la apoptosis epitelial, sobre todo de las células de las criptas.

Diverticulitis sigmoidea (p. 803)

Las *excrecencias pseudodiverticulares de colon* adquiridas (*diverticulosis*) son poco frecuentes en los pacientes menores de 30 años, pero se describen en el 50% de las personas occidentales mayores de 60 años.

Patogenia (p. 803)

La *debilidad focal de la pared intestinal* (en los lugares por donde entran los vasos sanguíneos) permiten la evaginación de la mucosa en los lugares donde existe *un aumento de la presión intraluminal* (p. ej., asociado al estreñimiento y cuando se producen contracciones peristálticas exageradas).

Morfología (p. 803)

Múltiples excrecencias a modo de matraz, de 0,5-1 cm de diámetro, son más frecuentes en el colon distal.

- Se producen en los puntos en que los vasos atraviesan la capa circular interna de la muscular propia en las tenias del colon.
- La pared del divertículo se reviste de mucosa y submucosa sin una cantidad importante de muscular propia, aunque la muscular entre los divertículos aparece hipertrófica.
- La obstrucción de los divertículos provoca inflamación y *diverticulitis* con lesiones tisulares y aumento de la presión; se pueden perforar.

Características clínicas (p. 804)

La enfermedad diverticular suele ser asintomática, aunque se puede asociar a dolores cólicos abdominales, molestias abdominales y estreñimiento. La diverticulitis puede ocasionar abscesos pericólicos, trayectos fistulosos y peritonitis. Aunque no se perfora, la diverticulitis puede ocasionar un engrosamiento fibrótico con estenosis.

Pólipos (p. 804)

Son masas que protruyen hacia la luz intestinal y que pueden ser pediculadas unculadas o sésiles y neoplásicas o no.

Pólipos hiperplásicos (p. 804)

Estos pólipos se deben a un menor recambio epitelial con retraso del desprendimiento; no tienen potencial maligno. Suelen medir menos de 5 mm y están constituidos por glándulas bien formadas maduras, aunque apiladas.

Pólipos inflamatorios (p. 805)

Se deben a ciclos repetidos de lesión y cicatrización; se reconoce una hiperplasia fibromuscular en la lámina propia, infiltrados inflamatorios mixtos y erosión y/o hiperplasia de la mucosa.

Pólipos hamartomatosos (p. 805)

Los *pólipos hamartomatosos* (crecimientos seudotumorales de los tejidos que se encuentran normalmente en un lugar) se deben reconocer porque en general se asocian a diversos síndromes genéticos o adquiridos (tabla 17-5).

- Los *pólipos juveniles* (p. 805) son malformaciones hamartomatosas focales de la mucosa del intestino delgado y el colon; la mayoría afectan a niños < 5 años y se localizan en el recto (v. tabla 17-5). En algunos casos se describen mutaciones de los genes *SMAD4* y *BMPRIA* implicados en la transmisión de señales por TGF- β . Los pólipos son típicamente solitarios, grandes (1-3 cm), redondeados y pediculados con glándulas que se han vuelto quísticas y con abundante lámina propia.
- El *síndrome de poliposis juvenil* es un trastorno autosómico dominante poco frecuente caracterizado por la presencia de hasta 100 pólipos hamartomatosos. Los pacientes pueden necesitar una colectomía para limitar el sangrado secundario a la ulceración del pólipo y se sabe que las malformaciones arteriovenosas pulmonares son una manifestación extraintestinal. También aumenta el riesgo de desarrollar tumores malignos intestinales; un 30-50% de los pacientes desarrollan un adenocarcinoma de colon antes de los 45 años.
- El *síndrome de Peutz-Jeghers* (p. 806) es un síndrome autosómico dominante poco frecuente (edad mediana de aparición son 11 años) asociado a *múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación mucocutánea*. En la mitad de los pacientes se describe una mutación heterocigótica con pérdida de función del gen *LKB1/STK11* que codifica una cinasa que regula la polarización y el crecimiento celular.

Los pólipos (en intestino delgado > en el colon y el estómago) son grandes, pediculados y lobulados con músculo liso que se ramifica de forma arborizante alrededor de abundantes glándulas normales; pueden ser el origen de una intususcepción. La hiperpigmentación corresponde a máculas alrededor de la boca, los ojos, la nariz, las narinas, la mucosa oral, las palmas y las regiones genital y perianal. Es importante reconocer este síndrome porque estos pacientes muestran un riesgo aumentado de diversos tumores malignos, como colon, páncreas, mama, pulmón, gónadas y útero.

Pólipos neoplásicos (p. 807)

Los adenomas de colon son pólipos benignos precursores de la mayor parte de los carcinomas colorrectales; se caracterizan por la existencia de displasia epitelial. La incidencia de adenomas se aproxima al 50% a los 50 años, pero se debe destacar que la mayor parte de ellos *no* progresan a tumores malignos. La mayor parte son clínicamente silentes, aunque los grandes pueden producir anemia por hemorragias ocultas o, en menos ocasiones, pérdidas de proteínas y potasio, que conducen a una hipopotasemia con hipoproteinemia.

El *riesgo de malignidad* se correlaciona con el tamaño (los pólipos > 4 cm tienen un riesgo de contener un carcinoma del 40%) y la gravedad de la displasia.

TABLA 17-5 Síndromes poliposos digestivos

Síndrome	Edad media de presentación (años)	Gen(es) mutado(s); vía	Lesiones digestivas	Manifestaciones extradigestivas importantes
Poliposis juvenil	< 5	<i>SMAD4, BMPR1A</i> ; vía de señalización TGF- β	Pólipos juveniles; riesgo de adenocarcinoma gástrico, de intestino delgado, colon y páncreas	Malformaciones arteriovenosas pulmonares; dedos en palillo de tambor
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	<i>STK11</i> ; vías asociadas a AMP cinasa	Pólipos arborizantes, intestino delgado > colon > estómago; adenocarcinoma de colon	Máculas cutáneas; aumento del riesgo de cáncer de colon, mama, pulmón, páncreas y tiroides
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley*	< 15	<i>PTEN</i> : vía de PI3K/AKT	Pólipos intestinales hamartomatosos/inflamatorios, lipomas, ganglioneuromas	Tumores cutáneos benignos, lesiones benignas y malignas de tiroides y mama; no hay aumento de cánceres digestivos
Síndrome de Cronkhite-Canada	> 50	No hereditario, causa desconocida	Pólipos hamartomatosos de estómago, intestino delgado y colon; anomalías en la mucosa no polipoidea	Atrofia ungueal, pérdida del pelo, pigmentación cutánea anómala, caquexia y anemia. Mortal hasta en el 50% de los casos
Esclerosis tuberosa		<i>TSC1</i> (hamartina), <i>TSC2</i> (tuberina); vía mTOR	Pólipos hamartomatosos	Retraso mental, epilepsia, angiofibroma facial, tubérculos corticales (SNC), angiomiolipoma renal
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clásica	10-15	<i>APC</i>	Adenomas múltiples	Hipertrofia congénita del EPR
PAF atenuada	40-50	<i>APC</i>	Adenomas múltiples	
Síndrome de Gardner	10-15	<i>APC</i>	Adenomas múltiples	Osteomas, tumores de glándula tiroides y desmoides, quistes cutáneos
Síndrome de Turcot	10-15	<i>APC</i>	Adenomas múltiples	Meduloblastoma, glioblastoma
Poliposis asociada a <i>MYH</i>	30-50	<i>MYH</i>	Adenomas múltiples	

*También llamados síndromes de hamartoma-tumor PTEN.

EPR, epitelio pigmentado de la retina; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos.

Morfología (p. 808)

El tamaño de los adenomas varía entre 0,3 y 10 cm y pueden ser pediculados o sésiles. Los cambios displásicos son hiperplasia, hiper cromasia nuclear y pérdida de la polaridad. Los adenomas se clasifican en función de su arquitectura (*tubulares*, *tubulovelloso*s y *velloso*s), aunque esta clasificación tiene poca importancia clínica.

- En los *adenomas serrados sésiles* toda la longitud de la glándula muestra arquitectura serrada; a pesar de que se pueden malignizar, *no* presentan los típicos cambios displásicos presentes en otros adenomas.
- El *carcinoma intramucoso* se produce cuando las células displásicas infiltran la lámina propia o la muscular de la mucosa. Estos pólipos tendrán escaso potencial metastásico, dado que la mucosa del colon no contiene vasos linfáticos.
- Los pólipos con un *adenocarcinoma infiltrante* son malignos y pueden metastatizar porque han superado la submucosa y pueden acceder a los linfáticos.

Varios síndromes caracterizados por pólipos en el colon con aumento de la incidencia de cáncer de colon pueden aumentar nuestro conocimiento sobre la patogenia de los cánceres de colon esporádicos (tabla 17-6).

Poliposis adenomatosa (p. 809)

La PAF es un trastorno autosómico dominante producido por mutaciones en el gen de la *poliposis adenomatosa del colon (APC)*; el 75% de los casos son hereditarios y el resto representan mutaciones *de novo*. Los pacientes desarrollan durante la adolescencia más de 100 pólipos adenomatosos de colon y, si no se tratan, el 100% de ellos habrán desarrollado un carcinoma colorrectal antes de los 30 años. Aunque la colectomía profiláctica elimina el riesgo de sufrir un cáncer de colon, estos pacientes desarrollan también adenomas a nivel gástrico y de la ampolla de Vater. Las variantes de la PAF son:

- El *síndrome de Gardner* cursa con osteomas múltiples (mandíbula, cráneo, huesos largos), quistes escamosos, fibromatosis (tumores desmoides), alteraciones de la dentición (impactación dentaria) y aumento de la incidencia de tumores malignos de duodeno y tiroides.
- El *síndrome de Turcot* es menos frecuente y, además de adenomas, los pacientes presentan meduloblastomas.

Algunos pacientes con PAF sin pérdida de *APC* presentan mutaciones del gen de reparación de las roturas de bases *MUTYH*. Además, algunas mutaciones de *APC* y *MUTYH* originan las formas atenuadas de la PAF, caracterizadas por el desarrollo tardío de los pólipos y la aparición del carcinoma de colon después de los 50 años.

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo (p. 810)

Denominado también *síndrome de Lynch*, el *cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP)* se debe a mutaciones en los genes que codifican las proteínas responsables de la detección, escisión y reparación de los errores de replicación del ADN (v. capítulo 7); es responsable del 2-4% de los cánceres de colon. En la mayor parte de los casos están implicados los genes de reparación de errores *MSH2* y *MLH1*; los pacientes heredan una copia defectuosa y, cuando se produce la pérdida de la segunda por mutación o silenciamiento epigenético, se acumulan mutaciones a una velocidad hasta 1.000 veces la normal, sobre todo en las regiones de repetición de microsatélites, lo que condiciona una *inestabilidad de microsatélites*.

Adenocarcinoma (p. 810)

El adenocarcinoma de colon es el tumor maligno digestivo más frecuente y produce el 15% de todas las muertes secundarias a cáncer en EE. UU.; es una importante causa de morbilidad a escala mundial, con 1,2 millones de casos nuevos y 600.000 muertes cada año.

TABLA 17-6 Patrones habituales de las neoplasias colorrectales esporádica y familiar

Etiología	Defecte molecular	Gen(es) diana	Transmisión	Localización predominante	Histología
PAF	Vía APC/WNT	<i>APC</i>	Autosómica dominante	Ninguna	Tubular, vellosa; adenocarcinoma típico
Poliposis asociada a <i>MYH</i>	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	<i>MYH</i>	Autosómica recesiva	Ninguna	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer colorrectal hereditario no poliposo	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	<i>MSH2, MLH1</i>	Autosómica dominante	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (70-80%)	Vía APC/Wnt	<i>APC</i>	Ninguna	Lado izquierdo	Tubular, vellosa; adenocarcinoma típico
Cáncer de colon esporádico (10-15%)	Reparación de errores de emparejamiento del ADN	<i>MSH2, MLH1</i>	Ninguna	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (5-10%)	Hipermetilación	<i>MLH1, BRAF</i>	Ninguna	Lado izquierdo	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso

Epidemiología (p. 810)

Los factores dietéticos condicionan el riesgo; se encuentran mayores tasas de cáncer colorrectal en los pacientes que no consumen fibra vegetal y que toman demasiados hidratos de carbono refinados y grasas. Estos factores pueden influir sobre la composición de la flora digestiva y también en la síntesis de productos carcinógenos intermedios que quedan en contacto prolongado con la mucosa intestinal por el menor volumen de las heces. La capacidad maligna también depende de la disminución de los antioxidantes (p. ej., vitaminas A, C y E). Los AINE también tienen un efecto protector, posiblemente relacionado con la inhibición de la formación de prostaglandina E₂ que estimula la proliferación epitelial.

Patogenia (p. 811)

Múltiples acontecimientos genéticos y epigenéticos contribuyen a la carcinogénesis colorrectal en la secuencia ahora considerada «clásica» de adenoma-carcinoma y que explica un 80% de los casos esporádicos (fig. 17-6). Ningún acontecimiento o secuencia de ellos es fundamental de forma aislada, pero parece que funciona un mecanismo genético de múltiples golpes.

- La vía *APC/β-catenina* asociada a *Wnt* y la secuencia clásica adenoma-carcinoma. *APC* es un regulador negativo fundamental para la *β-catenina*; la proteína *APC* normalmente se une a la *β-catenina* e induce su degradación. Cuando se pierde *APC*, se acumula la *β-catenina*, que se transloca al núcleo, donde activa un casete de genes que estimulan la proliferación.
- En los pacientes con una deficiencia en la reparación de errores en el ADN se acumulan mutaciones en las secuencias repetidas de microsatélites, situación que se denomina inestabilidad de los microsatélites (IMS). Algunas secuencias de microsatélites se localizan en las regiones codificantes o promotoras de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como las que codifican el receptor de TGF- β de tipo II y la proteína proapoptósica *BAX* (fig. 17-7). Dado que TGF- β inhibe la proliferación de las células epiteliales del colon, la mutación del receptor de tipo II de TGF- β puede contribuir a un crecimiento celular incontrolado, mientras que la pérdida de *BAX* puede fomentar la supervivencia de los clones con alteraciones genéticas.
- Un subgrupo de cánceres de colon con inestabilidad de microsatélites sin mutaciones en las enzimas de reparación de errores del ADN tienen hipermetilación de islotes CpG. En estos tumores existe una hipermetilación típica de la región promotora de *MLH1*, lo que reduce la expresión de *MLH1* y su función reparativa. En estos cánceres son frecuentes las mutaciones activadoras del oncogén *BRAF*. Por tanto, la firma característica de esta vía de la carcinogénesis es la combinación de inestabilidad de microsatélites, mutaciones activadoras de *BRAF* y metilación de dianas específicas, como *MLH1*.
- Las mutaciones tardías en *KRAS* y *p53* inducen el crecimiento y evitan la apoptosis.
- Las mutaciones de *SMAD* reducen la transmisión de señales mediante TGF- β y de este modo estimulan la progresión del ciclo celular.
- La reactivación de la *telomerasa* impide el envejecimiento celular.

Morfología (p. 813)

Los tumores se distribuyen de forma aproximadamente similar por todo el colon.

- *Macroscópica*: las masas polipoideas exofíticas son típicas del ciego y el colon derecho, mientras que las masas anulares con obstrucción en «servilletero» son propias del colon distal. En ambas formas se produce una penetración de la pared intestinal a lo largo de muchos años.
- *Microscópica*: los tumores están constituidos típicamente por células cilíndricas altas, que recuerdan al epitelio neoplásico adenomatoso, pero

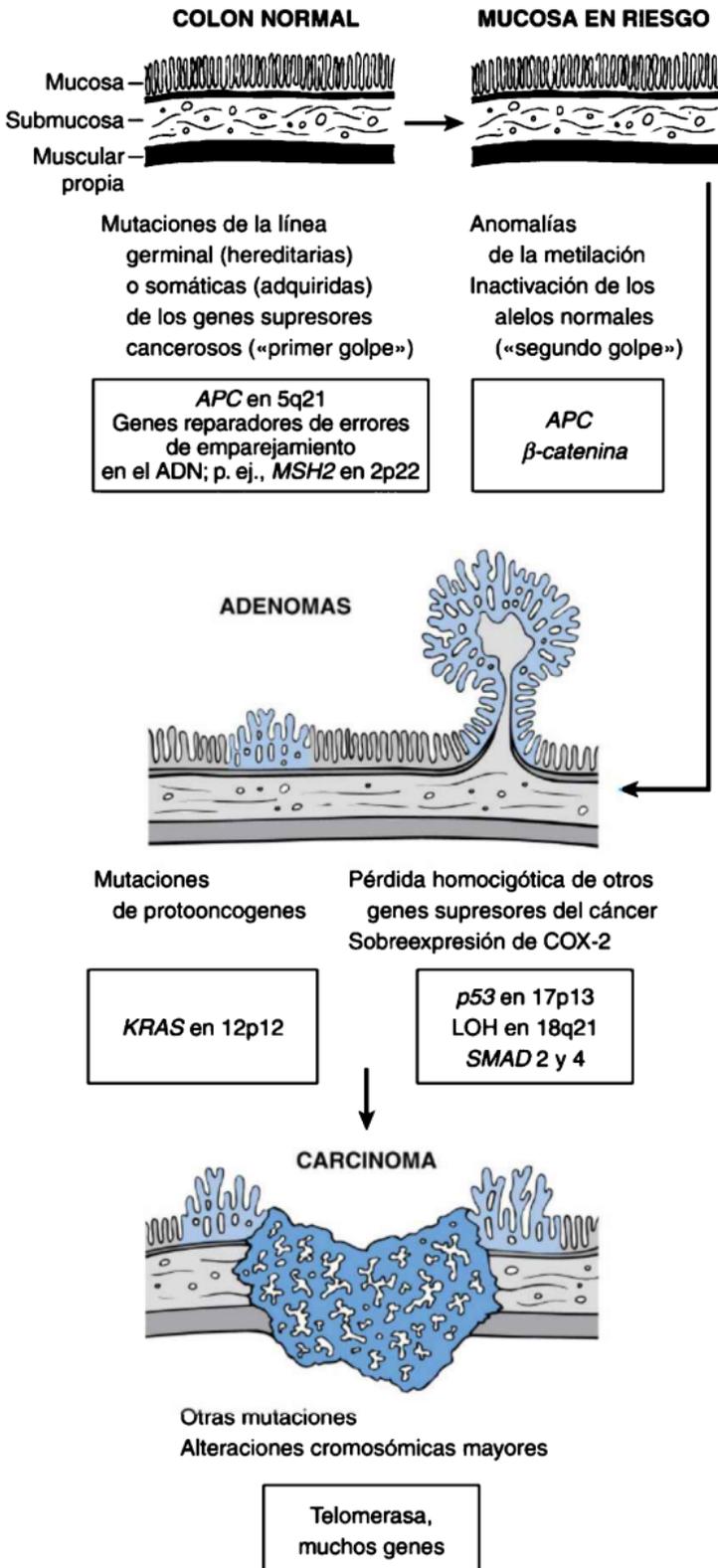


Figura 17-6 Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma. La pérdida de una copia normal del gen supresor tumoral *APC* se produce inicialmente. Los sujetos nacen con un alelo mutante, lo que les hace muy propensos a desarrollar cáncer de colon. De forma alternativa, la inactivación del gen *APC* puede producirse en momentos posteriores de la vida. Este es el «primer golpe» de acuerdo a la hipótesis de Knudson (v. capítulo 7). La pérdida de la segunda copia intacta de *APC* se produce a continuación («segundo golpe»). Otros cambios, incluidas las mutaciones de *KRAS*, las pérdidas en 18q21, que afectan a *SMAD2* y *SMAD4*, y la inactivación del gen supresor tumoral *TP53*, provocan la aparición del carcinoma, en el que se producen nuevas mutaciones. Aunque parece haber una secuencia temporal de cambios, lo más importante es la acumulación de las mutaciones, y no su aparición en un orden específico.

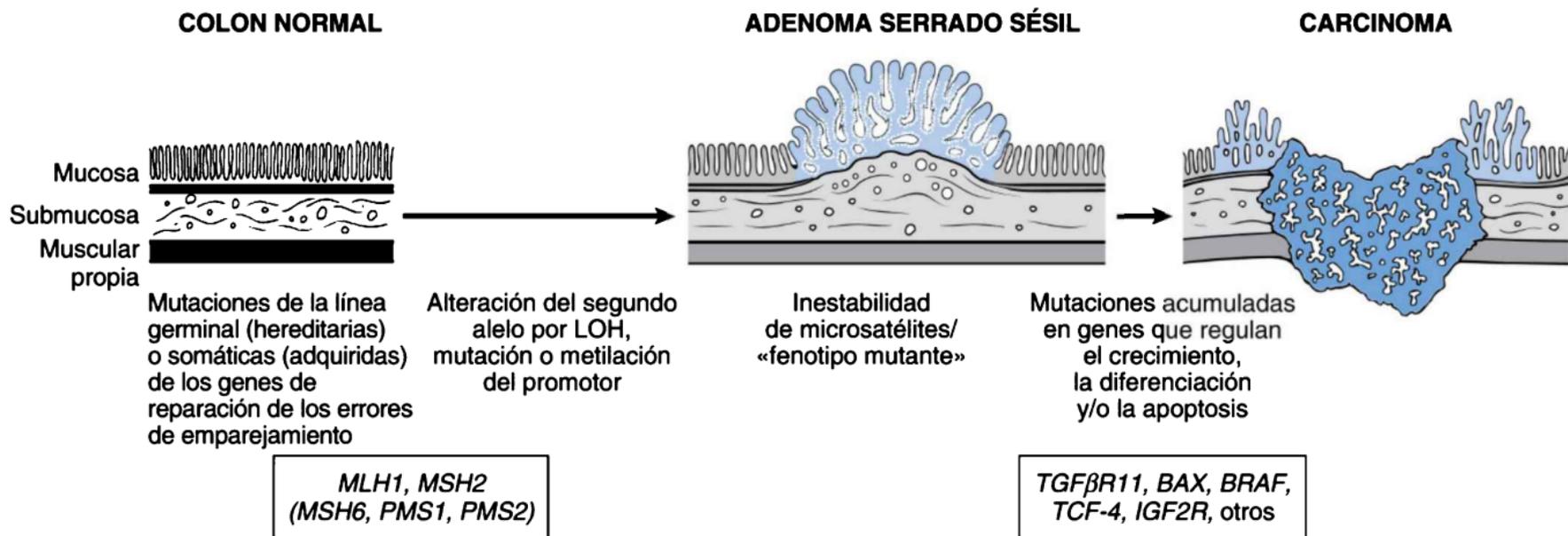


Figura 17-7 Cambios morfológicos y moleculares en la vía de reparación de los errores de emparejamiento en la carcinogénesis de colon. Los defectos de los genes de reparación de los errores de emparejamiento dan lugar a la IMS y permiten la acumulación de mutaciones en muchos genes. Si esas mutaciones afectan a los genes implicados en la supervivencia y en la proliferación celular, se puede desarrollar el cáncer. *LOH*, pérdida de heterocigosidad.

que infiltran la submucosa, la muscular propia o más allá; la minoría producen abundante mucina extracelular.

- Los carcinomas pueden ser tumores sólidos poco diferenciados que no forman glándulas. Es menos frecuente encontrar focos de diferenciación neuroendocrina, células en anillo de sello o diferenciación escamosa.
- Los tumores infiltrantes inducen una intensa *respuesta desmoplásica* de forma significativa.

Características clínicas (p. 813)

El carcinoma colorrectal se desarrolla de forma insidiosa y puede no detectarse durante mucho tiempo. Se puede acompañar de debilidad, fatiga, anemia ferropénica, molestias abdominales, obstrucción intestinal progresiva y aumento de tamaño hepático (metástasis). *El pronóstico depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico*; la supervivencia a los 5 años guarda relación con la profundidad de la infiltración tumoral y la afectación ganglionar y varía desde casi el 100% en lesiones limitadas a la mucosa hasta el 40% en los tumores muy infiltrantes; de forma significativa, las metástasis a distancia reducen la supervivencia a los 5 años de forma significativa. En EE. UU., la supervivencia total a 5 años es del 65%. Actualmente, solo la cirugía puede conseguir la curación.

Hemorroides (p. 815)

Las hemorroides son dilataciones varicosas de los plexos venosos submucosos anal y perianal; afectan al 5% de los adultos. Las hemorroides guardan relación causal con el estreñimiento (esfuerzos para la defecación), la estasis venosa durante el embarazo y la cirrosis (hipertensión portal). Las *hemorroides externas* se asocian a ectasia del plexo hemorroidal inferior por debajo de la línea anorrectal; las *hemorroides internas* se deben a ectasia del plexo hemorroidal superior por encima de la línea anorrectal. Puede producirse una trombosis secundaria (con recanalización), estrangulamiento o ulceración con formación de fisuras.

Apendicitis aguda (p. 816)

La apendicitis aguda es el trastorno abdominal agudo quirúrgico más frecuente; el riesgo a lo largo de la vida es del 7%.

Patogenia (p. 816)

Aproximadamente el 50-80% de los casos de apendicitis se asocian a la obstrucción de la luz apendicular por un fecalito, tumor o gusanos (*Enterobius vermicularis*), lo que se traduce en un aumento de la presión intraluminal. Este cuadro se asocia a isquemia, que se agrava por el edema y el exudado, e invasión bacteriana.

Morfología (p. 816)

- La *apendicitis aguda precoz* muestra escaso exudado de neutrófilos en la zona apendicular con congestión subserosa y migración perivasculares de los neutrófilos; la serosa está enrojecida, mate y granular.
- La *apendicitis aguda evolucionada (apendicitis aguda supurada)* cursa con un infiltrado de neutrófilos más grave con exudado fibrinopurulento seroso, formación de abscesos luminales, ulceración y necrosis supurativa. Puede evolucionar a una *apendicitis aguda gangrenosa*, tras la cual se produce una perforación.

Características clínicas (p. 816)

La apendicitis aguda puede producirse a cualquier edad, pero afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es clásica la presencia

de un dolor periumbilical que se desplaza hacia el cuadrante inferior derecho, acompañado de náuseas o vómitos, hipersensibilidad abdominal, febrícula y leucocitosis. Otros cuadros que recuerdan a la apendicitis son la enterocolitis, la linfadenitis mesentérica, las infecciones sistémicas víricas, la salpingitis aguda, el embarazo ectópico, el dolor a mitad del ciclo menstrual (*mittelschmerz*) y la diverticulitis de Meckel. Las complicaciones son pieloflebitis, trombosis de la vena porta, abscesos hepáticos y bacteriemia.

Tumores del apéndice (p. 816)

- El *carcinoide* es el tumor más frecuente del apéndice (v. comentario anterior).
- *Mucocele* alude a una dilatación de la luz apendicular por secreciones mucinosas; se puede deber a una obstrucción inocua por moco denso, a un adenoma secretor de mucina o un adenocarcinoma.
- El *cistoadenocarcinoma mucinoso* no se puede distinguir del cistoadenoma excepto porque las *células neoplásicas infiltran la pared apendicular y determinan implantes peritoneales*. El peritoneo se distiende por células de adenocarcinoma anaplásicas, que producen un moco semisólido, en el cuadro llamado *seudomixoma peritoneal*; este trastorno resulta mortal.

CAVIDAD PERITONEAL (p. 817)

Enfermedad inflamatoria (p. 817)

La *peritonitis* se debe a una infección bacteriana o irritación química, esta última en posible relación con:

- Fuga de bilis o enzimas pancreáticas (peritonitis estéril).
- Perforación del sistema biliar o las vísceras abdominales, complicadas en general por una sobreinfección bacteriana.
- Pancreatitis aguda hemorrágica; la lesión de la pared intestinal puede producir una peritonitis bacteriana secundaria.
- Cuerpos extraños, que inducen granulomas y cicatrices.
- Endometriosis (implantes endometriales ectópicos) o quistes dermoides rotos.
- Quistes dermoides rotos que liberan queratina e inducen una intensa reacción granulomatosa.
- Perforación de vísceras abdominales.

Infección peritoneal (p. 817)

La peritonitis bacteriana se produce cuando las bacterias del tubo digestivo se liberan hacia la cavidad abdominal, en general tras la perforación intestinal (secundaria a apendicitis, úlcera péptica, colecistitis, diverticulitis e isquemia intestinal); otras posibles fuentes de bacterias son la salpingitis aguda, los traumatismos abdominales o la diálisis peritoneal.

La *peritonitis bacteriana espontánea* se desarrolla sin una fuente evidente de contaminación; se asocia a ascitis (p. ej., síndrome nefrótico o cirrosis).

Morfología (p. 817)

Las membranas peritoneales son grisáceas y mate, tras lo cual se produce exudación y supuración franca; pueden desarrollarse abscesos localizados, aunque la inflamación suele ser superficial.

Retroperitonitis esclerosante (p. 817)

Denominada también *enfermedad de Ormond*, este trastorno se caracteriza por una fibrosis densa de los tejidos retroperitoneales; posiblemente se trate de un proceso inflamatorio primario.

Tumores (p. 817)

Los tumores pueden ser primarios o secundarios; virtualmente todos son malignos.

- Los tumores *primarios* son poco frecuentes; entre ellos están el *mesotelioma* (parecido a los pleurales o pericárdicos) y el *tumor desmoplásico de células redondas pequeñas*. Este último presenta una translocación característica t(11;22) que da lugar a la fusión de genes asociados al sarcoma de Ewing y al tumor de Wilms (*EWS-WT1*); morfológicamente, este tumor se parece al sarcoma de Ewing.
- Los tumores *secundarios* son frecuentes y se pueden originar en cualquier tumor maligno; las más frecuentes son adenocarcinomas de ovario y páncreas.

Hígado y vesícula biliar

EL HÍGADO Y LOS CONDUCTOS BILIARES (p. 821)

Características generales de las hepatopatías (p. 822)

Aunque el hígado resulta vulnerable a una serie de agresiones, las enfermedades primarias más frecuentes en EE.UU. son las hepatitis víricas, la hepatopatía producida por el alcohol, la esteatosis hepática no alcohólica (ENA) y el carcinoma hepatocelular (CHC). El hígado también se afecta de forma secundaria por trastornos frecuentes, como la insuficiencia cardíaca congestiva y el cáncer metastásico. Aunque las lesiones pueden evidenciarse en las pruebas analíticas (tabla 18-1), es típico que la enorme reserva funcional hepática enmascare la repercusión clínica de las lesiones precoces. La mayor parte de las hepatopatías son insidiosas con aparición de síntomas de descompensación en semanas a años; a pesar de todo, las alteraciones del flujo biliar o la progresión de la enfermedad pueden resultar un riesgo para la vida.

TABLA 18-1 Valoración analítica de las hepatopatías

Tipo de prueba	Determinación sérica*
Integridad del hepatocito	Enzimas del citosol del hepatocito [†] <i>Aspartato aminotransferasa (GOT) sérica</i> <i>Alanina aminotransferasa (GPT) sérica</i> Lactato deshidrogenasa (LDH) sérica
Función excretora biliar	Sustancias que se secretan normalmente en la bilis [‡] <i>Bilirrubina sérica</i> <i>Total: no conjugada y conjugada</i> <i>Directa: solo conjugada</i> <i>Delta: unida de forma covalente a la albúmina</i> Bilirrubina en orina Ácidos biliares séricos Enzimas de la membrana plasmática (por lesión del canalículo biliar) [†] <i>Fosfatasa alcalina sérica</i> GGT sérica 5'-nucleotidasa sérica
Función del hepatocito	Proteínas secretadas hacia la sangre <i>Albúmina sérica</i> [‡] <i>Tiempo de protrombina</i> [‡] (factores V, VII y X, protrombina, fibrinógeno) Metabolismo del hepatocito Amoníaco sérico [†] Prueba de aminopirina en el aliento (desmetilación hepática) [‡] Eliminación de galactosa (inyección intravenosa) [‡]

*Las pruebas más frecuentes se escriben en cursiva.

[†]El aumento indica hepatopatía.

[‡]La disminución indica hepatopatía.

Mecanismos de lesión y reparación (p. 822)

Respuestas de los hepatocitos y parenquimatosas (p. 822)

Los cambios degenerativos reversibles incluyen la acumulación de grasa (*esteatosis*) y la síntesis de bilirrubina (*colestasis*). Cuando la lesión no es reversible, los hepatocitos mueren por necrosis o apoptosis:

- La *necrosis de los hepatocitos* es la principal forma de muerte en las lesiones isquémicas-hipóxicas y en las respuestas al estrés oxidativo; una regulación osmótica defectuosa condiciona la tumefacción de las células con su posterior rotura, que también se caracteriza por la acumulación local de macrófagos.
- La *apoptosis de hepatocitos* es típica de la muerte celular asociada a la hepatitis aguda y crónica, y se caracteriza por retracción de los hepatocitos, condensación de la cromatina nuclear (*picnosis*), fragmentación (*cariorrexis*) y fragmentación celular en *cuerpos apoptóticos* acidófilos (v. capítulo 2).

Incluso en las enfermedades en las que los hepatocitos son las principales dianas del ataque (p. ej., hepatitis), los daños vasculares (por inflamación o trombosis) condicionan la aparición de zonas confluentes de necrosis parenquimatosa. La consiguiente cirrosis es una forma frecuente de hepatopatía.

La regeneración de los hepatocitos se produce principalmente por la proliferación de los hepatocitos adyacentes a los que han muerto; *la recuperación por células madre no es una parte significativa de la reparación parenquimatosa*. En las hepatopatías graves, se puede activar el conducto de Hering, que es el principal nicho de células madre intrahepáticas, pero no está claro en qué medida contribuyen estas células a la cicatrización. En la enfermedad crónica los hepatocitos pueden alcanzar la senescencia replicativa, en cuyo momento la activación de las células madre condiciona la formación de *reacciones ductulillares*, que pueden contribuir de forma significativa a la recuperación del parénquima.

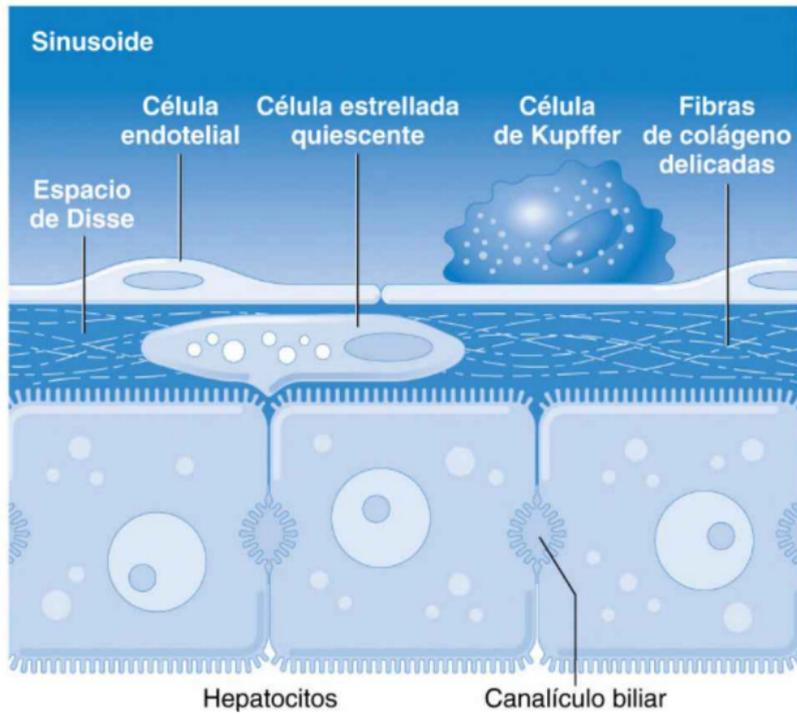
Formación y regresión de las cicatrices (p. 823)

La *célula estrellada* hepática, una célula que almacena lípidos (vitamina A), es responsable del depósito de cicatrices hepáticas. Las células estrelladas se pueden activar por: 1) citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), las linfotoxinas y la interleucina 1 β (IL-1 β), y por los productos de peroxidación lipídica; 2) producción de citocinas y quimioquinas por las células de Kupffer, las células endoteliales, los hepatocitos y las células epiteliales del conducto biliar; 3) en respuesta a la alteración de la matriz extracelular (MEC), y 4) estimulación directa de las células estrelladas por toxinas. Esta activación condiciona que las células estrelladas se conviertan en miofibroblastos muy fibrógenos y contráctiles; la fibrogenia posterior viene controlada por las citocinas liberadas por las células de Kupffer y los linfocitos (p. ej., el factor de crecimiento transformante β [TGF- β]) y la contracción de las células estrelladas se estimula por la endotelina 1 (ET-1) (fig. 18-1). Los fibroblastos portales también contribuyen a la formación de cicatrices, con reacciones ductulillares que permiten la activación y el reclutamiento de estas células fibrógenas.

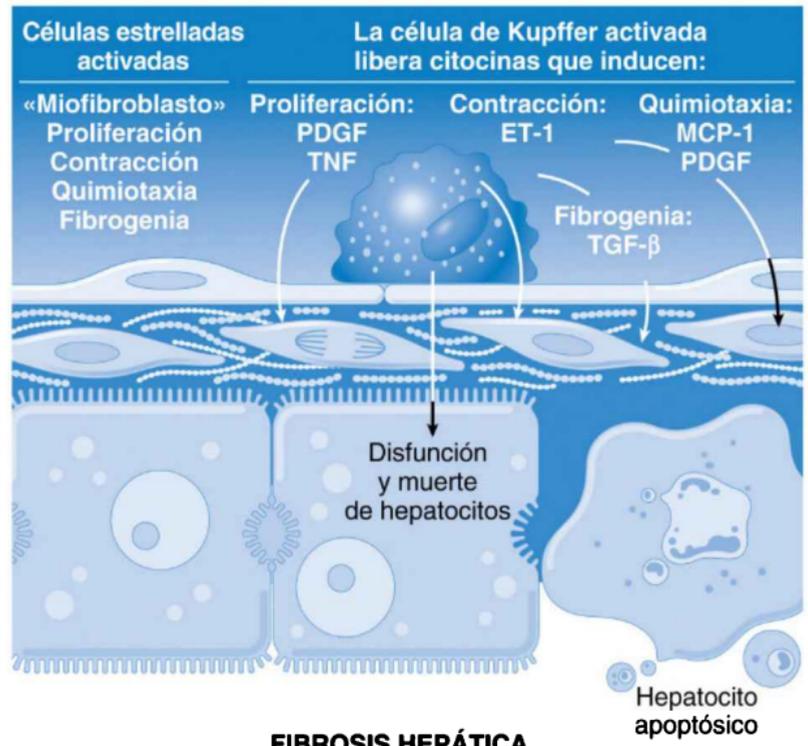
Si se interrumpe el daño crónico que conduce a la formación de una cicatriz (p. ej., la eliminación de la infección por el virus de la hepatitis, el abandono del consumo de alcohol), cesará la activación de las células estrelladas y la fibrosis se podrá fragmentar por las metaloproteinasas elaboradas por los hepatocitos. De este modo se podrá revertir la formación de la cicatriz.

Inflamación e inmunidad (p. 825)

Los sistemas inmunitarios adaptativo e innato están implicados en las lesiones y la reparación hepática. Los receptores de tipo señuelo detectan las moléculas derivadas de los invasores extraños, como bacterias o virus. Estos procesos condicionan la elaboración de citocinas proinflamatorias. La inmunidad adaptativa juega un papel crítico en la hepatitis vírica, principalmente mediante la destrucción de los hepatocitos infectados.



HÍGADO NORMAL



FIBROSIS HEPÁTICA

Figura 18-1 Activación de las células estrelladas y fibrosis hepática. La activación de las células de Kupffer produce la secreción de múltiples citocinas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el TNF activan las células estrelladas, y la contracción de las células estrelladas activadas se estimula por ET-1. La fibrosis se estimula por TGF-β. La quimiotaxia de las células estrelladas activadas en las áreas de lesión se estimula por PDGF y la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1). Véanse detalles en el texto.

Insuficiencia hepática (p. 825)

La *insuficiencia hepática* aparece cuando se pierde más del 80-90% de la función hepática; si no se realiza un trasplante hepático, la mortalidad alcanza el 80%. Aunque en ocasiones se debe a una destrucción aguda masiva (*insuficiencia hepática fulminante*), con más frecuencia es consecuencia de ondas sucesivas de lesiones o un daño crónico progresivo. Los pacientes con una función hepática marginal pueden entrar en una insuficiencia franca cuando la enfermedad intercurrente aumenta la demanda de función hepática.

Insuficiencia hepática aguda (p. 825)

La insuficiencia hepática aguda se define como una hepatopatía asociada a encefalopatía durante los 6 meses siguientes al diagnóstico inicial; se habla de insuficiencia hepática fulminante cuando la encefalopatía aparece a las 2 semanas de debutar la ictericia. La mayor parte de los casos de insuficiencia hepática aguda se deben a una necrosis hepática masiva, que se puede atribuir a fármacos o toxinas y que a menudo se asocia a una destrucción de mecanismo inmunitario de los hepatocitos; la sobredosis de paracetamol representa casi la mitad de los casos en EE.UU., mientras que en Asia predominan las hepatitis B y E. Una regla nemotécnica útil es:

- A: Acetaminofén (paracetamol), hepatitis A, hepatitis autoinmunitaria (HAI).
- B: Hepatitis B.
- C: Hepatitis C, criptogénica.
- D: Drogas o toxinas, hepatitis D.
- E: Hepatitis E, causas esotéricas (enfermedad de Wilson, enfermedad de Budd-Chiari).
- F: Cambio graso de tipo microvesicular (hígado graso del embarazo, valproato, tetraciclina, síndrome de Reye).

Evolución clínica (p. 826)

Las manifestaciones de la insuficiencia hepática, que reflejan la pérdida de la función normal de los hepatocitos, son idénticas independientemente de la etiología: náuseas, vómitos e ictericia, que progresan a una encefalopatía y coagulopatía (por una síntesis inadecuada de los factores de la coagulación). Inicialmente, el hígado se hincha por edema e inflamación y las transaminasas hepáticas aumentan, lo que refleja destrucción de los hepatocitos. Al progresar la destrucción, el hígado se reduce de tamaño de forma espectacular y las concentraciones de transaminasas disminuyen porque persisten pocos hepatocitos viables.

- La hipertensión portal puede producir ascitis, que se agrava por la menor síntesis de albúmina.
- La *encefalopatía hepática*, un trastorno del sistema nervioso central (SNC) y de la transmisión neuromuscular con riesgo vital, se debe a una comunicación portosistémica y la pérdida de función hepatocelular. El consiguiente exceso de amoníaco en la sangre altera la función neuronal y ocasiona edema cerebral, con trastornos de la conciencia (confusión a coma), rigidez de miembros, hiperreflexia y asterixis.
- *Síndrome hepatorenal*, que produce insuficiencia renal; la etiología es una reducción de la presión de perfusión renal, seguida de vasoconstricción renal con retención de sodio y alteraciones en la excreción de agua libre.
- La insuficiencia hepática incontrolada produce la insuficiencia multiorgánica y la muerte.

Insuficiencia hepática crónica y cirrosis (p. 827)

La insuficiencia hepática crónica, que con frecuencia (aunque no siempre) se asocia a cirrosis, es la duodécima causa de muerte en EE. UU. Las causas más frecuentes a nivel mundial son el alcoholismo, la hepatitis vírica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), mientras que la enfermedad biliar y la hemocromatosis son menos frecuentes. En un 20% de los casos no es posible identificar una causa (*cirrosis criptogénica*). Las tres características morfológicas de la cirrosis son:

- *Fibrosis en puentes* que unen los espacios portales entre ellos y con las venas centrales.
- *Nódulos parenquimatosos* que se deben a la regeneración de los hepatocitos cuando se rodean por la fibrosis.
- Alteración de la arquitectura parenquimatosa hepática.

Características clínicas (p. 828)

La cirrosis puede ser clínicamente silente hasta fases avanzadas (40% de los pacientes); al final debuta con anorexia, pérdida de peso, debilidad y debilitamiento. La hiperestrogenemia, debida a una alteración del metabolismo de los estrógenos, puede manifestarse como eritema palmar, angiomas en araña, hipogonadismo y ginecomastia. La insuficiencia hepática franca puede precipitarse por infecciones intercurrentes o hemorragia digestiva. La muerte se puede deber a las siguientes:

- Insuficiencia hepática progresiva con encefalopatía y coagulopatía.
- Complicaciones de la hipertensión portal, como sangrado por varices (v. más adelante).
- Infecciones bacterianas debidas a lesiones de la mucosa intestinal y disfunción de las células de Kupffer.
- CHC (v. comentario posterior).

Hipertensión portal (p. 828)

La hipertensión portal es consecuencia de una combinación de aumento del flujo hacia la circulación portal y/o el incremento de la resistencia al flujo de sangre portal; las causas son las siguientes (tabla 18-2):

- *Prehepática*: trombosis, estenosis de la vena porta, aumento de la circulación arterial esplácnica o esplenomegalia masiva con aumento del flujo de la vena esplécnica.
- *Intrahepática*: cirrosis (la más frecuente), esquistosomiasis, esteatosis masiva, enfermedad granulomatosa o hiperplasia nodular regenerativa.
- *Posthepática*: insuficiencia cardíaca derecha, pericarditis constrictiva u obstrucción de la vena hepática.

Las principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal son las siguientes (fig. 18-2):

- *Ascitis* (p. 829), una colección de un exceso de líquido seroso en la cavidad peritoneal. Aunque suele ser consecuencia de la cirrosis, la patogenia implica lo siguiente:

TABLA 18-2 Localización y causas de la hipertensión portal

Causas prehepáticas

Trombosis obstructiva de la vena porta

Alteraciones estructurales, como la estenosis de la vena porta antes de su ramificación en el hígado

Causas intrahepáticas

Cirrosis de cualquier causa

Hiperplasia nodular regenerativa

Cirrosis biliar primaria (incluso en ausencia de cirrosis)

Esquistosomiasis

Esteatosis masiva

Enfermedad granulomatosa fibrosante difusa (p. ej., sarcoidosis)

Tumores malignos infiltrantes, primarios o metastásicos

Tumores malignos focales con infiltración de la vena porta (sobre todo CHC)

Amiloidosis

Causas posthepáticas

Insuficiencia cardíaca derecha grave

Pericarditis constrictiva

Obstrucción al tracto de salida de la vena hepática

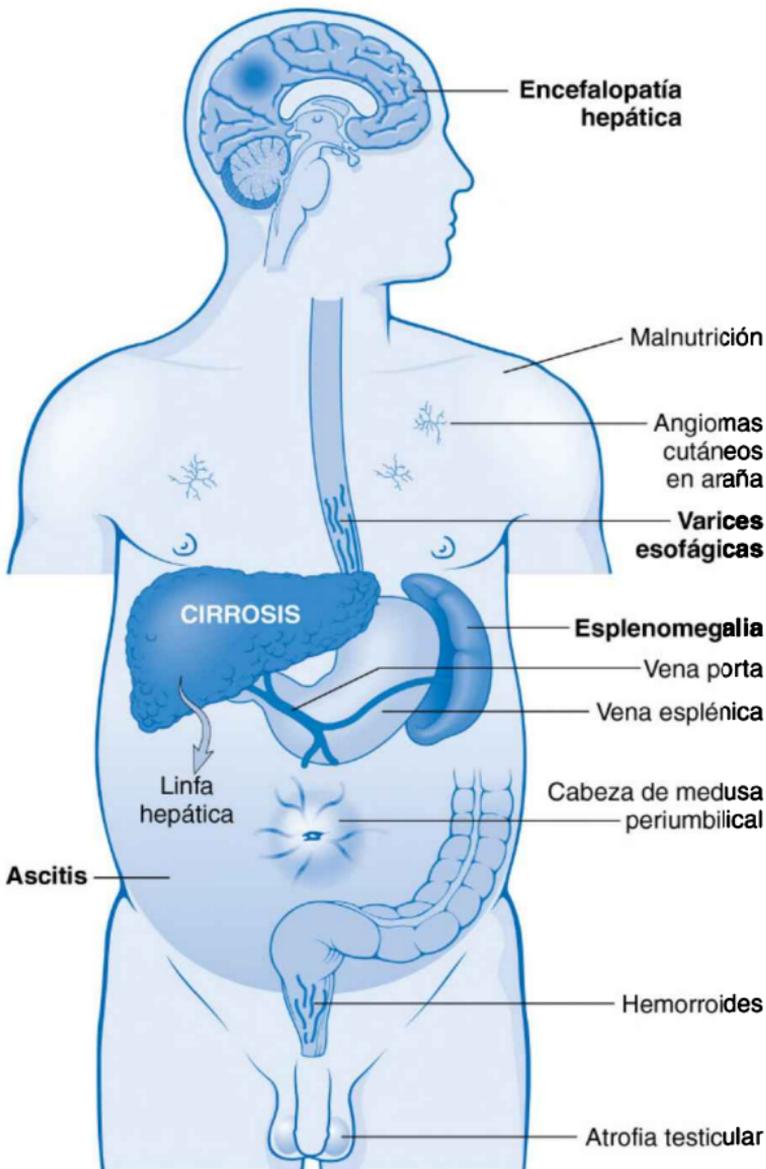


Figura 18-2 Principales consecuencias clínicas de la hipertensión portal en presencia de cirrosis, en el caso de los hombres. En las mujeres es frecuente encontrar oligomenorrea, amenorrea y esterilidad como consecuencia del hipogonadismo. Los hallazgos con importancia clínica se resaltan en negrita.

- **Hipertensión sinusoidal hepática** (agravada por la hipoalbuminemia).
- Percolación de la linfa hepática hacia la cavidad peritoneal.
- La vasodilatación esplénica produce hipotensión sistémica, que activa respuestas vasoconstrictoras (p. ej., renina-angiotensina) con retención renal de sodio y agua y la consiguiente trasudación de los capilares intestinales.
- Las **comunicaciones portosistémicas** (p. 830) aparecen por aumento de la presión portal; el flujo se invierte desde la circulación portal a la sistémica donde existen lechos capilares compartidos.
- Las **varices esofagogástricas** son las más importantes; afectan a un 40% de los pacientes con cirrosis evolucionada. Se rompen y pueden ocasionar una hematemesis masiva; cada episodio de hemorragia tiene una mortalidad del 30%.
- Recto (hemorroides).
- Ligamento falciforme y ombligo (cabeza de medusa).

- La *esplenomegalia* (p. 830) se debe a la congestión de larga evolución y puede producir trombocitopenia (e incluso pancitopenia) por hiperesplenismo.
- El *síndrome hepatopulmonar* afecta hasta a un tercio de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal; los pacientes desarrollan una dilatación vascular intrapulmonar (quizá por aumento de la producción de óxido nítrico [NO]) con un flujo acelerado que reduce el tiempo para la difusión del oxígeno y determina un desequilibrio ventilación-perfusión e hipoxia.
- La *hipertensión portopulmonar* es consecuencia de una excesiva vasoconstricción pulmonar y remodelación vascular, quizá por una eliminación inadecuada de la ET-1 circulante.

Insuficiencia hepática aguda sobre crónica (p. 830)

La hepatopatía crónica avanzada puede estar bien compensada a pesar de la cirrosis con formación extensa de comunicaciones vasculares. Sin embargo, un gran volumen del hígado tiene una irrigación límite y la sepsis o la insuficiencia cardíaca podrían producir una hipotensión, que desequilibra la situación a una insuficiencia hepática aguda. De un modo parecido, una lesión tóxica o farmacológica menor superpuesta también podría precipitar la insuficiencia. La mortalidad a corto plazo de estos pacientes es aproximadamente del 50%.

Los pacientes con una infección por hepatitis B crónica que se sobreinfectan por hepatitis D pueden experimentar también una descompensación súbita, igual que ocurre en algunos pacientes con hepatitis B suprimida mediante tratamiento médico que desarrollan mutantes resistentes del virus.

Los tumores malignos pueden ser también causa de insuficiencia aguda en un paciente compensado, por metástasis hepáticas de un tumor secundario no relacionado o por una enfermedad hepática secundaria, sobre todo CHC o colangiocarcinoma (CCA).

Trastornos infecciosos (p. 830)

Hepatitis víricas (p. 830)

Varias infecciones víricas sistémicas pueden afectar al hígado (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o virus de la fiebre amarilla). Otros virus, como rubéola, adenovirus, enterovirus y virus herpes, pueden también causar infecciones hepáticas, sobre todo en niños e inmunodeprimidos. A pesar de todo y salvo que se especifique lo contrario, el término *hepatitis vírica* alude exclusivamente a la infección por los virus hepatótrofos A, B, C, D o E. Todos ellos producen patrones clínicos y morfológicos de hepatitis aguda parecidos, pero la vía de transmisión y la posibilidad de generar estados de portador o enfermedad crónica es variable (tabla 18-3).

Virus de la hepatitis A (p. 831)

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus ARN monocatenario que produce una enfermedad benigna autolimitada; el VHA fulminante es poco frecuente (mortalidad 0,1-0,3%). No es citopático de forma directa; las lesiones de los hepatocitos se deben a las respuestas de los linfocitos T CD8 + . La infección por el VHA es responsable de un 25% de las hepatitis agudas a nivel mundial; la vía de transmisión es fecal-oral. La infección aguda se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina M (IgM) en el suero frente al VHA; la IgG aparece cuando disminuye IgM (en unos pocos meses) y persiste durante años, confiriendo inmunidad a largo plazo. Se dispone de una vacuna eficaz.

Virus de la hepatitis B (p. 831)

El virus de la hepatitis B (VHB) puede ocasionar lo siguiente (fig. 18-3):

- Hepatitis aguda autolimitada.
- Hepatitis crónica no progresiva.
- Enfermedad crónica progresiva que culmina en cirrosis (con aumento del riesgo de CHC).

TABLA 18-3 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tipo de virus	ARNmc	Parcialmente ADNbc	ARNmc	ARNmc circular defectivo	ARNmc
Familia de virus	Hepatovirus; relacionados con picornavirus	Hepadnavirus	<i>Flaviviridae</i>	Partícula subvívrica de la familia <i>Deltaviridae</i>	Hepevirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (alimentos o aguas contaminadas)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el consumo de cocaína intranasal es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Período medio de incubación	2-6 semanas	2-26 semanas (media 8 semanas)	4-26 semanas (media 9 semanas)	Igual que VHB	4-5 semanas
Frecuencia de hepatopatía crónica	Nunca	5-10%	> 80%	10% (coinfeción); 90-100% para la sobreinfección	Solo en anfitriones inmunodeprimidos
Diagnóstico	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpos frente a HBcAg; PCR para el ADN del VHB	ELISA de tercera generación para la detección de anticuerpos; PCR para el ARN del VHC	Detección de anticuerpos IgM e IgG; ARN del VHD sérico; HDAg en el hígado	Detección de anticuerpos IgG e IgM séricos; PCR para ARN del VHE

ADNbc, ADN bicatenario; *ARNmc*, ARN monocatenario; *ELISA*, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; *HBcAg*, antígeno del *core* de la hepatitis B; *HBsAg*, antígeno de superficie de la hepatitis B; *HDAg*, antígeno de la hepatitis D; *PCR*, reacción en cadena de la polimerasa.

Tomado de Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone; 2005, p 503.

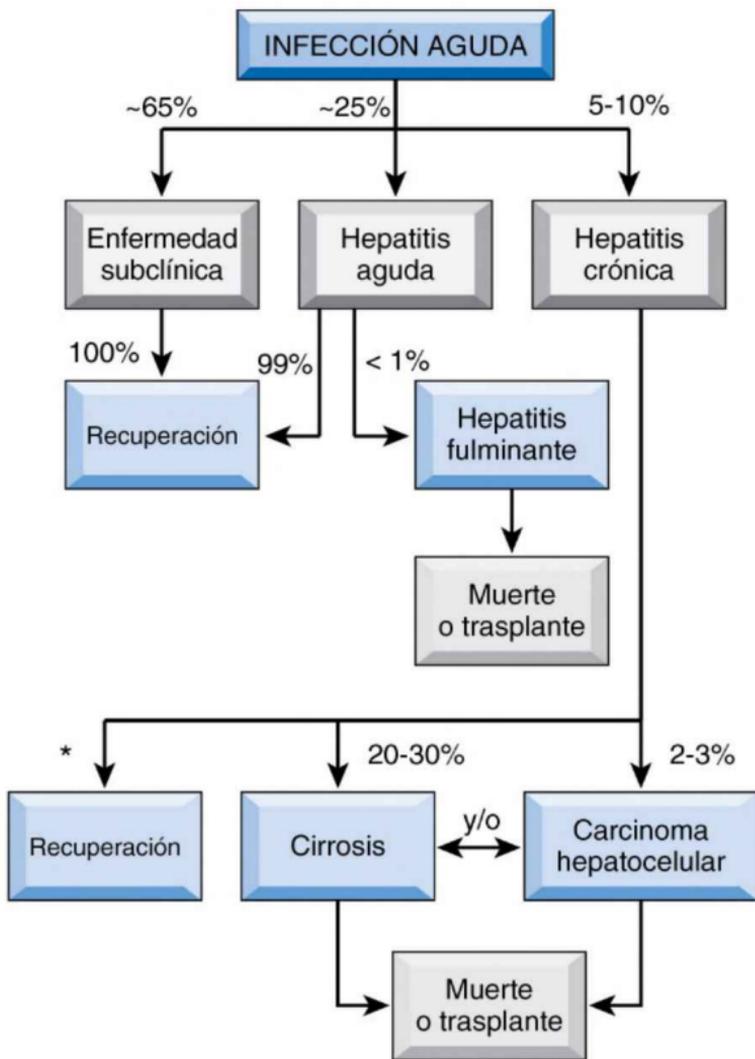


Figura 18-3 Posibles evoluciones de la infección por hepatitis B en adultos, con sus frecuencias aproximadas en EE. UU. *La incidencia de eliminación espontánea de HBsAg durante la infección crónica por el VHB se estima en un 1-2% en los países occidentales. Los términos hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda son intercambiables.

- Hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva.
- Estado de portador asintomático.

La respuesta inmunitaria del anfitrión frente al virus es el principal determinante del pronóstico de la infección. Cuanto menor es la edad en el momento de la infección, mayor será la probabilidad de cronicidad. La inmunidad innata es protectora durante las fases iniciales de la infección y las respuestas potentes por linfocitos CD4+ y CD8+ específicos frente al virus productores de interferón (IFN)- γ se asocian a la resolución. Los anticuerpos impiden la posterior reinfección y son la base de las vacunas eficaces. El VHB no es citopático, sino que la destrucción de los hepatocitos viene mediada por los linfocitos T CD8+ citotóxicos frente a las células infectadas por el virus. Las secuencias de ADN vírico pueden integrarse también en los genomas del anfitrión, lo que representa una vía para el desarrollo del cáncer.

El VHB es un virus ADN parcialmente bicatenario circular; los virus maduros forman una «partícula de Dane» esférica con una proteína de superficie externa y una envoltura lipídica que rodean un núcleo electrodensito. Existen ocho genotipos víricos con distribuciones globales definidas. El genoma del VHB tiene cuatro pautas de lectura abierta:

- Antígeno del núcleo de la nucleocápside (HBcAg), más un transcrito polipeptídico más largo (HBeAg) que se secreta hacia el torrente circulatorio.

- Glucoproteínas de la envoltura del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) (grandes, medianas y pequeñas); los hepatocitos infectados pueden sintetizar y secretar cantidades masivas de HBsAg no infeccioso (sobre todo HBsAg pequeño).
- Polimerasa con actividad tanto ADN polimerasa como transcriptasa inversa; la replicación del virus se produce a través de un molde de ARN intermedio: ADN→ARN→ADN.
- Proteína Hbx, un transactivador de la transcripción de los genes tanto del anfitrión como víricos, necesaria para la replicación del virus.

HBsAg aparece antes que los síntomas (anorexia, fiebre, ictericia), alcanza el máximo durante la enfermedad franca y disminuye a lo largo de los meses. HBeAg y el ADN del VHB aparecen poco después del HBsAg y antes de la aparición de la enfermedad; HBeAg se puede detectar en el suero durante la replicación vírica, aunque algunas cepas mutantes no lo producen. HBeAg suele disminuir en semanas y la persistencia sugiere progresión a una enfermedad crónica.

Los anticuerpos IgM frente a HBcAg suelen ser los primeros que aparecen, tras lo cual aparecen al poco tiempo anti-HBeAg e IgG anti-HBcAg. Los anticuerpos frente a HBsAg implican el final de la enfermedad aguda y persisten durante años, confiriendo inmunidad. Un portador crónico se define por la presencia de HBsAg en suero durante 6 meses.

A escala mundial están infectadas más de 2.000 millones de personas y 400 millones sufren infección crónica; en EE.UU. se producen 46.000 casos nuevos cada año. Es difícil curar la enfermedad crónica por el desarrollo de cepas mutantes resistentes. El modo de transmisión varía según la geografía; en las regiones de mayor prevalencia (África, Asia), la transmisión durante el parto es responsable del 90% de los casos. En las regiones de prevalencia intermedia (el sur y el este de Europa), es más frecuente la transmisión horizontal durante la infancia por cortes menores o soluciones de continuidad en las mucosas. En las regiones de baja prevalencia (EE. UU. y Europa occidental), las principales vías de transmisión son el consumo de drogas por vía intravenosa y las relaciones sexuales no protegidas (heterosexuales u homosexuales).

Virus de la hepatitis C (p. 833)

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario con envoltura. La baja fidelidad de la ARN polimerasa produce una notable variabilidad genómica y representa un grave obstáculo para el desarrollo de vacunas; de hecho, cualquier individuo puede tener una población de *cuasiespecies* relacionadas, pero divergentes y la presencia de títulos altos de IgG frente al VHC no aportan una inmunidad eficaz. La replicación vírica comienza con la traducción de un polipéptido único que se procesa en la proteína de la nucleocápside, las proteínas de la envoltura y siete proteínas no estructurales; la proteína de la envoltura E2 es diana de varios anticuerpos frente al VHC, pero también es la región más variable del genoma, que le permite escapar de los títulos que pudieran ser neutralizantes. Por eso, los anticuerpos frente a VHC no aportan protección y una característica típica de la infección por el VHC es la aparición de brotes repetidos de lesión. *A diferencia de lo que sucede con el VHB, la progresión a enfermedad crónica se produce en la mayoría de los pacientes infectados por el VHC (80-90%) y un 20% desarrollan cirrosis.* Igual que sucede en el VHB, las lesiones hepatocelulares son de mecanismo inmunitario, aunque las respuestas inmunitarias celulares no consiguen erradicar por completo las infecciones por el VHC.

En EE. UU., un 1,3% de la población (3,6 millones de individuos) presentan anticuerpos frente al VHC, y 2,7 millones tienen una infección crónica (representando la mitad de la carga por hepatopatía crónica en EE. UU.); la incidencia se ha reducido de forma significativa como consecuencia de la detección selectiva de las donaciones de sangre. Los principales grupos de riesgo son los adictos a drogas intravenosas y los individuos con múltiples parejas sexuales. Se detecta ARN del VHC en la sangre durante 1-3 semanas durante la infección activa, en coincidencia con la elevación de las transaminasas; en la fase aguda solo un 50-70% de los pacientes tienen anticuerpos

frente al VHC, aunque un 90% de los pacientes con enfermedad crónica acaban desarrollándolos. La infección crónica por el VHC se puede curar; los tratamientos antiguos incluyen IFN- α y ribavirina, pero los tratamientos más novedosos frente a la proteasa vírica y la polimerasa pueden conseguir niveles indetectables del virus en la inmensa mayoría de los pacientes.

Virus de la hepatitis D (p. 835)

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus ARN defectivo que puede replicarse y producir infección solo cuando se encapsula por HBsAg. Por tanto, *la infección por el VHD solo puede desarrollarse cuando existe una infección concomitante por el VHB*. La coinfección aguda por el VHD y VHB cursa como una hepatitis, que va desde leve a fulminante, pero es raro que se cronifique. En comparación, la *sobreinfección por el VHD* de un portador de VHB no reconocido o de un paciente con una infección crónica por el VHB determina la erupción de una hepatitis aguda, que con frecuencia se convierte en una enfermedad crónica y cirrosis (v. tabla 18-3). A nivel mundial un 5% de los 300 millones de individuos infectados por el VHB (15 millones) se coinfectan por el VHD; la prevalencia es elevada (20-40%) en África, Oriente Medio, Italia y la cuenca amazónica; es poco frecuente en EE. UU., el sudeste asiático y China.

El VHD tiene la envoltura del VHB; la única proteína producida por el virus es un conjunto de polipéptidos internos llamado *antígeno δ* (HDAg), asociado a ARN monocatenario circular pequeño. La replicación del virus necesita de la actividad ARN polimerasa del anfitrión.

El ARN del VHD aparece en la sangre y el hígado antes y durante la infección sintomática aguda inicial. La presencia de IgM frente al VHD indica exposición reciente al VHD; la presencia de anticuerpos IgM frente a HbcAg sugiere una coinfección aguda por el VHB, mientras que la presencia de HBsAg sérico indica una sobreinfección. Las vacunas frente al VHB pueden prevenir la infección por el VHD.

Virus de la hepatitis E (p. 835)

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus ARN monocatenario sin envoltura; se transmite por vía enteral a través del agua con varios reservorios animales (monos, gatos, cerdos y perros). Se han descrito epidemias de VHE en Asia, México y África; el VHE también es endémico en la India, donde un 30-60% de los casos de hepatitis aguda se relacionan con este virus. Aunque el VHE ocasiona típicamente una enfermedad autolimitada sin tendencia a cronificarse, *se asocia a una elevada frecuencia (20%) de hepatitis fulminante mortal en gestantes*. El antígeno del VHE se encuentra en los hepatocitos durante la infección activa y se pueden detectar viriones y ARN en las heces y el suero antes de la aparición de los síntomas. El posterior desarrollo de IgG frente al VHE aporta protección para toda la vida frente a la reinfección.

Síndromes clínico-patológicos de hepatitis vírica (p. 836; v. tabla 18-3)

La infección por cualquiera de los virus hepatótrofos puede ser sintomática o asintomática; es raro que evolucione de forma fulminante. Los estudios serológicos y moleculares son clave para el diagnóstico de hepatitis vírica y para diferenciar los distintos tipos.

- *Infección asintomática aguda con recuperación* (p. 836): los pacientes se identifican de forma incidental por aumento de las transaminasas o por los títulos de anticuerpos frente a los virus. Es frecuente que las infecciones por el VHA y el VHB sean subclínicas.
- *Infección aguda sintomática con recuperación* (p. 836): las infecciones agudas sintomáticas son todas parecidas con un período de incubación variable, una fase preictérica asintomática, una fase icterica sintomática y la convalecencia. La máxima infectividad ocurre durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días de síntomas agudos.
- *Insuficiencia hepática aguda* (p. 836): la hepatitis vírica produce un 10% de los casos de insuficiencia hepática aguda; globalmente las causas más frecuentes son las hepatitis A y E, mientras que el VHB es más frecuente

en Asia y en los países mediterráneos. La supervivencia durante más de 1 semana puede permitir la replicación de los hepatocitos residuales, y la activación de las células madre y progenitoras produce prominentes reacciones ductulillares; la recuperación depende de la recuperación del parénquima ausente. El tratamiento es de soporte y el trasplante hepático es la única opción cuando la enfermedad no se resuelve.

- *Hepatitis crónica* (p. 836): se define por evidencias sintomáticas (fatiga, malestar, ictericia), bioquímica o serológica de lesión hepática mantenida durante más de 6 meses. La infección aguda por el VHC progresa a hepatitis crónica en un 80% de los casos y un tercio de ellos pueden desarrollar cirrosis. Además de la hepatopatía persistente y el riesgo de cirrosis y/o CHC, puede desarrollarse una enfermedad por inmunocomplejos (relacionada con complejos antígeno-anticuerpo circulantes) con vasculitis y glomerulonefritis; un 35% de los pacientes con una hepatitis C crónica presentan crioglobulinemia.
- *Estado de portador* (p. 837): un portador alberga y puede transmitir la hepatitis, pero no tiene síntomas manifiestos. Este estado incluye a pacientes con enfermedad crónica y pocos o ningún síntoma y a los que no tienen efectos adversos o tienen pocos (*portadores sanos*); en el caso del VHB, los portadores sanos no tienen HBeAg, pero muestran anti-HBeAg, unas concentraciones normales de aminotransferasas séricas, bajas concentraciones de ADN del VHB en suero y una biopsia hepática sin inflamación ni necrosis significativa. En EE. UU., las infecciones por el VHB en adultos no suelen producir un estado de portador sano; por el contrario, más del 90% de las infecciones por el VHB adquiridas en fases precoces de la vida en áreas endémicas cursan como portador sano.
- *VIH y hepatitis vírica crónica* (p. 837): la similitud de los modos de transmisión y riesgos condiciona que la coinfección por el VIH y virus de la hepatitis sea frecuente; un 10% de los pacientes infectados por el VIH están infectados por el VHB, y un 30%, por el VHC, lo que con frecuencia se traduce en una hepatopatía más agresiva. La hepatitis crónica es una causa mayor de morbilidad en los pacientes infectados por el VIH y la hepatopatía es la segunda causa de muerte más frecuente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Morfología de la hepatitis aguda y crónica (p. 837)

La mayoría de los cambios morfológicos son comunes a todos los virus hepatótrofos; estas características son inespecíficas y pueden confundirse con las existentes en las reacciones farmacológicas o las hepatopatías autoinmunitarias. A pesar de todo, unos pocos cambios histológicos pueden sugerir un virus específico: en el VHB los hepatocitos infectados pueden mostrar un citoplasma «en vidrio esmerilado» finamente granular lleno de HBsAg; en el VHC se encuentran con frecuencia agregados linfoides portales, cambios reactivos en el conducto biliar y las regiones lobulillares de esteatosis macrovesicular.

- *Hepatitis aguda*:
 - Los hepatocitos lesionados son eosinófilos y redondeados con núcleos retraídos o fragmentados (*apoptosis*) o edematosos (*degeneración balonizante*). En la hepatitis grave, las lesiones confluentes condicionan una *necrosis en puentes* entre las regiones portales y centrales de los lobulillos adyacentes. Puede aparecer colestasis.
 - Se encuentra hiperplasia de células de Kupffer y los agregados de macrófagos marcan el sitio de pérdida de hepatocitos. Los espacios porta tienen inflamación por células mononucleares, a menudo con permeación del parénquima adyacente asociada a apoptosis periportal (*hepatitis de interfase*).
- *Hepatitis crónica*:
 - La histología varía desde una lesión muy leve a otras graves e incluso cirrosis.
 - En la enfermedad leve los infiltrados inflamatorios se limitan a los espacios porta.

- La enfermedad progresiva se caracteriza por la extensión de la inflamación crónica desde los espacios porta con *hepatitis de interfase*; la unión entre las regiones portoportales y portocentrales se denomina *necrosis en puentes*.
- *La pérdida continuada de hepatocitos determina la formación de tabiques fibrosos; la regeneración asociada de los hepatocitos provoca cirrosis.*

Infecciones bacterianas, parasitarias o helmínticas (p. 839)

- Las infecciones extrahepáticas (sobre todo la sepsis) pueden inducir inflamación hepática y grados variables de colestasis.
- La obstrucción biliar y la proliferación intrabiliar de bacterias pueden producir una respuesta inflamatoria aguda grave (*colangitis ascendente*).
- Las infecciones parasitarias (p. ej., amebas, equinococos, paludismo o helmintos) son causas frecuentes de abscesos hepáticos en los países en vías de desarrollo (v. capítulo 8). Las duelas hepáticas, que son más frecuentes en el sudeste asiático, producen una elevada frecuencia de CCA.
- Los abscesos son infrecuentes en los países desarrollados y suelen ser de origen bacteriano o candidiásico; las fuentes son intraabdominales (a través de la vena porta), sistémicas (por la irrigación arterial), el árbol biliar, extensión directa o lesiones penetrantes. Los abscesos se asocian a fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia dolorosa y posiblemente ictericia. La mortalidad alcanza un 90% si no se drena; la supervivencia mejora de forma espectacular si se trata de forma precoz. La rotura de los quistes equinocócicos puede precipitar una diseminación sistémica del germen con un shock de mecanismo inmunitario grave.

Hepatitis autoinmunitaria (p. 839)

La HAI es una hepatitis crónica progresiva que a menudo se asocia a una poderosa predisposición genética (en los pacientes de raza caucásica existe una frecuente asociación al alelo DRB1). La HAI puede precipitarse por infecciones víricas o fármacos, o puede ser componente de otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, síndrome de Sjögren o colitis ulcerosa). En la HAI se puede encontrar todo el espectro histológico de las hepatitis, pero *son característicos los cúmulos de células plasmáticas periportales*.

Predomina en mujeres (78%) con aumento de las concentraciones de IgG sérica, sin marcadores séricos de infección vírica. La HAI se clasifica en función de los patrones de autoanticuerpos (en EE. UU. el tipo 1 es mucho más frecuente):

- *La HAI de tipo 1* presenta autoanticuerpos frente a los antígenos nucleares (ANA), músculo liso (SMA), actina (AAA) y antígenos hepático-solubles de hígado-páncreas (SLA-LP); se asocia al haplotipo HLA-DR3.
- *La HAI de tipo 2* muestra autoanticuerpos frente a los antígenos microsómicos del hígado y riñón 1 (ALKM-1) y citosólicos hepáticos 1 (ACL-1).

Un 40% de los pacientes presentan síntomas de insuficiencia hepática de forma aguda; los pacientes sintomáticos suelen mostrar una notable destrucción hepática y cicatrización en el momento del diagnóstico. Sin tratamiento, la mortalidad a los 6 meses puede llegar al 40% y un 40% de los supervivientes desarrollarán una cirrosis. La inmunodepresión es la clave del tratamiento y en la enfermedad en estadio terminal se debe realizar un trasplante. La HAI recidiva en un 20% de los trasplantes.

Lesiones hepáticas inducidas por fármacos y toxinas (p. 841)

Dentro del diagnóstico diferencial de las hepatopatías de cualquier tipo se debe incluir el daño por toxinas o fármacos (p. ej., *necrosis de hepatocitos*,

TABLA 18-4 Patrones de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos y toxinas

Patrón de lesión	Hallazgos morfológicos	Ejemplos de agentes asociados
Colestásico	Colestasis hepatocelular inocente, sin inflamación	Anticonceptivos y esteroides anabolizantes, antibióticos, TARGA
Hepatitis colestásica	Colestasis con actividad necroinflamatoria lobulillar; puede asociarse a destrucción de los conductos biliares	Antibióticos, fenotiacinas, estatinas
Necrosis hepatocelular	Necrosis parcheada de los hepatocitos Necrosis masiva Hepatitis crónica	Metildopa, difenilhidantoína Paracetamol, halotano Isoniacida
Esteatosis hepática	Gotas de grasa grandes y pequeñas «Esteatosis microvesicular» (gotículas de grasa difusas) Esteatohepatitis con cuerpos de Mallory-Denk	Etanol, corticoesteroides, metotrexato, nutrición parenteral total Valproato, tetraciclina, ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), TARGA Etanol, amiodarona
Fibrosis y cirrosis	Fibrosis periportal y pericelular	Alcohol, metotrexato, enalapril, vitamina A y otros retinoides
Granulomas	Granulomas epitelioides no necrosantes Granulomas anulares de fibrina	Sulfonamidas, amiodarona, isoniacida Alopurinol
Lesiones vasculares	SOS (enfermedad venooclusiva): obliteración de las venas centrales Síndrome de Budd-Chiari Peliosis hepática: cavidades llenas de sangre, no revestidas por células endoteliales	Dosis altas de quimioterapia, téis silvestres Anticonceptivos orales Esteroides anabolizantes, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepatocelular CHC CCA Angiosarcoma	Anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes Alcohol, Thorotrast Thorotrast Thorotrast, cloruro de vinilo

SOS, síndrome de obstrucción sinusoidal; TARGA, tratamiento antirretrovírico de gran actividad.

Adaptado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone; 2005, p 503.

colestasis, fibrosis o disfunción hepática de inicio insidioso) (tabla 18-4). Las lesiones por fármacos o toxinas pueden ser inmediatas o desarrollarse en semanas a meses; los mecanismos incluyen toxicidad directa, conversión hepática a una toxina activa o lesión de mecanismo inmunitario.

Algunos compuestos son tóxicos de forma predecible, mientras que otros producen lesiones de forma idiosincrásica. Así, el *paracetamol* en dosis lo suficientemente elevadas causa lesiones de forma uniforme por producción de un metabolito tóxico por el sistema de citocromo P-450. Por el contrario, la *clorpromacina* solo produce colestasis en los pacientes que lo metabolizan lentamente y el *halotano* puede inducir una HAI mortal en algunos individuos concretos.

Hepatopatía alcohólica (p. 842)

La hepatopatía alcohólica (HA) es la principal causa de hepatopatía en la mayor parte de los países occidentales; globalmente es responsable de un 3,8% de las muertes. Existen tres formas (solapadas) de HA:

Morfología (p. 842)

- La *esteatosis hepática* (*hígado graso*) se caracteriza por gotículas microvesiculares de lípidos dentro de los hepatocitos y puede aparecer incluso con consumos moderados de alcohol. Cuando se consume alcohol de forma crónica, los lípidos se acumulan en gotas *macrovesiculares*, que desplazan el núcleo. El hígado aumenta de tamaño, siendo blando, gra-siento y amarillento. La fibrosis es escasa o nula (al menos inicialmente) y el proceso es reversible.
- La *hepatitis alcohólica* se caracteriza por degeneración balonzante y necrosis de hepatocitos. También se forman *cuerpos de Mallory-Denk* (agregados eosinófilos intracelulares de filamentos intermedios) y aparece *reacción neutrófila* frente a los hepatocitos en degeneración, inflamación mononuclear portal y periportal y *fibrosis*.
- La *esteatofibrosis alcohólica* se suele asociar a activación de las células estrelladas. Los nódulos regenerativos pueden ser prominentes o quedar obliterados por las cicatrices fibrosas densas. La cirrosis alcohólica terminal se parece a la cirrosis de cualquier causa.

Patogenia (p. 843)

- Solo un 10-15% de los alcohólicos desarrollan cirrosis, lo que sugiere que otros factores participan en el desarrollo y la gravedad de la HA:
 - *Sexo*: las mujeres son más susceptibles a las lesiones relacionadas con el alcohol. Esto se explica en parte por las diferencias vinculadas al sexo en la farmacocinética y el metabolismo del alcohol; sin embargo, los estrógenos también aumentan la permeabilidad a la endotoxina, con consiguiente activación de las células de Kupffer y aumento de la producción de citocinas proinflamatorias.
 - *Diferencias étnicas y genéticas*: los afroamericanos muestran una frecuencia de cirrosis más elevada que los americanos de origen caucasiano, independientemente de los niveles de consumo de alcohol. Los polimorfismos de las enzimas metabolizantes (p. ej., aldehído deshidrogenasa) o promotores de las citocinas se asocian a una frecuencia más alta de cirrosis alcohólica.
 - *Trastornos comórbidos*: la sobrecarga de hierro o la hepatitis vírica aumentan la gravedad de la HA.
- La *esteatosis* se produce por lo siguiente:
 - Trastornos en la formación y secreción de lipoproteínas.
 - Aumento del catabolismo periférico de la grasa.
 - Desplazamiento de los sustratos que abandonan el catabolismo y se orientan hacia la biosíntesis de lípidos.
- La hepatitis alcohólica se debe a lo siguiente:
 - Acetaldehído generado por catabolismo del alcohol, que induce la peroxidación de los lípidos y la formación de aductos acetaldehído-proteína.
 - Inducción del citocromo P-450 que genera especies reactivas del oxígeno (ERO) y aumenta el catabolismo de otros fármacos para generar metabolitos potencialmente tóxicos.
 - Trastorno del metabolismo de la metionina que condiciona una reducción de las concentraciones de glutatión, que son protectoras frente a las lesiones oxidativas.
 - El alcohol estimula la liberación de ET en el endotelio sinusoidal y produce vasoconstricción con reducción de la perfusión hepática.
 - Liberación mediada por el alcohol de endotoxinas bacterianas del tubo digestivo, lo que aumenta las respuestas inflamatorias.

Características clínicas (p. 844)

- La *esteatosis hepática* se asocia a hepatomegalia y leve incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas. La abstinencia y la dieta adecuada son tratamiento suficiente.
- La *hepatitis alcohólica* suele manifestarse de forma aguda tras un brote de consumo abundante de alcohol; la clínica va desde manifestaciones

mínimas a una insuficiencia hepática fulminante e incluyen malestar, anorexia y hepatomegalia dolorosa. La bilirrubina y la fosfatasa alcalina están elevadas y aparece leucocitosis neutrófila. Cada brote se asocia a un riesgo de mortalidad del 10-20% y los incidentes repetidos conducen a la cirrosis en un tercio de los pacientes. Típicamente, una nutrición adecuada con abstinencia del alcohol permite una resolución lenta; en ocasiones, la hepatitis persiste y progresa a cirrosis.

- La *cirrosis alcohólica* es irreversible; sus manifestaciones son parecidas a las que existen en otros tipos de cirrosis.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con HA se aproxima al 90% si se mantiene la abstinencia, pero disminuye al 50-60% en los que siguen bebiendo. La muerte puede ser consecuencia de coma hepático, hemorragia digestiva, infecciones intercurrentes, síndrome hepatorenal y/o CHC.

Hepatopatías de origen metabólico (p. 845)

Esteatosis hepática no alcohólica (p. 845)

La ENA es un conjunto de trastornos caracterizado por esteatosis hepática en pacientes que no consumen mucho alcohol. En el extremo más patológico de este grupo, la EHNA se caracteriza por esteatosis con lesión e inflamación de los hepatocitos. El aumento de la incidencia de ENA (3-5% de los americanos) se atribuye al incremento de la prevalencia de obesidad; la ENA se asocia mucho al síndrome metabólico con dislipidemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Patogenia (p. 845)

La ENA posiblemente sea consecuencia de la acumulación de grasa en los hepatocitos y el aumento del estrés oxidativo hepático, que determina un aumento de la peroxidación lipídica con formación de ERO. El tejido adiposo visceral aumentado también se vuelve disfuncional con menor producción de adiponectina y aumento de la síntesis de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6.

Morfología (p. 846)

Los hepatocitos se llenan de vacuolas de grasa sin infiltrado inflamatorio (esteatosis) o con él (esteatohepatitis). Existen grados variables de fibrosis.

Características clínicas (p. 846; fig. 18-4)

Los pacientes con esteatosis simple suelen ser asintomáticos con poco riesgo de progresión a la cirrosis. En la EHNA los individuos pueden ser asintomáticos, aunque muchos pacientes describen fatiga, malestar y/o molestias en el cuadrante superior derecho; las concentraciones de transaminasas séricas están elevadas en un 90% de los casos y aumenta el riesgo de cirrosis y CHC. Dada la asociación entre la EHNA y el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular es una causa frecuente de morbimortalidad. Por eso, el tratamiento trata de corregir la obesidad asociada, la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina.

Hemocromatosis (p. 847)

La hemocromatosis se caracteriza por una acumulación excesiva de hierro en las células parenquimatosas de distintos órganos, sobre todo hígado y páncreas.

- La *hemocromatosis hereditaria (hemocromatosis primaria)* es un trastorno homocigótico recesivo, causado por una absorción excesiva de hierro.
- La *hemosiderosis (hemocromatosis secundaria)* alude a trastornos asociados a la administración de hierro parenteral (p. ej., transfusiones de repetición, eritropoyesis ineficaz, aumento de la ingesta de hierro o hepatopatía crónica).

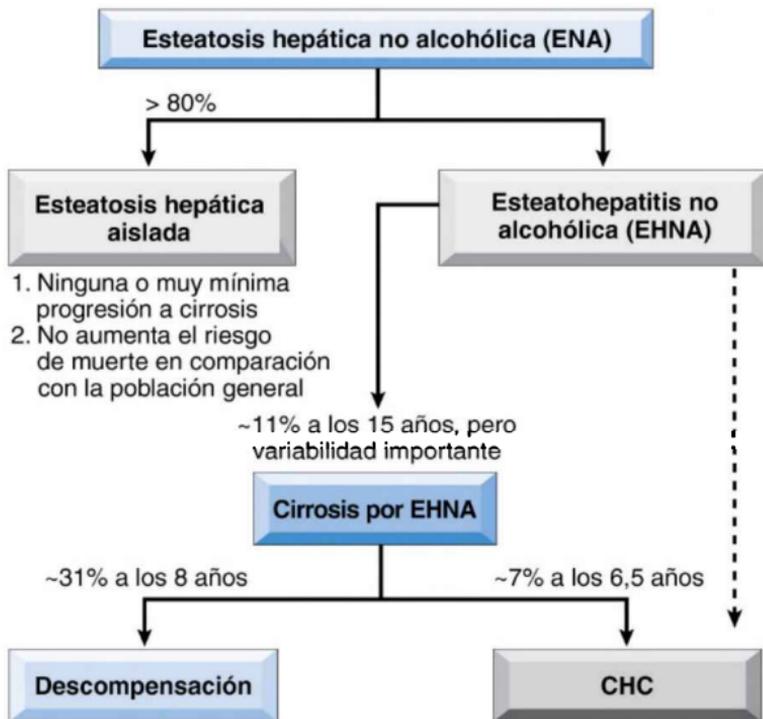


Figura 18-4 Evolución natural de los fenotipos de la ENA. La esteatosis hepática aislada tiene un riesgo mínimo de progresión a cirrosis o aumento de la mortalidad, mientras que la EHNA se asocia a un aumento de la mortalidad global y también del riesgo de cirrosis y CHC.

Patogenia (p. 847)

Las lesiones tisulares de la hemocromatosis se atribuyen a una toxicidad directa del hierro, posiblemente por la formación de radicales libres con peroxidación lipídica, estimulación de la formación de colágeno por las células estrelladas hepáticas y/o interacciones hierro y ERO-ADN.

El contenido de hierro corporal total viene regulado por la absorción intestinal (v. capítulo 14). La *hepcidina* consigue su máximo efecto gracias al control de la expresión de la ferroportina, un canal de salida de hierro en el epitelio intestinal y los macrófagos; *la hepcidina disminuye la concentración plasmática de hierro, mientras que la deficiencia de hepcidina produce una sobrecarga de hierro*. Otras proteínas implicadas en el metabolismo del hierro (p. ej., hemojuvelina [HJV], el receptor de transferrina 2 [TFR2] y HFE) lo hacen modulando las concentraciones de hepcidina (fig. 18-5).

La variante adulta de hemocromatosis casi siempre se debe a mutaciones del gen *HFE*. Más de un 70% de los pacientes presentan una sustitución cisteína-tirosina en el aminoácido 282 (C282Y), que inactiva HFE y reduce la expresión de la hepcidina. La frecuencia de heterocigosidad C282Y es 11% (la frecuencia de homocigosidad es 0,45%). Sin embargo, la penetración de la enfermedad es baja y este cuadro genético por sí mismo no produce de forma invariable hemocromatosis.

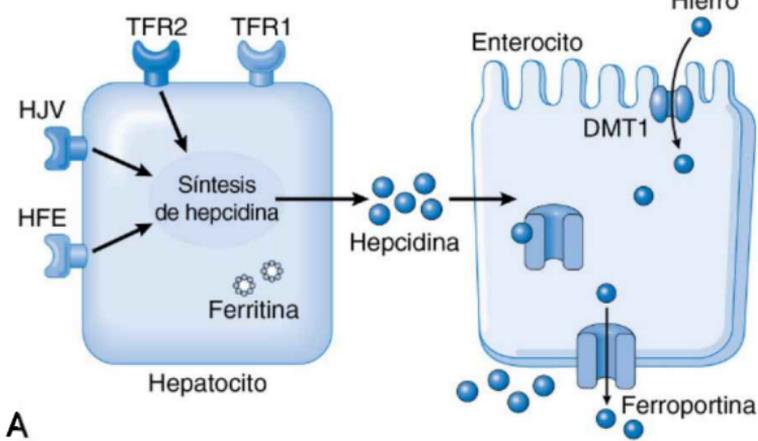
Morfología (p. 848)

El hierro se acumula en forma de hemosiderina en diversos tejidos, con el siguiente orden de gravedad decreciente: hígado, páncreas, miocardio, glándulas endocrinas, articulaciones y piel. La cirrosis y la fibrosis pancreática son los principales rasgos morfológicos adicionales.

Características clínicas (p. 849)

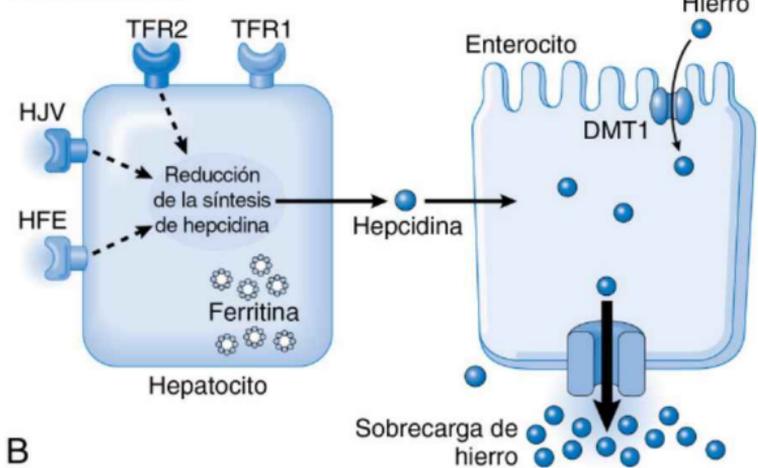
Los casos de hemocromatosis totalmente desarrollados muestran de forma uniforme una cirrosis micronodular; se encuentra diabetes mellitus y pigmentación cutánea en un 75-80% de estos pacientes. La acumulación de hierro dura toda la vida, pero las lesiones causadas por el exceso de hierro son graduales, de forma que los síntomas suelen aparecer pasados

Absorción normal del hierro



A

Hemocromatosis



B

Figura 18-5 A. *Absorción normal del hierro*: HFE (proteína producto del gen *HFE*), HJV y TFR2 regulan la síntesis de hepcidina por los hepatocitos. La hepcidina se une a la ferroportina de los enterocitos, con posterior internalización del complejo y degradación de la ferroportina. La degradación de la ferroportina reduce la salida de hierro de los enterocitos. Estas interacciones reguladoras permiten mantener la absorción normal del hierro. B. *Hemocromatosis*: en la hemocromatosis hereditaria las mutaciones de HFE, HJV o TFR2 reducen la síntesis de hepcidina. La consiguiente disminución de la interacción entre la hepcidina y la ferroportina aumenta la actividad de la ferroportina y la salida de hierro de los enterocitos, lo que condiciona una sobrecarga sistémica de hierro. *DMT1*, transportador de metales divalente 1.

los 40 años. Predomina en los hombres (6:1) por la pérdida fisiológica de hierro en las mujeres (p. ej., menstruación, embarazo), que retrasa la acumulación del mismo.

Los pacientes pueden fallecer por cirrosis (y/o CHC) y afectación cardíaca. La flebotomía regular es un tratamiento suficiente; por tanto, el diagnóstico precoz puede permitir una esperanza de vida normal y es importante realizar la detección selectiva de los probandos genéticos.

Enfermedad de Wilson (p. 849)

Este trastorno autosómico recesivo se debe a mutaciones del gen *ATP7B* que codifica una ATPasa transportadora de cobre canalicular; la absorción del cobre y el transporte hacia el hígado es normal, pero: 1) la excreción de cobre hacia la bilis está reducida; 2) el cobre no se incorpora a la ceruloplasmina, y 3) la secreción de ceruloplasmina a la sangre está inhibida. Esto condiciona la acumulación de cobre en el hígado, con la consiguiente lesión hepática por generación de ERO. Además, el paso a la circulación de

cobre no ligado a ceruloplasmina produce hemólisis y patología en otras localizaciones, sobre todo córnea y encéfalo.

Morfología (p. 850)

Las lesiones hepáticas oscilan de menores a graves y se manifiestan como cambio grasa, hepatitis aguda y crónica (con cuerpos de Mallory-Denk), cirrosis y/o (en raras ocasiones) necrosis masiva. La toxicidad del SNC afecta principalmente a los ganglios basales, con atrofia e incluso cavitación. Casi todos los pacientes con afectación neurológica desarrollan lesiones oculares, que se llaman *anillos de Kayser-Fleischer*, depósitos de cobre pardo-verdosos en la membrana de Descemet del limbo corneal.

Características clínicas (p. 850)

La edad de debut y la presentación clínica son extremadamente variables; la hepatopatía aguda o crónica antes de los 40 años es la presentación clínica más frecuente. Se describen también trastornos neuropsiquiátricos, incluidos trastornos de conducta leves, psicosis franca y síntomas parkinsonianos. El diagnóstico bioquímico se basa en la reducción de la ceruloplasmina sérica, *el aumento del contenido de cobre hepático* y el incremento de la excreción urinaria de cobre. *Las concentraciones de cobre sérico no tienen utilidad diagnóstica alguna.* La quelación del cobre es el tratamiento convencional; puede ser preciso el trasplante hepático.

Deficiencia de α_1 -antitripsina (p. 850)

La deficiencia de α_1 -antitripsina (α_1 -AT) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por concentraciones séricas muy bajas de esta proteína; normalmente el α_1 -AT inhibe las proteasas de los neutrófilos liberados en los focos de inflamación aguda (p. ej., elastasa, catepsina G y proteinasa 3). La deficiencia condiciona principalmente enfisema porque no se inhibe la actividad de las proteasas destructivas (v. capítulo 15) y también hepatopatía por la acumulación hepatocelular de la proteína mal plegada.

Patogenia (p. 851)

La α_1 -AT se sintetiza principalmente por los hepatocitos. El gen es extremadamente polimorfo con más de 75 isoformas que se denominan por orden alfabético en función de la movilidad en la migración en gel; el genotipo más frecuente (> 90% de los pacientes) se denomina inhibidor de la proteasa (Pi)MM. La mayor parte de las mutaciones no determinan disminución de las concentraciones de α_1 -AT o solo inducen una reducción ligera, sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, los homocigóticos PiZZ (el genotipo más frecuente de la enfermedad) tienen concentraciones de α_1 -AT circulantes por debajo del 10% de lo normal. Esto se debe a que PiZ tiene un único cambio de un ácido glutámico por una lisina, con el consiguiente fallo en el plegamiento de las proteínas y la incapacidad para salir del retículo endoplásmico (RE). Esto activa la respuesta de estrés del RE, que incluye autofagia, disfunción mitocondrial y activación de la NF- κ B proinflamatoria, factores todos que producen lesiones hepatocíticas. Otros factores genéticos o ambientales modifican la patogenia porque solo un 10-15% de los homocigóticos PiZZ desarrollan una hepatopatía franca.

Morfología (p. 851)

La deficiencia de α_1 -AT se caracteriza por glóbulos citoplásmicos positivos con ácido peryódico de Schiff (PAS) (resistentes a diastasa) en los hepatocitos periportales. Las manifestaciones hepáticas van desde la colestasis a la hepatitis y la cirrosis.

Características clínicas (p. 851)

Un 10-20% de los neonatos con deficiencia de α_1 -AT desarrollan una hepatitis neonatal con ictericia colestásica; la presentación tardía puede atribuirse a una hepatitis aguda o a complicaciones de la cirrosis. Se desarrolla un CHC en un 2-3% de los adultos homocigóticos PiZZ. El tabaquismo acentúa los cambios enfisematosos pulmonares. El tratamiento es el trasplante hepático.

Enfermedades colestásicas (p. 852)

La bilis realiza dos funciones: 1) emulsificación de la grasa de la dieta, y 2) eliminación de la bilirrubina, del exceso de colesterol y de otros productos de desecho hidrófobos que no se pueden excretar en la orina. El exceso de bilirrubina (producto final de la degradación del hemo) ocasiona *ictericia* (coloración amarillenta de la piel y la esclerótica); las causas más frecuentes son una hiperproducción de bilirrubina, la hepatitis y la obstrucción del flujo de salida de la bilis. *Colestasis* indica una retención sistémica de todos los solutos de la bilis, incluida la bilirrubina, las sales biliares y el colesterol.

Bilirrubina y formación de bilis (p. 852)

La degradación del hemo (procedente en > 85% de la hemoglobina) en el organismo progresa de la biliverdina a la bilirrubina; esta última se liga a la albúmina y es transportada al hígado. Tras ser captada por un mecanismo mediado por un transportador, la bilirrubina se conjuga con 1-2 moléculas de ácido glucurónico por la transferasa endoplásmica hepática UGT1A1. Los glucuronidos de bilirrubina hidrosolubles generados se excretan hacia la bilis y posteriormente se desconjugan por las bacterias intestinales y se degradan a urobilinógenos, que se eliminan principalmente a través de las heces; un 20% de los urobilinógenos se reabsorben y reciclan hacia el hígado, con excreción urinaria de una pequeña fracción.

Los ácidos biliares son modificaciones hidrosolubles del colesterol (principalmente ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) que actúan como detergentes para solubilizar los lípidos de la dieta y la bilis. Las sales biliares (ácidos biliares conjugados con taurina o glicina) representan dos tercios de los compuestos orgánicos de la bilis. Más del 95% de los ácidos y las sales biliares se reabsorben del intestino y recirculan hacia el hígado (*circulación enterohepática*).

Fisiopatología de la ictericia (p. 853)

La ictericia es consecuencia de una producción de bilirrubina superior a la captación hepática y/o excreción. Una producción excesiva o una disminución de la captación y/o la conjugación ocasiona una *hiperbilirrubinemia no conjugada*; la excreción defectuosa (intrahepática o relacionada con el flujo de bilis) provoca principalmente una *hiperbilirrubinemia conjugada*.

- La *bilirrubina no conjugada* es insoluble en el agua; normalmente circula estrechamente unida a la albúmina y no se puede excretar en la orina. Una pequeña cantidad de bilirrubina no conjugada circula en forma de anión libre, que puede difundir hacia los tejidos (sobre todo en el encéfalo neonatal) y producir lesiones; esta fracción no conjugada puede aumentar en la hemólisis grave o cuando los fármacos desplazan la bilirrubina de la albúmina.
- La *bilirrubina conjugada* es hidrosoluble, no tóxica y se une de forma laxa a la albúmina; la bilirrubina conjugada en exceso se puede excretar por vía renal.

Ictericia neonatal (ictericia fisiológica del recién nacido; p. 853)

Como la maquinaria metabólica hepática no madura hasta las 2 semanas de edad aproximadamente, prácticamente todos los recién nacidos presentan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve transitoria. Esta se puede agravar por la lactancia dada la existencia de enzimas que desconjugan la bilirrubina en la leche materna.

Hiperbilirrubinemias hereditarias (p. 853)

- *Hiperbilirrubinemia no conjugada*:
 - *Síndrome de Crigler-Najjar de tipo I (autosómico recesivo)*: la ausencia total de UGT1A1 produce ictericia con concentraciones elevadas de bilirrubina no conjugada y un hígado histológicamente normal. Si no se realiza el trasplante hepático, se producirá un daño neurológico mortal (querníctero).

- **Síndrome de Crigler-Najjar de tipo II (autosómico dominante):** deficiencia menos grave de UGT1A1. Aunque se puede desarrollar querníctero, este proceso no suele resultar mortal.
- **Síndrome de Gilbert (autosómico recesivo):** hiperbilirrubinemia no conjugada leve fluctuante, con una reducción del 30% de la actividad de UGT1A1 atribuible en la mayor parte de los casos a una mutación que afecta a la transcripción de los genes. Este cuadro afecta a un 6-10% de la población y la hiperbilirrubinemia (y la ictericia) pueden agravarse por infecciones, ejercicio agotador o ayuno.
- **Hiperbilirrubinemia conjugada:**
 - **Síndrome de Dubin-Johnson (autosómico recesivo):** secreción defectuosa de la bilirrubina en los hepatocitos debido a la ausencia de proteína de transporte de bilirrubina (proteína de resistencia a múltiples fármacos 2). El hígado es pardo con acumulación de gránulos de pigmento (polímeros de metabolitos de adrenalina, *no* bilirrubina). Los pacientes tienen ictericia, pero la esperanza de vida es normal.
 - **Síndrome de Rotor (autosómico recesivo):** defectos en la captación o excreción de bilirrubina a nivel hepatocelular. El hígado no está pigmentado; los pacientes tienen ictericia y la esperanza de vida es normal.

Colestasis (p. 853)

La colestasis refleja una alteración en la síntesis o el flujo de la bilis, con la consiguiente acumulación de pigmentos biliares intrahepáticos. La colestasis puede ser extrahepática (por obstrucción de los conductos) o intrahepática (por disfunción hepatocelular o por obstrucción canalicular). Las consecuencias incluyen ictericia, *prurito* por retención de sales biliares, *xantomas* (acumulación de colesterol en la piel) y mala absorción intestinal con deficiencias nutricionales debidas a una mala captación de vitaminas liposolubles (A, D y K). La fosfatasa alcalina y la γ -glutamiltanspeptidasa (GT) están típicamente elevadas.

Morfología (p. 854)

En la colestasis intra- o extrahepática, se acumula pigmento biliar dentro del parénquima hepático, con dilatación de los canaliculos biliares y degeneración de los hepatocitos.

Obstrucción de los conductos biliares de gran calibre (p. 854)

La obstrucción de los conductos biliares en adultos se suele deber a una colelitiasis extrahepática (cálculos), seguida de los tumores malignos pancreáticos o biliares y las estenosis posquirúrgicas. Las causas en los niños incluyen la atresia biliar, la fibrosis quística, los quistes de colédoco o la formación insuficiente de conductos biliares intrahepáticos. Las características morfológicas iniciales de la colestasis se revierten por completo si se corrige la obstrucción. La obstrucción prolongada puede producir una cirrosis biliar.

La obstrucción subtotal o intermitente puede facilitar una *colangitis ascendente* con infección bacteriana secundaria del árbol biliar, que cursa con fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia.

Morfología (p. 854)

La obstrucción, tanto intra- como extrahepática, produce distensión proximal de los conductos biliares, con proliferación ductulillar, edema e inflamación aguda. Si no se resuelve, la inflamación crónica activará la fibrosis periportal, que puede culminar en cicatrización hepática y formación de nódulos regenerativos: cirrosis biliar. La colestasis puede provocar degeneración plumosa de los hepatocitos periportales, edema citoplásmico con cuerpos de Mallory-Denk e infartos causados por los efectos detergentes de la bilis extravasada.

Colestasis en la sepsis (p. 855)

La sepsis puede afectar al hígado por alguno de los siguientes:

- Efectos directos de la infección intrahepática (p. ej., formación de abscesos o colangitis).
- Isquemia por hipotensión.
- Respuesta a los productos microbianos circulantes.
 - La *colestasis canalicular*, con tapones canaliculares de bilis, se asocia a células de Kupffer activadas y leve inflamación portal.
 - La *colestasis ductulillar* es un hallazgo más ominoso con dilatación de los conductos de Hering y los conductillos biliares y a menudo se asocia a un shock séptico.

Hepatitis primaria (p. 855)

Se trata de un trastorno que cursa con formación de cálculos intrahepáticos, que produce una colangitis ascendente de repetición, con destrucción inflamatoria progresiva del parénquima hepático y aumento de la incidencia de neoplasias biliares. La enfermedad tiene una prevalencia elevada en el este de Asia. Los cálculos son bilirrubinato cálcico pigmentado.

Colestasis neonatal (p. 856)

La *colestasis neonatal* (hiperbilirrubinemia conjugada prolongada) afecta a 1 de cada 2.500 recién nacidos vivos; los lactantes debutan con ictericia, orina oscura, heces claras y hepatomegalia. Las principales causas son las colangiopatías (20% de los casos; atresia biliar primaria) y una serie de trastornos que en conjunto se denominan *hepatitis neonatal* (aunque no todos son inflamatorios). Las infecciones neonatales, la deficiencia de α_1 -AT, las exposiciones a tóxicos y las enfermedades metabólicas (p. ej., Niemann-Pick) pueden ser responsables; en un 10-15% de los casos no se identifica causa alguna. Es importante establecer la etiología porque la atresia biliar exige una intervención quirúrgica.

Atresia biliar (p. 857)

La atresia biliar produce un tercio de las colestasis neonatales, que aparecen en 1 de cada 12.000 recién nacidos vivos; se define como una obstrucción de la vía biliar extrahepática en los primeros 3 meses de vida. Es la causa más frecuente de muerte por hepatopatías en la primera infancia y se trata del motivo por el que se realiza trasplante hepático en la mayor parte de los niños.

Patogenia (p. 857)

- La *forma fetal* precoz más grave (20% de los casos) se debe a un desarrollo intrauterino aberrante del árbol biliar y con frecuencia se asocia a otras malformaciones.
- La *forma perinatal*, que se supone secundaria a infecciones víricas y/o autoinmunidad, se produce por la destrucción posnatal del árbol biliar normal.

Morfología (p. 857)

En ambos tipos se encuentra inflamación y estenosis fibrosante del árbol biliar extrahepático, que progresa hacia el árbol biliar intrahepático. El hígado muestra rasgos de obstrucción florida del conducto:

- Marcada proliferación de conductos biliares.
- Edema del tracto portal.
- Fibrosis que evoluciona a cirrosis en 6 meses.

Características clínicas (p. 858)

Aparece colestasis neonatal en un lactante de peso normal al nacer, con un incremento de peso posnatal normal. Sin tratamiento (trasplante hepático), el niño muere a los 2 años de nacer.

TABLA 18-5 Principales características de la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria

Parámetro	CBP	CEP
Edad	Mediana de edad: 50 años (30-70)	Mediana de edad: 30 años
Sexo	90% mujeres	70% hombres
Evolución clínica	Progresiva	Impredecible, pero progresiva
Trastornos asociados	Síndrome de Sjögren (70%) Esclerodermia (5%) Enfermedad tiroidea (20%)	Enfermedad inflamatoria intestinal (70%) Pancreatitis ($\leq 25\%$) Enfermedades fibrosantes idiopáticas (fibrosis retroperitoneal)
Serología	95% positivos para AMA 50% positivos para ANA 40% positivos para ANCA	0-5% positivos para AMA (título bajo) 6% positivos para ANA 65% positivos para ANCA
Radiología	Normal	Estenosis y aspecto arrosariado de los conductos biliares de gran calibre; amputación de los conductos menores
Lesión ductal	Lesiones floridas del conducto y pérdida exclusivamente de pequeños conductos	Destrucción inflamatoria de los conductos intrahepáticos de gran calibre y extrahepáticos; obliteración fibrótica de los conductos intrahepáticos de mediano y pequeño calibre

AMA, anticuerpo antimitocondrial; ANA, anticuerpo antinuclear; ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo.

Colangiopatías autoinmunitarias (p. 858)

Esta sección analiza los dos principales trastornos autoinmunitarios de los conductos biliares intrahepáticos: cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP). Estos trastornos se resumen en la tabla 18-5.

Cirrosis biliar primaria (p. 858)

La CBP es un trastorno que produce la destrucción inflamatoria no supurativa de los conductos biliares de tamaño intermedio y pequeño. Se trata principalmente de una enfermedad de mujeres de mediana edad y no ocasiona de forma inexorable una cirrosis. Se cree que la CBP es un trastorno autoinmunitario. Se describen anticuerpos antimitocondriales que reconocen el componente E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2) en un 90-95% de los pacientes y son el dato analítico más característico. También se encuentran linfocitos T específicos frente a PDC-E2 y anticuerpos frente a otros componentes celulares (proteínas del poro nuclear y proteínas centroméricas).

Morfología (p. 858)

Las lesiones tienen grados variables de gravedad en el hígado.

- Inflamación crónica densa del espacio porta con granulomas focales no necrosantes asociados a destrucción de los conductos biliares interlobulillares y colestasis generalizada.
- La obstrucción biliar intrahepática determina cambios secundarios progresivos proximales con proliferación de conductillos e inflamación y necrosis de los hepatocitos periportales, que a menudo se asocian a llamativos cuerpos de Mallory-Denk.
- En los estadios avanzados, la CBP no se puede diferenciar de otros tipos de cirrosis.

Características clínicas (p. 859)

El inicio es insidioso con prurito, hepatomegalia, ictericia y xantomas (por retención del colesterol); al progresar a cirrosis, se desarrolla hemorragia por varices y encefalopatía. Aumentan las concentraciones de fosfatasa alcalina, γ -glutamilttransferasa y colesterol. Los pacientes pueden tener manifestaciones autoinmunitarias extrahepáticas (p. ej., síndrome de Sjögren, esclerodermia, tiroiditis, fenómeno de Raynaud y glomerulonefritis membranosa). Sin tratamiento, los pacientes evolucionan hasta la enfermedad terminal por uno de estos dos mecanismos: hiperbilirrubinemia o hipertensión portal. El tratamiento de la enfermedad en estadio precoz con ácido ursodesoxicólico oral retrasa mucho la progresión posiblemente porque modifica la composición bioquímica de la bilis.

Colangitis esclerosante primaria (p. 859)

La CEP es una enfermedad colestásica crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis obliterante de la vía biliar intra- y extrahepática; la dilatación de los segmentos conservados condiciona el típico aspecto «arrosariado» del contraste radiológico inyectado. Los pacientes con una CEP también presentan típicamente una colitis ulcerosa (70% de los casos); esta asociación y la existencia de autoanticuerpos circulantes (ANA, anti-SMA, factor reumatoide y un anticuerpo citoplásmico antineutrófilos p atípico [p-ANCA] frente a una proteína de la envoltura nuclear) sugieren una patogenia autoinmunitaria.

Morfología (p. 860)

Los conductos biliares muestran inflamación periductulillar y fibrosis concéntrica (en capas de cebolla), con atrofia progresiva y al final obliteración de la luz; la obstrucción acaba ocasionando una cirrosis biliar con insuficiencia hepática.

Características clínicas (p. 860)

La CEP es más frecuente en hombres de mediana edad. La evolución es prolongada (5-15 años); la enfermedad grave se asocia a pérdida de peso, ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía. Aumenta la incidencia de pancreatitis crónica y CHC; un 7% de los pacientes acaban desarrollando un CCA. El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de la enfermedad terminal.

Anomalías estructurales del árbol biliar (p. 861)**Quiste del colédoco** (p. 861)

Estas dilataciones congénitas del colédoco aparecen con mayor frecuencia en niños menores de 10 años con síntomas inespecíficos de ictericia y dolor abdominal cólico de repetición; la relación mujer:hombre es 3-4:1. Los quistes predisponen a la formación de cálculos, estenosis y estrechamientos, pancreatitis, complicaciones obstructivas biliares y carcinoma de la vía biliar en adultos.

Enfermedad fibropoliquistica (p. 861)

La enfermedad fibropoliquistica hepática es un grupo heterogéneo de lesiones, en los que las principales alteraciones son malformaciones congénitas de la vía biliar. Las lesiones se pueden encontrar de forma incidental o el paciente puede presentar hepatoesplenomegalia e hipertensión portal. Todas las lesiones se relacionan con un desarrollo anormal de la vía biliar, que representan *malformaciones de la lámina ductal* asociadas a la persistencia de la lámina ductal periportal fetal. El calibre de las vías portales afectadas determina la variabilidad de tamaño, morfología y distribución de las lesiones. La enfermedad fibropoliquistica hepática se suele asociar a una poliquistosis renal autosómica recesiva, por afectación de la proteína poliquistina (v. capítulo 20). Las personas con una hepatopatía fibropoliquistica presentan un aumento del riesgo de CCA.

- Los *complejos de von Meyenburg* («hamartomas de los conductos biliares»; p. 861) son pequeños cúmulos de conductos biliares dilatados o quistes en el seno de una estroma fibroso; son extremadamente frecuentes, pero no suelen tener repercusión clínica.
- *Quistes biliares intra- o extrahepáticos* (p. 861): de forma aislada pueden provocar colangitis ascendente, que se denomina *enfermedad de Caroli*. Cuando los quistes biliares se asocian a una fibrosis hepática congénita, la lesión se llama *síndrome de Caroli*.
- La *fibrosis hepática congénita* (p. 861) se debe a una involución incompleta de las estructuras ductales embrionarias, con la consiguiente fibrosis de la vía portal, que puede provocar hipertensión portal.

Trastornos circulatorios (p. 862)

Trastornos de la circulación hacia el hígado (p. 862)

Compromiso de la arteria hepática (p. 862)

Los infartos hepáticos son poco frecuentes por la irrigación doble del hígado. Sin embargo, la trombosis o compresión de las ramas arteriales intrahepáticas puede ser una causa infrecuente de infarto pálido localizado, que en ocasiones se vuelve hemorrágico por la sufusión de sangre portal.

Obstrucción y trombosis de la vena porta (p. 862)

Las manifestaciones de la obstrucción de la vena porta extrahepática pueden ser insidiosas y bien toleradas o catastróficas y posiblemente mortales (p. ej., por sangrado de varices). Las causas incluyen la infección o cateterización de la vena umbilical neonatal, la sepsis intraabdominal que provoca pyleflebitis en la circulación esplácnica, coagulopatías adquiridas o hereditarias, los traumatismos, las lesiones pancreáticas que inician las trombosis de la vena esplénica y la cirrosis.

Trastornos del flujo a través del hígado (p. 863)

La *cirrosis* es la causa más importante. La oclusión sinusoidal se puede deber también a una drepanocitosis, coagulación intravascular diseminada, eclampsia y tumores metastásicos intrasinusoidales difusas.

Peliosis hepática (p. 863)

La peliosis hepática es una dilatación reversible de los sinusoides hepáticos asociada a una alteración del flujo de salida de la sangre hepática. Puede asociarse a tumores malignos, tuberculosis, inmunodeficiencia tras el trasplante y administración de hormonas sexuales (p. ej., esteroides anabolizantes, anticonceptivos orales, danazol). Se han identificado especies de *Bartonella* en las células endoteliales sinusoidales de la peliosis asociada al sida. Se ignora la etiología; las lesiones típicamente regresan tras la corrección de las causas subyacentes.

Obstrucción al flujo de salida venoso hepático (p. 863)

Trombosis de la vena suprahepática (p. 863)

El *síndrome de Budd-Chiari* aparece cuando se obstruyen dos o más venas hepáticas mayores; las lesiones hepáticas son consecuencia del aumento de la presión de la sangre intrahepática. La trombosis de la vena hepática se describe en los pacientes con síndromes mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera), coagulopatías hereditarias, embarazo, síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, hemoglobinuria paroxística nocturna y cánceres intraabdominales.

La mortalidad de la trombosis aguda de la vena hepática no tratada es elevada; una derivación portosistémica quirúrgica inmediata mejora el pronóstico. Los casos subagudos o crónicos se asocian a una mortalidad mucho menor, pero pueden desarrollar una fibrosis superpuesta.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (*enfermedad venooclusiva; p. 864*)

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), que fue descrito originalmente en jamaicanos bebedores de té silvestres que contienen el alcaloide pirrolicidina, se produce actualmente sobre todo como consecuencia de las lesiones tóxicas del endotelio sinusoidal por la quimioterapia; la mortalidad se aproxima al 30%. Los pacientes consultan por hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso e ictericia.

Morfología (p. 864)

El SOS se caracteriza por una obliteración parcheada de las raíces de menor tamaño de la vena hepática por edema endotelial y depósito de colágeno. El SOS agudo muestra congestión centrolobulillar con necrosis hepatocelular, mientras que la enfermedad progresiva presenta obliteración de las luces venulares con densa fibrosis perivenular y depósitos de hemosiderina.

Gestión pasiva y necrosis centrolobulillar (p. 864)

La *hipoperfusión sistémica* (p. ej., *shock*) produce necrosis de los hepatocitos que rodean la vena central (*necrosis centrolobulillar*). Cuando se superpone una congestión pasiva (p. ej., insuficiencia cardíaca derecha o pericarditis constrictiva), aparece además hemorragia, lo que da origen a una *necrosis hemorrágica centrolobulillar* en la que el hígado adopta un aspecto variegado y moteado («hígado en nuez moscada»). La insuficiencia cardíaca derecha prolongada es origen de congestión crónica pasiva y fibrosis pericentral (*esclerosis cardíaca*), que incluso llega a cirrosis.

Complicaciones hepáticas del trasplante de órganos y de células madre hematopoyéticas (p. 865)**Enfermedad injerto contra anfitrión y rechazo del injerto hepático** (p. 865)

- La enfermedad injerto contra anfitrión (EICA) aparece en los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de médula ósea y se caracteriza por el *ataque directo por los linfocitos de las células hepáticas, sobre todo del epitelio del conducto biliar*.
 - La *EICA aguda* se caracteriza por hepatitis (inflamación parenquimatosas y necrosis de hepatocitos), inflamación vascular crónica y proliferación de la íntima (*endotelitis*) y *destrucción del conducto biliar*.
 - La *EICA crónica* se asocia a inflamación del espacio porta, destrucción de los conductos biliares (o pérdida completa de los mismos) y fibrosis.
- El *rechazo agudo* de los aloinjertos de hígado se asocia a inflamación del espacio porta (que con frecuencia incluye eosinófilos), lesiones del conducto biliar y endotelitis. El *rechazo crónico*, que ocurre meses o años después del trasplante, se caracteriza por pérdida del conducto biliar y arteriopatía, con pérdida final del injerto.

Hepatopatías asociadas al embarazo (p. 865)

Se encuentran alteraciones en las pruebas de función hepática de un 3-5% de las gestaciones. La hepatitis vírica es la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo; salvo en el caso del VHE (mortalidad del 20% durante la gestación), estas infecciones no se ven influidas por el embarazo. En raras ocasiones (0,1%) la propia gestación es origen de complicaciones hepáticas directas (en general no mortales): el hígado graso agudo del embarazo (HGAE) y la colestasis intrahepática del embarazo (CIE).

Preeclampsia y eclampsia (p. 866)

La *preeclampsia* afecta a un 3-5% de las gestaciones; se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema periférico, trastornos de la coagulación y

grados variables de coagulación intravascular diseminada. Cuando aparece hiperreflexia y convulsiones, el proceso pasa a denominarse *eclampsia* y en los casos graves es preciso interrumpir el embarazo. El síndrome *HELLP* (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia) puede ser la manifestación principal de la preeclampsia.

Morfología (p. 866)

A nivel macroscópico se encuentran parches pequeños, hemorrágicos, rojizos con áreas ocasionales de infarto blanco-amarillentas. Desde un punto de vista microscópico se reconocen depósitos de fibrina sinusoidales periportales, necrosis periportal y hemorragia. La coalescencia de los focos de sangrado condiciona la aparición de hematomas hepáticos, que pueden romperse con consecuencias mortales.

Hígado graso agudo del embarazo (p. 866)

El HGAE es una entidad infrecuente (1 de cada 13.000 embarazos) que se presenta con un espectro clínico que va desde una disfunción subclínica de los hepatocitos a la insuficiencia hepática, con coma y muerte. En general, existe una disfunción mitocondrial; en concreto, una deficiencia fetal congénita de la 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga genera concentraciones tóxicas de metabolitos fetales, que pueden ocasionar hepatotoxicidad materna. A nivel microscópico se observa una *esteatosis microvesicular*; en los casos graves se encuentra inflamación portal con pérdida de hepatocitos y desorganización del lobulillo. El tratamiento definitivo es interrumpir el embarazo.

Colestasis intrahepática del embarazo (p. 866)

La CIE se atribuye a las alteraciones hormonales durante el embarazo; se caracteriza por prurito e ictericia en el tercer trimestre con leve colestasis. Aunque en general es benigno, el prurito puede ser grave y se pueden encontrar también colelitiasis o mala absorción en la madre.

Nódulos y tumores (p. 867)

Hiperplasias nodulares (p. 867)

La hiperplasia nodular son nódulos hepatocelulares solitarios o múltiples sin cirrosis; la posible causa es una obliteración vascular hepática con hipertrofia compensadora de los lobulillos adyacentes bien vascularizados.

- La *hiperplasia nodular focal* afecta a adultos de mediana edad o jóvenes y es una masa irregular no encapsulada con una cicatriz fibrosa central de forma estrellada.
- La *hiperplasia nodular regenerativa* es una transformación nodular difusa del hígado *sin fibrosis* y se produce como consecuencia de procesos que alteran el flujo de sangre intrahepática (p. ej., trasplantes de órganos sólidos [sobre todo riñón], trasplantes de médula ósea y vasculitis).

Neoplasias benignas (p. 867)

- Los *hemangiomas cavernosos* son los tumores hepáticos benignos más frecuentes; son idénticos a los tumores vasculares descritos en otras localizaciones (v. capítulo 11).
- Los *adenomas hepatocelulares* (p. 867) son neoplasias benignas de hepatocitos, que alcanzan hasta 30 cm de diámetro; son más frecuentes en las mujeres jóvenes, en general asociados al uso de anticonceptivos orales. Se describen tres subtipos con riesgos variables de transformación maligna:
 - *Adenomas hepatocelulares con inactivación de HNF1- α* : HNF1- α codifica un factor de transcripción y las mutaciones en línea germinal son responsables de la diabetes de aparición en la madurez del joven autosómica dominante de tipo 3. Estas lesiones suelen afectar a mujeres.

- **Adenomas hepatocelulares con activación de la β -catenina:** las mutaciones con activación de la β -catenina se consideran asociadas a un riesgo muy elevado de malignización y se deberían extirpar aunque sean asintomáticas. Se asocian al consumo de anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes en mujeres y hombres.
- **Adenomas hepatocelulares inflamatorios:** estas lesiones afectan a hombres y mujeres y se asocian a ENA. Presentan mutaciones activadoras de gp130, un correceptor de la IL-6, que determina la transmisión de señales constitutiva por JAK-STAT y la sobreexpresión de reactantes de fase aguda. Muestran un pequeño riesgo de malignización.

Tumores malignos (p. 869)

- En EE. UU. la inmensa mayoría de los tumores que afectan al hígado son las *metástasis*.
- El *CHC* es el tipo más frecuente de cáncer hepático *primario*; el *CCA* es mucho menos frecuente.

Hepatoblastoma (p. 869)

El hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la primera infancia. Un rasgo característico es la activación de la vía de transmisión de señales Wnt- β -catenina; los hepatoblastomas se asocian también al síndrome de poliposis familiar y el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

- El *tipo epitelial* recuerda vagamente el desarrollo del hígado.
- El *tipo mixto epitelial y mesenquimatoso* contiene focos de diferenciación mesenquimatoso, que incluyen cartílago, osteoide o músculo estriado.

Los hepatoblastomas suelen ser mortales si no se tratan, pero la resección y quimioterapia consiguen supervivencias del 80% a los 5 años.

Carcinoma hepatocelular (p. 870)

El CHC representa aproximadamente un 5% de todos los cánceres a nivel mundial con un predominio en hombres que oscila entre 3 y 8:1. Es más frecuente en los países en vías de desarrollo con alta frecuencia de infección por el VHB, sobre todo cuando la infección comienza durante la lactancia y la frecuencia de portadores es elevada. La mitad de estos casos no se asocian a cirrosis, sino que parece que puede contribuir mucho la exposición a aflatoxina (una micotoxina elaborada por las especies de *Aspergillus* que contaminan las cosechas almacenadas). En las poblaciones occidentales, el incremento de la frecuencia de infección por hepatitis C está condicionando un aumento de la incidencia de CHC.

Patogenia (p. 870)

El CHC suele originarse sobre una hepatopatía crónica. Los principales factores etiológicos son las infecciones víricas (VHB o VHC), el alcoholismo crónico, la EHNA y los contaminantes alimentarios (p. ej., aflatoxinas); otras causas menos frecuentes son la hemocromatosis, la tirosinemia y la deficiencia de α_1 -AT. Se describen mutaciones activadoras de β -catenina en un 40% de los casos de CHC e inactivación de p53 en un 60%. La inflamación crónica se asocia a los productos genotóxicos, la producción de citocinas y la regeneración de los hepatocitos y parece que estos cambios, junto con una susceptibilidad genética de base, subyacen a la carcinogénesis. La IL-6 puede suprimir la diferenciación de los hepatocitos y fomentar la proliferación de los mismos mediante la regulación de la función del factor de transcripción HNF4- α .

Morfología (p. 872)

El CHC puede debutar como una masa solitaria, con nódulos multifocales o como un cáncer difuso infiltrante con aumento de tamaño masivo del hígado, a menudo (aunque no siempre) sobre una cirrosis de base; es frecuente la diseminación intrahepática y la invasión vascular. Histológicamente, las lesiones pueden ser desde bien diferenciadas a muy anaplásicas e indiferenciadas.

- Una variante típica es el *carcinoma fibrolaminar*. Representa un 5% de los CHC y suele cursar como un tumor solitario duro y escirro en personas de 20-40 años *sin una hepatopatía crónica*. Las células son bien diferenciadas y se disponen en cordones o nidos separados por densos haces de colágeno laminar.

Características clínicas (p. 873)

Los rasgos típicos incluyen hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso y elevación de la α -fetoproteína sérica. El pronóstico depende de la capacidad de reseca el tumor; la mortalidad se produce por caquexia, hemorragia digestiva o por varices esofágicas, insuficiencia hepática con coma hepático o rotura del tumor con hemorragia mortal.

Colangiocarcinoma (p. 874)

El CCA se origina a partir de elementos de la vía biliar intra- y extrahepática; un 50-60% son perihiliares (los denominados *tumores de Klatskin*), un 20-30% son distales y un 10% son intrahepáticos. El CCA es responsable de un 3% de todas las muertes por cáncer en EE. UU. y un 7,6% a nivel mundial. El pronóstico es muy malo porque no suele ser reseca cuando se diagnostica.

Aunque la mayor parte de los casos aparecen sin aparentes procesos antecedentes, la inflamación crónica y la colestasis incrementan el riesgo. El CCA se puede asociar a CEP, lesiones fibropoliúísticas congénitas, hepatolitiasis, ENA e infección por el VHB o el VHC. En el sudeste asiático, un factor de riesgo fundamental es la infección prolongada de la vía biliar por el parásito *Opisthorchis sinensis*.

Morfología (p. 874)

El CCA puede manifestarse como una masa solitaria de gran tamaño, como nódulos multifocales o como una lesión infiltrante difusa. A diferencia de lo que sucede con el CHC, el CCA es típicamente pálido porque el epitelio biliar no secreta bilirrubina. A nivel histológico existen elementos del conducto biliar con grados variables de diferenciación, que recuerdan a adenocarcinomas de cualquier origen en el tubo digestivo; la mayor parte de los CCA muestran una notable desmoplasia con estroma colágeno denso.

Otros tumores hepáticos primarios malignos (p. 875)

Algunos tumores son una *combinación de carcinoma hepatocelular y CCA*, lo que sugiere que se originan en una célula madre multipotencial. Los *angiosarcomas* hepáticos recuerdan a los de cualquier otro origen y se asocian a la exposición a cloruro de vinilo, arsénico o Thorotrast. Los *linfomas* hepáticos (principalmente linfomas B de células grandes difusos) afectan principalmente a hombres de mediana edad y pueden asociarse a hepatitis B y C, VIH y CBP.

Metástasis (p. 875)

Cualquier tumor maligno del organismo, incluidos los derivados de los elementos hematopoyéticos, pueden diseminarse al hígado; los más frecuentes son los originados en colon, mama, pulmón y páncreas. Típicamente existen múltiples implantes, con aumento de tamaño masivo del hígado. Los implantes grandes suelen tener defectos en el aporte vascular y desarrollan necrosis central. Suele producirse una afectación hepática masiva antes de que se desarrolle una insuficiencia hepática.

■ VESÍCULA BILIAR (p. 875)

Malformaciones congénitas (p. 875)

La vesícula biliar puede faltar de forma congénita o estar localizada a nivel aberrante (p. ej., estar inmersa en la sustancia hepática); otras variantes

incluyen un fondo plegado (*gorro frigio*) o la duplicación o bilobulación de la vesícula. Se puede encontrar una agenesia del colédoco o el conducto hepático o una estenosis por hipoplasia de los conductos biliares.

Colelitiasis (cálculos biliares) (p. 875)

Más del 95% de la patología de la vía biliar se debe a la colelitiasis. Los cálculos afectan a un 10-20% de los adultos en los países desarrollados; un 90% de los cálculos son de *colesterol* (> 50% monohidrato de colesterol) y el resto son pigmentarios (sales de bilirrubinato cálcico). La inmensa mayoría de los cálculos permanecen asintomáticos durante décadas.

Los *factores de riesgo de los cálculos de colesterol* se relacionan con un aumento de la captación o síntesis de colesterol hepático o un aumento de la secreción de colesterol biliar (p. 876):

- Nativos americanos; prevalencia del 75% entre los grupos hopi, navajo y pima.
- Países industrializados.
- Aumento de la edad, más frecuente en mujeres que en hombres (relación 2:1).
- Influencia estrogénica, incluidos los anticonceptivos orales y el embarazo.
- Obesidad, síndromes metabólicos, hipercolesterolemia y pérdida de peso rápida.
- Estasis vesicular, como sucede en las lesiones medulares.
- Trastornos hereditarios en relación con el transporte biliar intrahepático (p. ej., variantes frecuentes del transportador de esteroides de la casete de unión a la adenosina trifosfato [ATP] codificadas por el gen *ABCG8*).

Patogenia

- *Cálculos de colesterol* (p. 876): cuando la concentración de colesterol supera la capacidad de solubilizarlo de las sales biliares (*supersaturación*), el colesterol se conforma en cristales de monohidrato de colesterol sólido. Cuatro procesos contribuyen a la formación de cálculos de colesterol:
 - La bilis debe estar sobresaturada de colesterol.
 - Una hipomotilidad de la vesícula fomenta la nucleación de los cristales.
 - La nucleación del colesterol en la bilis se acelera por microprecipitados de sales de calcio (sales inorgánicas o de bilirrubina).
 - La hipersecreción de moco en la vesícula atrapa los cristales y permite su agregación en cálculos.
- *Cálculos pigmentarios* (p. 876): los cálculos pigmentarios se forman en presencia de bilirrubina no conjugada (*sobre todo en relación con trastornos hemolíticos crónicos*) y precipitación de las sales de bilirrubinato cálcico. En los países en vías de desarrollo, los cálculos pigmentarios se forman a menudo porque las infecciones biliares (p. ej., *Escherichia coli*, *Ascaris lumbricoides* u *O. sinensis*) fomentan la desconjugación del glucurónido de bilirrubina.

Morfología (p. 877)

- Los *cálculos de colesterol* aparecen de forma exclusiva en la vesícula y son típicamente duros y amarillo pálido; las sales de bilirrubina pueden darles un color negro. Cuando están constituidos principalmente por colesterol, son radiotransparentes; el depósito de carbonato cálcico alcanza intensidad suficiente como para hacerlos radiopacos en un 10-20% de los cálculos. Los cálculos solitarios son ovoideos, mientras que los múltiples suelen ser facetados.
- Los *cálculos pigmentarios* pueden ser negros (bilis vesicular estéril) o pardos (si existe infección); ambos son blandos y en general múltiples y un 50-75% de los cálculos pigmentarios son radiopacos.

Características clínicas (p. 877)

Aproximadamente un 70-80% de los pacientes con cálculos siguen asintomáticos durante toda la vida; los pacientes con cálculos desarrollan

síntomas con una frecuencia de 1-4% anual y el riesgo disminuye con el tiempo. Los *síntomas* incluyen dolor cólico espasmódico por el paso de los cálculos a los conductos biliares (los cálculos más pequeños suelen causar síntomas con más frecuencia que los grandes). La inflamación asociada en la vesícula (*colecistitis*) origina dolor abdominal en el cuadrante superior derecho. Las complicaciones más graves son empiema, perforación, fistulas, inflamación de la vía biliar (*colangitis*), colestasis obstructiva o pancreatitis y erosión de un cálculo hacia el intestino adyacente (*íleo por cálculos*). Las secreciones mucinosas fluidas de una vesícula obstruida la distienden (*mucocele*). También aumenta el riesgo de carcinoma de vesícula biliar.

Colecistitis (p. 877)

Colecistitis aguda (p. 877)

La colecistitis aguda es una inflamación vesicular aguda precipitada sobre todo por la obstrucción por cálculos. El 10% de casos que no se asocia a cálculos se corresponde con pacientes gravemente enfermos.

Patogenia (p. 878)

- La *colecistitis aguda litiásica* (con cálculos) se inicia por la irritación química de la vesícula por los ácidos biliares retenidos; posteriormente se liberan mediadores inflamatorios (lisolecitina, prostaglandinas) y la vesícula sufre dismotilidad. En los casos graves la distensión y el aumento de las presiones lumbales comprometen el flujo de sangre a la mucosa y ocasionan isquemia; la contaminación bacteriana puede ser una complicación tardía.
- La *colecistitis aguda alitiásica* se debe a isquemia por reducción del flujo en la circulación terminal de la arteria cística; se produce en pacientes con sepsis que tienen hipotensión y fracaso multiorgánico, inmunodepresión, traumatismos graves o quemaduras, diabetes mellitus o infecciones.

Morfología (p. 878)

En la colecistitis aguda se encuentra una vesícula grande, tensa, de color rojo brillante a negro-verdoso con exudado fibrinoso en la serosa. El contenido luminal oscila de turbio a purulento. En los casos graves, la vesícula se transforma en un órgano necrótico negro verdoso (*colecistitis gangrenosa*) con múltiples perforaciones. En los casos leves solo aparece edema e hiperemia vesicular.

Características clínicas (p. 878)

La colecistitis aguda puede ser leve e intermitente o constituir una emergencia quirúrgica. Los *síntomas* incluyen dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico, fiebre, anorexia, taquicardia, diaforesis, y náuseas y vómitos. La presencia de ictericia sugiere obstrucción del colédoco.

Los ataques autolimitados ceden en unos días; hasta un 25% de los pacientes sufren síntomas más graves y deben ser operados. En los pacientes graves con colecistitis alitiásica puede que los síntomas no resulten evidentes por los procesos patológicos asociados y la mortalidad es elevada.

Colecistitis crónica (p. 878)

La colecistitis crónica puede ser consecuencia de brotes repetidos de colecistitis aguda, pero a menudo se desarrolla sin antecedentes de ataques previos. Aunque suelen existir cálculos (90%), pueden no tener un papel directo en la aparición de inflamación. Parece más bien que la sobresaturación de la bilis con colesterol de forma crónica permite la su fusión de colesterol a la pared vesicular y el inicio de la inflamación y la dismotilidad vesicular. Las poblaciones de pacientes y los síntomas son iguales que en la colecistitis aguda.

Morfología (p. 878)

La vesícula puede estar retraída (por fibrosis), tener un tamaño normal o estar aumentada de tamaño (por obstrucción). La pared muestra un engrosamiento variable y es blanco-grisáceo. La mucosa está conservada en general, pero puede estar atrófica. Es frecuente encontrar macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia (*colecistolisis*) y también cálculos. El grado de inflamación es variable con ocasionales evaginaciones mucosas (*senos de Rokitansky-Aschoff*). En raras ocasiones se encuentra calcificación distrófica de la pared (*vesícula de porcelana*) o una vesícula fibrosada nodular con marcada reacción inflamatoria histiocítica (*colecistitis xantogranulomatosa*).

Características clínicas (p. 879)

Se producen ataques repetidos de dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho sordo o cólico. Las complicaciones son iguales que en la colecistitis aguda, incluida la sobreinfección bacteriana, la perforación de la vesícula y la formación de abscesos o peritonitis, y la aparición de fístulas bilioentéricas.

Carcinoma (p. 879)

Los carcinomas de vesícula biliar son ligeramente más frecuentes en las mujeres y típicamente debutan pasados los 70 años de edad. Coexisten cálculos en un 95% de los pacientes de EE. UU.; la inflamación crónica vesicular (asociada o no a cálculos) representa un factor de riesgo clave. Los cálculos son precursores menos frecuentes en la población asiática, mientras que las enfermedades piógenas y parasitarias predominan como causas. Los cánceres de vesícula contienen alteraciones moleculares repetidas: se sobreexpresa ERBB2 (Her-2/neu) en un 30-60% de los casos y existen mutaciones de los genes remodeladores de la cromatina (*PBRM1* y *MLL3*) en un 25% de los mismos.

Morfología (p. 880)

Los tumores pueden ser *infiltrantes*, con engrosamiento difuso e induración de la vesícula biliar, o *exofíticos*, que crecen hacia la luz en forma de masas irregulares parecidas a una coliflor. La mayor parte de los carcinomas de vesícula son adenocarcinomas; su aspecto histológico varía desde lesiones papilares a infiltrantes y pueden ser de moderadamente diferenciados a indiferenciados. Son raras las variantes escamosa, adenoescamosa, carcinoma o mesenquimatoso. Los tumores infiltran de forma local el hígado y alcanzan el conducto cístico y los ganglios portales, y pueden determinar una siembra metastásica del peritoneo, las vísceras y los pulmones.

Características clínicas (p. 880)

Los *síntomas* son insidiosos y no se pueden diferenciar de los causados por una litiasis. Los tumores suelen ser irreseccables cuando se diagnostican.

Malformaciones congénitas (p. 883)**Páncreas dividido** (p. 883)

Se trata de la malformación pancreática congénita más frecuente (incidencia 3-10%). La falta de fusión de los sistemas de conductos ventral y dorsal del feto condiciona que la mayor parte de las secreciones pancreáticas se drenen a través de la papila menor de pequeño calibre (en lugar de hacerlo a través de la papila de Vater, de mayor tamaño); esta estenosis relativa predispone a la pancreatitis crónica.

Páncreas anular (p. 883)

Un anillo a modo de banda de tejido pancreático normal rodea por completo la segunda porción del duodeno y puede condicionar su obstrucción.

Páncreas ectópico (p. 883)

Es frecuente encontrar parénquima pancreático en localización anormal (incidencia 2%); la localización incluye estómago, duodeno, yeyuno, divertículo de Meckel e ileon. Son típicamente lesiones submucosas, que pueden ser solitarias o múltiples, y que miden de varios milímetros a unos pocos centímetros. Aunque la mayoría son asintomáticos, pueden producir inflamación y dolor, y en raras ocasiones hemorragia mucosa.

Agenesia (p. 884)

Algunos casos de ausencia congénita del páncreas se asocian a mutaciones homocigóticas en línea germinal del gen *PDX1*, que codifica un factor de transcripción de la homeocaja.

Pancreatitis (p. 884)

El páncreas se protege a sí mismo de la autodigestión enzimática mediante los siguientes mecanismos:

- Las enzimas digestivas se sintetizan en forma de proenzimas inactivas (*cimógenos*), concentrados dentro de los gránulos secretores.
- Los cimógenos se metabolizan típicamente para dar origen a enzimas funcionales por acción de la tripsina, que no se activa hasta que el precursor tripsinógeno se encuentra con la enteropeptidasa duodenal (enterocinasa) en el intestino delgado.
- Las células acinares y ductales secretan inhibidores de la tripsina, incluido el *inhibidor de la serina proteasa Kazal de tipo 1 (SPINK1)*, que limita la activación de la tripsina intrapancreática.
- El calcio bajo induce la degradación e inactivación de la tripsina por sí misma.

La pancreatitis se produce cuando se pierde el equilibrio entre estos mecanismos protectores. La pancreatitis se divide en dos variantes, *aguda* y

crónica; aunque ambas se inician por lesiones que producen una autodigestión del páncreas, las características clínicas y patológicas son distintas.

Pancreatitis aguda (p. 884)

La pancreatitis aguda es una lesión parenquimatosa reversible asociada a inflamación; un 80% de los casos se asocian a enfermedad de la vía biliar (sobre todo cálculos) o alcoholismo (tabla 19-1).

Patogenia (p. 884)

La pancreatitis aguda se debe a una liberación y activación inadecuadas de las enzimas pancreáticas, que digieren el parénquima e inducen inflamación; en concreto, el episodio desencadenante más importante es la activación en un momento inadecuado del tripsinógeno.

- La proelastasa y las fosfolipasas se activan mediante proteólisis, dañando los vasos y el tejido adiposo, respectivamente.
- La tripsina convierte la precalicreína en calicreína, que activa tanto la cinina como el factor XII, siendo este último el que inicia las vías del complemento y la coagulación.
- La inflamación y la trombosis pancreática causan lesiones en las células acinares y amplifican la activación intraparenquimatosa de las enzimas.

Los mecanismos que subyacen a la activación de las enzimas pancreáticas son los siguientes:

- La *obstrucción del conducto pancreático* puede relacionarse con la presencia de cálculos o barro biliar en la ampolla de Vater, con neoplasias periampulares, coledococelos (dilataciones quísticas congénitas del conducto colédoco), parásitos (p. ej., *Ascaris lumbricoides*) o malformaciones congénitas, como el páncreas dividido. Esta obstrucción condiciona la acumulación intersticial de líquido rico en enzimas; la lipasa de este líquido (sintetizada en una forma activada) provoca necrosis grasa, con la consiguiente liberación parenquimatosa de citocinas proinflamatorias. La consiguiente inflamación y edema intersticial alteran el flujo vascular, sumando la isquemia a la lesión parenquimatosa en desarrollo.
- Las *lesiones primarias de las células acinares* se pueden producir por estrés oxidativo, con generación de factores de transcripción NF- κ B, que inducen las citocinas que regulan las respuestas inflamatorias.

TABLA 19-1 Factores etiológicos en la pancreatitis aguda

Metabólicos

Alcoholismo
Hiperlipoproteínemia
Hipercalcemia
Fármacos (p. ej., azatioprina)

Genéticos

Mutaciones de los genes que codifican la tripsina, los reguladores de la tripsina o las proteínas que regulan el metabolismo del calcio

Mecánicos

Cálculos
Traumatismos
Lesiones yatrógenas
Lesiones por procedimientos
Técnicas endoscópicas con inyección de contrastes

Vasculares

Shock
Ateroembolia
Vasculitis

Infeciosos

Parotiditis

El aumento de las concentraciones de calcio por cualquier mecanismo incrementa la activación enzimática fomentando la autoinhibición de la autodigestión de la tripsina.

- *Transporte intracelular defectuoso de proenzimas dentro de las células acinares*: las enzimas exocrinas que se dirigen de forma errónea hacia los lisosomas en lugar de hacerlo a las vías secretoras condicionan una hidrólisis lisosómica de las proenzimas con activación y liberación enzimática.
- El *alcohol* ejerce un efecto tóxico directo sobre las células acinares pancreáticas y también aumenta el estrés oxidativo. El alcohol puede producir una obstrucción funcional porque: 1) contrae el esfínter a nivel de la ampolla de Vater, y 2) aumenta la secreción de proteínas pancreáticas, con aparición de tapones de proteínas densos que bloquean los conductos pequeños.
- Los *trastornos metabólicos* pueden producir cuadros de hipertrigliceridemia e hipercalcemia (p. ej., la debida al hiperparatiroidismo).
- *Fármacos*: hay muchos fármacos implicados, desde la furosemida hasta los estrógenos o los quimioterápicos; la mayor parte de los mecanismos se desconocen.
- *Lesiones físicas de las células acinares* (p. ej., traumatismos abdominales cerrados o lesiones durante la cirugía o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica).
- *Lesiones isquémicas de las células acinares* (p. ej., debidas a shock, trombosis vasculares, embolias o vasculitis).
- Las *infecciones* (p. ej., la parotiditis) pueden ser causa de daño directo de las células acinares.
- La *fibrosis quística* (v. capítulo 10) se asocia a pancreatitis, sobre todo en pacientes con mutaciones asociadas de *SPINK1*. Las mutaciones del gen regulador de la conductancia en la fibrosis quística (CFTR) reducen la secreción de bicarbonato por las células ductales pancreáticas, fomentando la formación de tapones de proteínas y la obstrucción de los conductos.
- La *pancreatitis hereditaria* (p. 886) se caracteriza por brotes repetidos de pancreatitis que se inician típicamente en la infancia. La mayor parte de los casos presentan mutaciones autosómicas dominantes con ganancia de función del gen del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*), lo que condiciona que la tripsina activada se vuelva resistente a su propia autoinactivación. Otros pacientes tienen mutaciones inactivadoras autosómicas recesivas de *SPINK1*; las proteínas alteradas no consiguen inhibir la actividad de la tripsina. Los pacientes con pancreatitis hereditaria muestran un riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que alcanza un 40% a lo largo de la vida.

Morfología (p. 887)

La pancreatitis aguda puede oscilar desde un edema intersticial e inflamación leves hasta una extensa necrosis y hemorragia. Las características fundamentales son las siguientes:

- Fuga vascular que provoca edema.
- Necrosis de la grasa regional por las enzimas lipolíticas.
- Inflamación aguda.
- Destrucción proteolítica de la sustancia pancreática.
- Daño vascular con la consiguiente hemorragia intersticial.

La pancreatitis leve (aguda intersticial) solo muestra las tres primeras características. La *pancreatitis aguda necrosante* se asocia a necrosis parenquimatosa gris-blanquecina y necrosis grasa blanca parecida a la tiza. En la pancreatitis hemorrágica aguda se observa hemorragia parcheada negro-rojiza entremezclada con la necrosis grasa.

Características clínicas (p. 887)

Los pacientes consultan típicamente por dolor abdominal, náuseas y anorexia, asociadas a un aumento de las concentraciones plasmáticas de

enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa). La pancreatitis aguda florida es una emergencia médica que cursa como un «abdomen agudo» (intenso dolor abdominal), colapso vascular periférico y shock por la explosiva activación de la respuesta inflamatoria sistémica. Los pacientes fallecen (5%) por shock, síndrome de dificultad respiratoria aguda o insuficiencia renal aguda.

Los hallazgos analíticos incluyen un marcado incremento de la amilasa sérica (y posteriormente de la lipasa); en ocasiones se observa glucosuria. Se produce hipocalcemia por precipitación de los jabones de calcio en la necrosis grasa. En la mitad de los casos aproximadamente se produce una infección secundaria de los restos necróticos.

El tratamiento incluye limitar la ingesta oral para «dejar descansar» al páncreas con analgesia, nutrición y soporte de volumen. El páncreas puede recuperar la función normal si se resuelve la pancreatitis aguda. Las posibles secuelas son *abscesos pancreáticos* estériles por la licuefacción del tejido y la formación de *seudoquistes pancreáticos*, colecciones localizadas de material necrótico hemorrágico rico en enzimas pancreáticas.

Pancreatitis crónica (p. 888)

La pancreatitis crónica se define como inflamación con *destrucción irreversible del parénquima y fibrosis*; en estadios avanzados se destruye también el parénquima endocrino. La incidencia oscila entre un 0,04 y 5% de la población; el paciente típico es un hombre de mediana edad. Las causas se solapan con las de la pancreatitis aguda, pero el consumo de alcohol a largo plazo es la más frecuente; aproximadamente un cuarto de los casos de pancreatitis crónica tienen una base genética. La obstrucción del conducto pancreático de larga evolución (por cálculos o por una neoplasia) y las lesiones autoinmunitarias son otras etiologías.

Patogenia (p. 888)

La mayoría de los pacientes con brotes repetidos de pancreatitis aguda desarrollan una pancreatitis crónica.

- La *pancreatitis aguda* produce fibrosis perilobulillar, distorsión de los conductos y alteraciones de las secreciones pancreáticas.
- La *producción de mediadores inflamatorios a nivel local* provoca la muerte de células acinares; las citocinas fibrogénicas (p. ej., el factor de crecimiento transformante β [TGF- β]) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) fomentan la fibrosis mediante la activación de los miofibroblastos periacinares (fig. 19-1).
- La *pancreatitis autoinmunitaria* se asocia a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (Ig) G4 y es una manifestación de la enfermedad relacionada con IgG4 (v. capítulo 6).

Morfología (p. 888)

El tejido acinar pancreático se sustituye por un tejido conjuntivo fibroso denso con relativa conservación de los islotes de Langerhans hasta estadios tardíos. El páncreas es duro con calcificaciones focales. La pancreatitis crónica asociada al consumo de alcohol muestra dilatación ductal con calcificaciones intraluminales y tapones de proteínas. La *pancreatitis autoinmunitaria* se caracteriza por un infiltrado de células inflamatorias mixto, con venulitis y aumento del número de células plasmáticas productoras de IgG4.

Características clínicas (p. 889)

La pancreatitis crónica puede ser silente o venir antecedida por brotes de dolor y/o ictericia repetidos. Los episodios se pueden precipitar por el consumo abusivo de alcohol, una ingesta excesiva (aumento de la demanda pancreática) y por los opiáceos (u otros fármacos), que aumentan el tono del esfínter de Oddi. Las complicaciones tardías se relacionan principalmente con la pérdida de la función endocrina y exocrina:

- Malabsorción.
- Diabetes mellitus.
- Sseudoquistes.

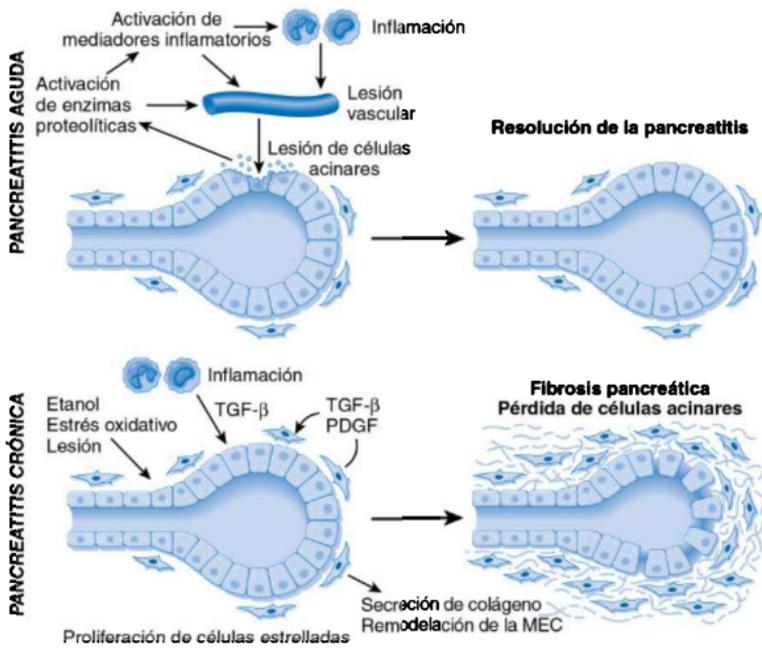


Figura 19-1 Comparación de los mediadores en la pancreatitis aguda y crónica.

En la *pancreatitis aguda* (arriba), la lesión acinar condiciona la liberación de enzimas proteolíticas, con la consiguiente activación de la cascada de la coagulación, inflamación aguda y crónica, lesiones vasculares y edema. En la mayoría de los casos se consigue una resolución completa con recuperación de la masa de células acinares. En la *pancreatitis crónica* (abajo), los episodios repetidos de lesión de las células acinares inducen las citocinas profibrógenas, como TGF- β y PDGF. Estas estimulan la proliferación de los miofibroblastos, la secreción de colágeno y la remodelación de la matriz extracelular (MEC). Las lesiones repetidas producen fibrosis irreversible con pérdida de la masa de células acinares y, en último término, insuficiencia pancreática.

El pronóstico a largo plazo es malo, con una mortalidad del 50% a los 20-25 años.

Quistes no neoplásicos (p. 889)

Quistes congénitos (p. 889)

Los quistes congénitos se deben a una alteración en el desarrollo de los conductos pancreáticos; en la *poliquistosis congénita* (v. capítulo 20) a menudo coexisten con quistes renales y hepáticos. En la *enfermedad de von Hippel Lindau* (v. capítulo 28) se encuentran quistes pancreáticos y angiomas del sistema nervioso central. Suelen ser uniloculares y de pared delgada con un epitelio de revestimiento cúbico.

Seudoquistes (p. 889)

Los pseudoquistes son colecciones de material necrótico hemorrágico rico en enzimas pancreáticas; se forman por la delimitación de áreas de necrosis grasa y suponen un 75% de los quistes pancreáticos. No tienen revestimiento epitelial (por eso se llaman «pseudoquistes»), sino que se rodean por tejido de granulación fibrosado. Se producen tras brotes de pancreatitis aguda o tras un traumatismo. Aunque pueden resolverse de forma espontánea, pueden sufrir una infección secundaria o comprimir estructuras adyacentes.

Neoplasias (p. 890)

Las neoplasias pancreáticas se dividen de forma general en quísticas o sólidas.

Neoplasias quísticas (p. 890)

Solo un 5-15% de los quistes pancreáticos son neoplasias y los tumores quísticos representan menos de un 5% de las neoplasias pancreáticas; típicamente cursan como masas indoloras de crecimiento lento.

- *Neoplasias quísticas serosas (cistoadenomas serosos)*: representan un 25% de todas las neoplasias quísticas y afectan típicamente a mujeres mayores de 60 años; suelen ser nódulos solitarios bien delimitados, que se localizan en la cola del páncreas con una cicatriz estrellada central. La inactivación del gen supresor de tumores *VHL* es la alteración genética más frecuente. Casi siempre son benignas y la resección resulta curativa.
- *Neoplasias mucinosas quísticas*: casi un 95% afectan a mujeres y la mayor parte son masas indoloras de crecimiento lento en la cola del páncreas. Estas neoplasias quísticas multiloculadas se revisten por células cilíndricas productoras de mucina en el seno de un estroma denso, y los quistes están llenos de un material denso mucinoso. Un tercio de estas lesiones albergan un adenocarcinoma infiltrante; cuando no son infiltrantes, la resección quirúrgica es curativa. Es frecuente encontrar mutaciones de los genes supresores de tumores *TP53* y *RNF43* y también de *KRAS*.
- *Neoplasias mucinosas papilares intraquísticas (NMPI)*: se trata de neoplasias intraductales productoras de mucina, más frecuentes en los hombres que en las mujeres. La mayoría se originan en la cabeza del páncreas y un 10-20% son multifocales. Se diferencian de las neoplasias mucinosas quísticas por la ausencia de estroma denso asociado y porque afectan al conducto pancreático de mayor calibre, aunque la potencialidad de malignización es similar. Es frecuente encontrar mutaciones de *KRAS*, *GNAS*, *TP53*, *SMAD4* y *RNF43*.
- *Tumor sólido pseudopapilar*: estas neoplasias bien delimitadas redondeadas tienen regiones sólidas y quísticas; afectan principalmente a mujeres jóvenes y provocan molestias abdominales por su gran tamaño. Estos tumores se asocian casi siempre a una hiperactivación de la vía de transmisión de señales Wnt por mutaciones activadoras del oncogén *CTNNB1* (β -catenina). Aunque algunos son localmente agresivos, la resección completa suele ser curativa.

Carcinoma de páncreas (p. 892)

El cáncer de páncreas es un *adenocarcinoma ductal infiltrante*; se trata de la cuarta causa de muerte por cáncer en EE. UU.

Lesiones precursoras del cáncer de páncreas (p. 892)

Se observa progresión desde el epitelio no neoplásico hasta lesiones no infiltrantes ductales de pequeño tamaño y carcinoma infiltrante (fig. 19-2). Las lesiones precursoras se llaman neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN); muestran alteraciones genéticas y epigenéticas características, además de un muy importante acortamiento de los telómeros, que puede predisponer a la aparición de aberraciones cromosómicas progresivas.

Patogenia (p. 892)

Múltiples genes tienen mutaciones somáticas o están silenciados por mecanismo epigenético en el carcinoma de páncreas; los patrones de alteración genética del carcinoma de páncreas en conjunto son distintos a las encontradas en otras lesiones malignas (tabla 19-2).

- *KRAS* (p. 893) es el oncogén que se altera con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas (90-95% de los casos), con la consiguiente activación constitutiva de la proteína y aumento de la proliferación y la supervivencia celular a través de las vías de MAP cinasa y PI3 cinasa-AKT (v. capítulo 7).
- *CDKN2A* (p. 893) está inactivado en un 95% de los casos, con pérdida de un importante punto de control del ciclo celular.

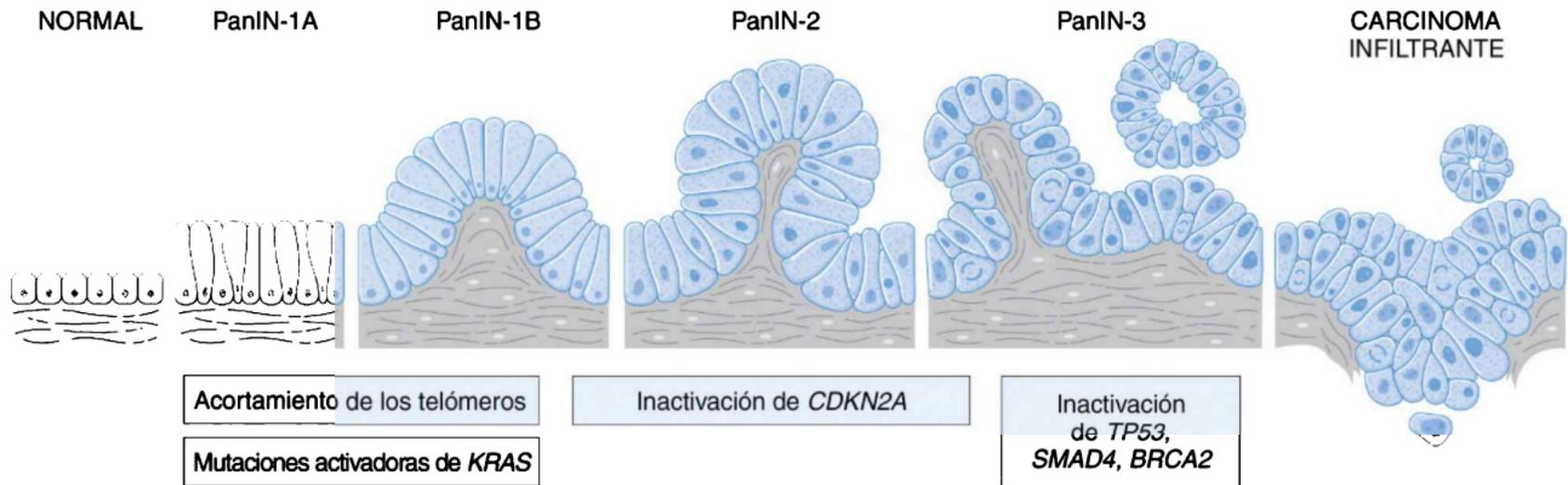


Figura 19-2 Modelo para la progresión del epitelio ductal normal (extremo izquierdo) a carcinoma infiltrante (extremo derecho) pasando por PanIN (centro). Se postula que el acortamiento de los telómeros y las mutaciones del oncogén *KRAS* se producen de forma temprana, que la inactivación del gen supresor de tumores *CDKN2A* que codifica el regulador del ciclo celular p16 se observa en las lesiones de grado intermedio y que la inactivación de los genes supresores de tumores *TP53*, *SMAD4* y *BRCA2* aparece en las lesiones de mayor grado (PanIN-3). Aunque existe una secuencia temporal general de cambios, la acumulación de múltiples mutaciones es más importante que el orden específico de la misma. (Adaptado de Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, et al: Loss of expression of *DPC4* in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that *DPC4* inactivation occurs late in neoplastic progression. Cancer Res 2000;60:2002.)

TABLA 19-2 Alteraciones moleculares somáticas en el adenocarcinoma infiltrante de páncreas

Gen	Región cromosómica	Porcentaje de carcinomas con alteración genética	Función génica
Oncogenes			
<i>KRAS</i>	12p	90	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
<i>AKT2</i>	19q	10-20	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
<i>MYB</i>	6q	10	Factor de transcripción
<i>NCOA3/AIB1</i>	20q	10	Regulador de la cromatina
<i>MAP2K4/MKK4</i>	17p	5	Transductor de la señal de los factores de crecimiento
Genes supresores de tumores y reparadores del ADN			
<i>p16/CDKN2A</i>	9p	95	Regulador negativo del ciclo celular
<i>TP53</i>	17p	50-70	Respuesta a las lesiones del ADN
<i>SMAD4</i>	18q	55	Vía de TGF- β
<i>GATA-6</i>	18q	10	Factor de transcripción
<i>RB</i>	13q	5	Regulador negativo del ciclo celular
<i>STK11</i>	19p	5	Regulación del metabolismo celular
<i>ATM</i>	11q	5	Respuesta ante una lesión del ADN
<i>ARID1A</i>	1p	4	Regulador de la cromatina
<i>TGFBR1</i>	9q	2	Vía de TGF- β
<i>TGFBR2</i>	3p	2	Vía de TGF- β

- *SMAD4* (p. 893) es un gen supresor de tumores que se inactiva en más de la mitad de los cánceres pancreáticos; codifica una proteína clave para la transducción de las señales del receptor de TGF- β .
- Se describe inactivación de *TP53* (p. 893) en un 70-75% de los cánceres de páncreas; condiciona la pérdida de un punto de control del ciclo celular y de la proteína que induce la apoptosis y la senescencia celular.
- *Alteraciones en la metilación del ADN* (p. 893) con hipermetilación (y consiguiente silenciamiento) de varios genes supresores de tumores.

Epidemiología y herencia (p. 893)

Aproximadamente un 80% de los casos afectan a individuos de 60-80 años y es más frecuente en las personas de raza negra que en blancos; el consumo de tabaco duplica aproximadamente el riesgo. La pancreatitis crónica, una dieta rica en grasa, los antecedentes familiares de cáncer de páncreas (las mutaciones de *BRCA2* son responsables de un 10% de todos los cánceres de páncreas en judíos askenazíes), las mutaciones en línea germinal de *CDKN2A* y la diabetes mellitus aumentan el riesgo de forma modesta.

Morfología (p. 894)

Aproximadamente un 60% de los cánceres de páncreas se originan en la cabeza de la glándula, un 15% se localizan en el cuerpo, un 5% en la cola y un 20% afectan a la glándula de forma difusa. Se trata típicamente de lesiones muy infiltrantes que inducen una intensa respuesta cicatricial en el anfitrión («desmoplasia»). La mayor parte de los carcinomas de la cabeza del páncreas obstruyen el colédoco distal y ocasionan ictericia, mientras que los cánceres de cuerpo y cola son silentes a nivel clínico durante prolongados períodos de tiempo y con frecuencia son grandes o tienen extensas metástasis cuando se descubren. Es frecuente la infiltración perineural y las invasiones vasculares extensas. *Microscópicamente*, las células neoplásicas forman patrones glandulares moderadamente diferenciados, que recuerdan al epitelio ductal.

Características clínicas (p. 894)

Los síntomas de presentación típicos incluyen pérdida de peso y dolor; los tumores de la cabeza de la glándula se asocian a ictericia obstructiva. Son frecuentes las metástasis y más del 80% de los adenocarcinomas de páncreas son irresecables en el momento de presentación; las metástasis hepáticas masivas aparecen con frecuencia. El pronóstico es desolador y la mortalidad al año supera el 80% con una supervivencia a los 5 años inferior al 5%. Las neoplasias pancreáticas pueden asociarse a una tromboflebitis migratoria (*síndrome de Trousseau*; v. capítulo 4) (igual que sucede con otros adenocarcinomas).

Carcinoma de células acinares (p. 895)

Estos tumores tienen diferenciación a células acinares con gránulos de cimógeno y producción de enzimas exocrinas (p. ej., tripsina; la liberación de lipasa produce una necrosis metastásica de la grasa en un 15% de los pacientes).

Pancreatoblastoma (p. 895)

Se trata de tumores malignos poco frecuentes, que afectan principalmente a niños; microscópicamente corresponden a islotes escamosos mezclados con células acinares.

Más de medio millón de personas padecen una nefropatía terminal (NT) en EE. UU. Dos tercios necesitan diálisis, lo que representa un coste anual superior a 40.000 millones de dólares. La mortalidad al año de la NT supera a la de la mayoría de los cánceres recién diagnosticados. Globalmente, se producen lesiones renales agudas en más de 2 millones de personas y son un factor de riesgo clave para la NT y la enfermedad renal crónica (ERC).

Las enfermedades renales se pueden clasificar en función de los cuatro compartimentos anatómicos básicos que pueden afectarse:

- Glomérulos (con frecuencia se trata de lesiones de mecanismo inmunológico).
- Túbulos (con frecuencia se trata de lesiones tóxicas o infecciosas).
- Intersticio.
- Vasos sanguíneos.

Muchos trastornos afectan a más de una estructura; la interdependencia anatómica entre estos compartimentos condiciona que la lesión de uno afectará en general de forma secundaria a los demás. Independientemente de la agresión inicial, en todas las formas de *enfermedad renal crónica* se produce la destrucción final de los cuatro elementos del riñón, con la consiguiente enfermedad renal terminal.

Manifestaciones clínicas de las enfermedades renales (p. 898)

Los términos importantes son los siguientes:

- La *azoemia* es una elevación de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, debida fundamentalmente a una reducción del filtrado glomerular (FG).
- La *azoemia prerrenal* se produce cuando existe una hipoperfusión renal (p. ej., en la insuficiencia cardíaca congestiva, el shock, la depleción de volumen o la hemorragia).
- La *azoemia posrenal* se produce por la obstrucción del flujo urinario tras salir del riñón.
- *Uremia* es la constelación de signos y síntomas clínicos asociados a la azoemia; entre ellos se encuentran efectos metabólicos, hematológicos, endocrinológicos, digestivos, neurales y cardiovasculares.

Las enfermedades renales se manifiestan típicamente como unos síndromes reconocibles clínicamente; muchos, pero no todos, afectan sobre todo a los glomérulos:

- El *síndrome nefrítico* (hematuria, proteinuria leve a moderada e hipertensión) se debe a una lesión glomerular.
- La *glomerulonefritis rápidamente progresiva* (GNRP) es un síndrome nefrítico con un deterioro rápido (p. ej., horas a días) de la FG.
- El *síndrome nefrótico* (proteinuria > 3,5 g/día, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia y lipiduria) se relaciona también con una lesión glomerular.

- La *hematuria o proteinuria asintomáticas* suelen ser manifestaciones de una lesión glomerular leve.
- La progresión de una función renal normal a una ERC sintomática atraviesa una serie de estadios definidos por los valores de creatinina, que permiten estimar el FG.
- La *lesión tubular aguda (LTA)* se manifiesta por un deterioro rápido (horas a días) del FG con la consiguiente azoemia; puede deberse a la lesión de cualquier compartimento anatómico renal.
- La ERC se caracteriza por una reducción significativa del FG que dura > 3 meses y/o por una albuminuria prolongada; corresponde a la fase terminal de todas las nefropatías crónicas (las principales causas son la diabetes y la hipertensión) y afecta a un 11% de todos los adultos de EE. UU.
- *NT* (< 5% del FG normal).

Otras formas de lesión renal son las siguientes:

- Los *defectos tubulares renales*, que se deben a trastornos en los túbulos y/o el intersticio, cursan con poliuria y alteraciones electrolíticas.
- La *obstrucción de las vías urinarias* y los *tumores renales* muestran manifestaciones clínicas variadas, que dependen de la localización anatómica específica y de la naturaleza de la lesión.
- Las *infecciones urinarias* (IU) pueden afectar al riñón (*pielonefritis*) o a la vejiga (*cistitis*).
- La *nefrolitiasis (cálculos renales)* en el espacio urinario cursan con cólicos renales y hematuria.

Glomerulopatías (p. 899)

- *Glomerulonefritis primarias (GN)*: los glomérulos renales son la principal diana de la lesión.
- *Glomerulopatías secundarias*: los glomérulos se lesionan por una enfermedad sistémica (p. ej., hipertensión, vasculitis, diabetes, amiloidosis).

Las manifestaciones clínicas y los cambios histológicos en el glomérulo pueden ser similares en las variantes primarias y secundarias de lesión.

La tabla 20-1 resume las formas más frecuentes de glomerulopatía. Las manifestaciones clínicas de estos trastornos se pueden organizar en los cinco síndromes glomerulares principales, que se resumen en la tabla 20-2.

Respuestas patológicas del glomérulo a la lesión (p. 902)

Hiper celularidad: las enfermedades inflamatorias glomerulares muestran un aumento de la celularidad debido a: 1) proliferación de células mesangiales y endoteliales; 2) infiltración leucocítica, y 3) proliferación de células epiteliales glomerulares que forman *semilunas*.

Engrosamiento de la membrana basal: el engrosamiento de la pared capilar se visualiza con microscopía óptica usando la tinción del ácido peryódico de Schiff; el estudio con microscopía electrónica (ME) muestra que esta imagen se debe a depósitos subendoteliales o subepiteliales de inmunocomplejos, fibrina, amiloide y crioglobulinas, además de al aumento de la síntesis de componentes de la membrana basal.

Hialinosis y esclerosis: la *hialinosis* se produce por la lesión del endotelio y la pared capilar, que permiten la insudación de las proteínas plasmáticas hacia los espacios extravasculares; la *esclerosis* refleja el depósito de matriz colágena extracelular.

Las lesiones pueden ser *difusas* (con afectación de todos los glomérulos) o *focales* (con afectación de un porcentaje de los mismos). Además pueden ser *globales* (con afectación de todo el glomérulo) o *segmentarias* (que se limitan a afectar una parte de un glomérulo determinado). Por último, las lesiones se pueden clasificar según la parte que afectan en *mesangiales* o del *ovillo capilar*.

TABLA 20-1 Glomerulopatías

Glomerulopatías primarias

Glomerulonefritis aguda proliferativa
 Postinfecciosa
 Otras
 Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)
 Glomerulopatía membranosa
 Enfermedad con cambios mínimos
 Glomerulosclerosis focal y segmentaria
 Glomerulonefritis membranoproliferativa
 Enfermedades por depósitos densos
 Nefropatía IgA
 Glomerulonefritis crónica

Enfermedades sistémicas con afectación glomerular

Lupus eritematoso sistémico
 Diabetes mellitus
 Amiloidosis
 Síndrome de Goodpasture
 Panarteritis/polivascularitis microscópica
 Granulomatosis de Wegener
 Púrpura de Schönlein-Henoch
 Endocarditis bacteriana

Trastornos hereditarios

Síndrome de Alport
 Enfermedad de la membrana basal delgada
 Enfermedad de Fabry

TABLA 20-2 Síndromes glomerulares

Síndrome	Manifestaciones
Síndrome nefrítico agudo	Hematuria, azoemia, proteinuria variable, oliguria, edema e hipertensión
GNRP	Nefritis aguda, proteinuria e insuficiencia renal aguda
Síndrome nefrótico	Proteinuria > 3,5 g/día, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria
Insuficiencia renal crónica	Azoemia → uremia que evoluciona durante meses o años
Anomalías urinarias aisladas	Hematuria glomerular o proteinuria subnefrótica

Patogenia de la lesión glomerular (p. 903)

Aunque los factores no inmunitarios pueden iniciar una GN o condicionar su progresión, los *mecanismos inmunitarios son la base de la mayor parte de las formas de lesión glomerular* (tabla 20-3). Por tanto, es frecuente encontrar depósitos de inmunoglobulinas (Ig), bien de forma directa o en forma de complejos antígeno-anticuerpo, además de complemento activado y/o células inflamatorias reclutadas en la mayoría de los pacientes con una GN (fig. 20-1).

Enfermedades causadas por formación in situ de inmunocomplejos (p. 903)

Los anticuerpos pueden reaccionar directamente con antígenos intrínsecos de la matriz o celulares (endoteliales, mesangiales o epiteliales) o con antígenos circulantes que quedan «atrapados» en el glomérulo.

La *nefritis de Heymann* es un modelo murino experimental de GN que se consigue mediante inmunización con las proteínas del túbulo renal (v. fig. 20-1, D); los animales inmunizados desarrollan anticuerpos frente a un antígeno de la proteína *megalina* expresado en la superficie basal de las

TABLA 20-3 Mecanismos inmunitarios de la lesión glomerular

Lesión mediada por anticuerpos**Depósito de inmunocomplejos *in situ***

Antígenos tisulares intrínsecos fijos

Dominio NC1 del antígeno del colágeno de tipo IV (nefritis anti-MBG)

Antígeno PLA2R (glomerulopatía membranosa)

Antígenos mesangiales

Otros

Antígenos implantados

Exógenos (agentes infecciosos, fármacos)

Endógenos (ADN, proteínas nucleares, inmunoglobulinas, inmunocomplejos, IgA)

Depósito circulante de inmunocomplejos

Antígenos endógenos (p. ej., ADN o antígenos tumorales)

Antígenos exógenos (p. ej., productos infecciosos)

Lesión inmunitaria de mecanismo celular**Activación de vía alternativa del complemento**

células del epitelio visceral. La unión de anticuerpos a la megalina permite la formación localizada de inmunocomplejos.

En la mayor parte de las GN membranosas humanas, el antígeno que activa un proceso similar es el *receptor de la fosfolipasa A₂ de tipo M (PLA2R)*; la unión del anticuerpo con PLA2R condiciona la activación del complemento, con la consiguiente liberación de inmunocomplejos que se depositan a lo largo de la vertiente subepitelial de la membrana basal. Esto se traduce en un engrosamiento de la membrana en microscopia óptica, un patrón *granular* en el estudio con inmunofluorescencia para Ig y complemento activado, y depósitos subepiteliales electrodensos en la ME.

Los *anticuerpos frente a antígenos implantados* (p. 904) producen unas lesiones anatomopatológicas similares. Las moléculas circulantes se pueden localizar en el riñón mediante la interacción con distintos componentes intrínsecos del glomérulo; las moléculas catiónicas (ADN, nucleosomas, productos microbianos, fármacos y proteínas agregadas, incluidos los complejos inmunitarios) presentan afinidad por la membrana basal glomerular aniónica (MBG) y todos pueden quedar atrapados. Los anticuerpos que se ligan a estos antígenos implantados con frecuencia producen un patrón granular definido de tinción de inmunofluorescencia para Ig y complemento (v. fig. 20-1, B).

Enfermedad causada por anticuerpos dirigidos contra componentes normales de la membrana basal glomerular (p. 905)

La *GN inducida por anticuerpos anti-MBG* es una enfermedad autoinmunitaria en la que los anticuerpos se dirigen frente a antígenos intrínsecos fijos de la MBG; el trastorno clásico por anticuerpos anti-MBG es el *síndrome de Goodpasture*, en el que los autoanticuerpos se ligan al dominio no colágeno de la cadena $\alpha 3$ del colágeno de tipo IV. Estos autoanticuerpos determinan un patrón de tinción *lineal* típico en la inmunofluorescencia (v. fig. 20-1, C).

Glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos circulantes (p. 905)

La lesión glomerular se debe al atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo circulantes dentro de los glomérulos, tras el cual se produce la activación del complemento y de células inflamatorias portadoras de receptores Fc. Los antígenos pueden ser endógenos (p. ej., ADN bicatenario [ADNbc] en el lupus eritematoso sistémico [LES]) o exógenos (p. ej., agentes infecciosos), aunque en la mayor parte de los casos se desconocen. Los depósitos de complejos inmunitarios pueden ser subendoteliales, subepiteliales o mesangiales y la inmunofluorescencia adopta un patrón granular (v. fig. 20-1, A); la localización dentro del glomérulo depende

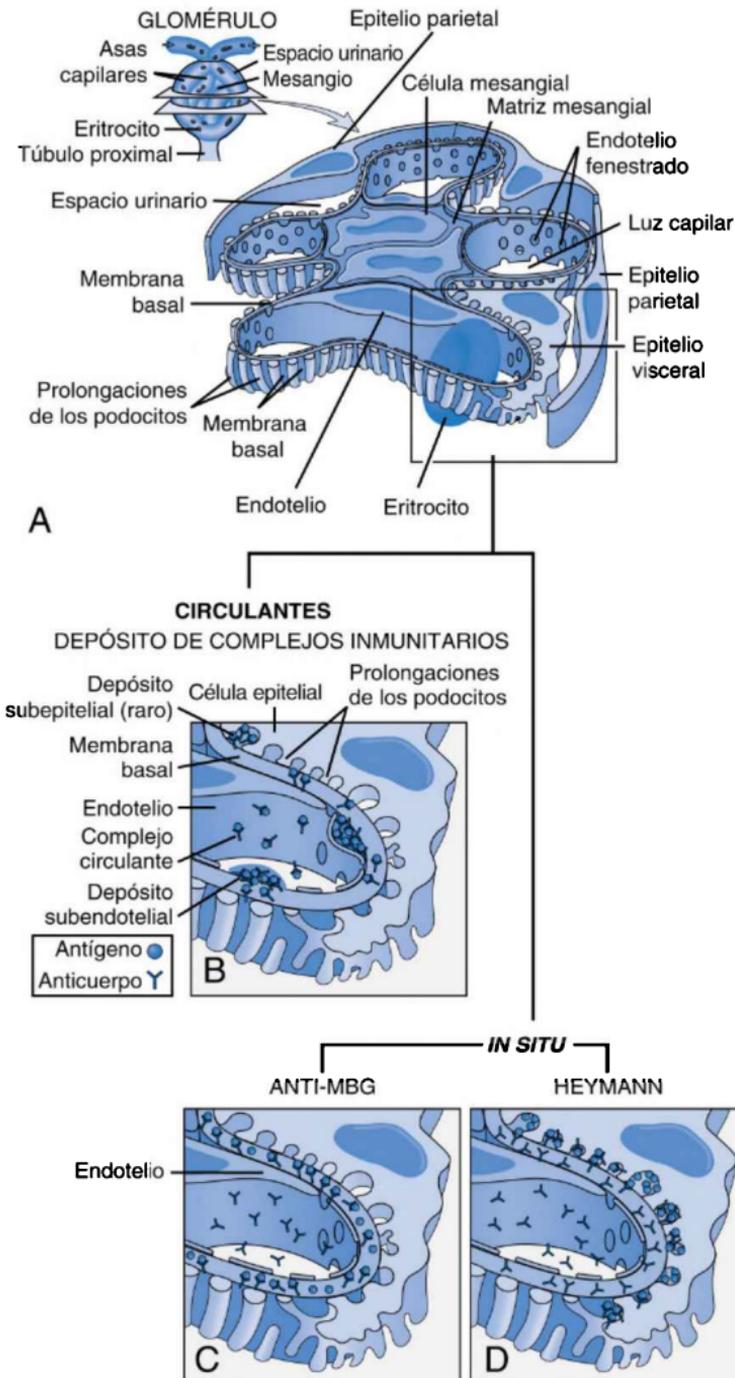


Figura 20-1 A. Representación esquemática de una parte de un glomérulo. B-D. La lesión glomerular mediada por anticuerpos puede ser consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes (B) o, con mayor frecuencia, de la formación de complejos *in situ*, por ejemplo en la enfermedad anti-MBG (C) o la nefritis de Heymann (D).

de la carga y del tamaño de los complejos inmunitarios, además de la hemodinámica glomerular y la función mesangial.

La mayor parte de las GN mediadas por inmunocomplejos se deben a la unión de los anticuerpos a antígenos adsorbidos, más que al depósito de inmunocomplejos preformados de la circulación.

Mecanismos de lesión glomerular tras la formación de inmunocomplejos (p. 905)

La localización de los antígenos, anticuerpos o inmunocomplejos en el glomérulo depende de la carga y el tamaño molecular. Así, los antígenos

catiónicos suelen atravesar la MBG y formar complejos subepiteliales, mientras que las macromoléculas aniónicas se atrapan a nivel subendotelial; las moléculas con carga neutra tienden a acumularse en el mesangio. Los complejos grandes no suelen ser nefritógenos porque los fagocitos mononucleares los eliminan antes de que consigan acceder al riñón. El patrón de localización también condiciona el tipo de lesión y las características histológicas que se desarrollan. Así, los inmunocomplejos subendoteliales son accesibles a la circulación y con más frecuencia contienen leucocitos. Por el contrario, los inmunocomplejos limitados a localizaciones subepiteliales (en las que la membrana basal impide la interacción con los leucocitos circulantes) se asocian típicamente a una morfología no inflamatoria.

Inmunidad celular en la glomerulonefritis (p. 906)

Aunque los mecanismos mediados por anticuerpos son responsables de muchas formas de GN, es posible que los linfocitos T sensibilizados contribuyan (p. ej., la citotoxicidad directa o las citocinas liberadas pueden condicionar el borramiento de los pedicelos o el desprendimiento epitelial, lo que produce una proteinuria).

Activación de la vía alternativa del complemento (p. 906)

En la enfermedad por depósitos densos y en las glomerulopatías denominadas C3 se activa la vía alternativa del complemento.

Mediadores de la lesión glomerular (p. 906)

Los fragmentos del complemento activados son quimiotácticos y la Ig localizada en los glomérulos se une a las células portadoras del receptor Fc; los linfocitos T activados secretan también una serie de quimiocinas, que reclutan a los efectores celulares. Las lesiones se producen por los siguientes mecanismos (fig. 20-2):

Células (p. 907)

- Los *neutrófilos* y *monocitos* liberan proteasas, radicales libres derivados del oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico.
- Los *macrófagos* y *los linfocitos T* liberan citocinas y factores de crecimiento.
- Las *plaquetas* se agregan y liberan eicosanoides y factores de crecimiento.
- Las *células residentes en el glomérulo* (sobre todo las *células mesangiales*) producen citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas, radicales libres del oxígeno, eicosanoides y endotelina.

Mediadores solubles (p. 907)

- **Activación del complemento:** C5b-C9 (complejo de ataque de la membrana) produce la lisis celular y activa las células mesangiales.
- **Los eicosanoides, el óxido nítrico (NO), la angiotensina y la endotelina** influyen sobre el flujo vascular.

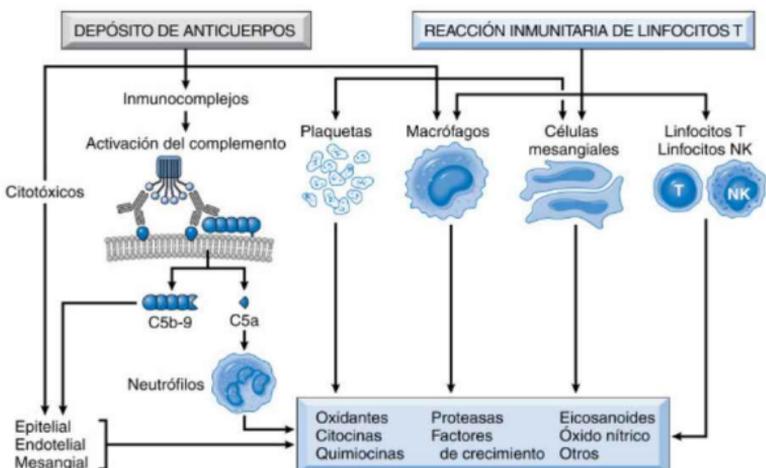


Figura 20-2 Mediadores de la lesión inmunitaria glomerular.

- Las *citocinas* (sobre todo la *interleucina [IL] 1* y el *factor de necrosis tumoral [TNF]*) y las *quimiocinas* (p. ej., *CCL5*) influyen sobre la adhesión y reclutamiento de las células inflamatorias.
- *Quimiocinas: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)* influye sobre la proliferación de las células mesangiales; el factor de crecimiento transformante β y el factor de crecimiento fibroblástico influyen sobre el depósito de la matriz; y el *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)* mantiene la integridad endotelial y regula la permeabilidad capilar.
- Las *proteínas de la coagulación*, sobre todo la fibrina, pueden estimular la proliferación de las células epiteliales parietales (*formación de semilunas*).

Lesión de la célula epitelial (p. 907)

Los podocitos tienen una capacidad regenerativa muy limitada y se lesionan en prácticamente cualquier forma de glomerulopatía. Estas *podocitopatías* se pueden deber a anticuerpos frente a los antígenos de los podocitos, las toxinas, las citocinas o las infecciones; inicialmente se manifiestan con una pérdida de los diafragmas en hendidura normales y progresan hasta un borramiento completo de los pedicelos, con vacuolización y separación de los podocitos respecto de la MBG; a nivel funcional esta lesión produce proteinuria. Las mutaciones de los componentes del diafragma en hendidura, como la nefrina o la podocina, pueden ser la base de las variantes hereditarias del síndrome nefrótico sin lesiones inflamatorias glomerulares.

Mecanismos de progresión en las glomerulopatías (p. 908)

Independientemente de la etiología, cuando la FG se reduce al 30-50% de lo normal, la progresión a una insuficiencia renal terminal tiene lugar a una velocidad relativamente constante. Existen dos características fundamentales de la lesión renal progresiva:

- La *glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)* (p. 908) se inicia como *cambio adaptativo* en los glomérulos relativamente indemnes de los riñones enfermos. La *hipertrofia compensadora* de los demás glomérulos consigue conservar la función renal; sin embargo, pronto se produce una proteinuria con glomeruloesclerosis segmentaria, tras la cual aparece una cicatrización completa del glomérulo y uremia. La hipertrofia glomerular viene controlada por los *cambios hemodinámicos*, entre los cuales se incluye el flujo sanguíneo glomerular, la filtración y la presión transcápilar (*hipertensión glomerular*), asociados a menudo a hipertensión sistémica. En este contexto, las lesiones endoteliales y epiteliales condicionan la acumulación de proteínas, tras la cual se reclutan los macrófagos, se activan las células mesangiales y aumenta la síntesis de matriz. Esto se complica porque las células epiteliales viscerales maduras (podocitos) no pueden proliferar cuando se lesionan y su pérdida condiciona bien un estiramiento anormal de las células adyacentes para compensar el defecto o una zona de membrana basal no cubierta (permeable). En último término se genera un círculo vicioso de cicatrización glomerular; conforme los glomérulos esclerosis y pierden, los demás glomérulos experimentan los mismos cambios compensadores que acaban ocasionando su fibrosis.
- *Fibrosis tubulointersticial* (p. 908). La lesión tubulointersticial es un componente de muchos tipos de GN aguda y crónica; en general la función renal se correlaciona mejor con la magnitud de las lesiones tubulointersticiales que con la gravedad de las lesiones glomerulares. Las lesiones tubulointersticiales se producen por isquemia (menor perfusión distal a los glomérulos escleróticos o los capilares lesionados) e inflamación del intersticio circundante. La proteinuria produce también lesiones directas con activación de las células tubulares. A su vez, las células tubulares activadas elaboran citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, responsables de la fibrosis intersticial.

La tabla 20-4 resume las principales características clínicas y anatómicas de las principales formas de glomerulonefritis primarias.

TABLA 20-4 Resumen de las principales glomerulonefritis primarias

Enfermedad	Presentación clínica más frecuente	Patogenia	Patología glomerular		
			Microscopio óptico	Microscopio de fluorescencia	Microscopio electrónico
Glomerulonefritis postinfecciosa	Síndrome nefrítico	Mediada por inmunocomplejos; antígeno circulante o implantado	Proliferación endocapilar difusa; infiltrado leucocítico	IgG y C3 granular en la MBG y mesangio; IgA granular en algunos casos	Principalmente jorobas subepiteliales; depósitos subendoteliales en fases tempranas de la enfermedad
Síndrome de Goodpasture	GNRP	Antígeno COL4-A3 anti-MBG	Proliferación extracapilar con semilunas; necrosis	IgG y C3 lineal; fibrina en semilunas	Ausencia de depósitos; roturas de la MBG; fibrina
Glomerulonefritis crónica	Insuficiencia renal crónica	Variable	Glomérulos hialinizados	Granular o negativa	
Glomerulonefritis membranosa	Síndrome nefrítico	Formación de inmunocomplejos <i>in situ</i> ; antígeno PLA2R en la mayoría de las enfermedades primarias habitualmente desconocido	Engrosamiento difuso de la pared capilar	IgG y C3 granular; difuso	Depósitos subepiteliales
Enfermedad con cambios mínimos	Síndrome nefrítico	Desconocido, pérdida de polianiones glomerulares; lesión de los podocitos	Normal; lípidos en los túbulos	Negativo	Pérdida de podocitos; no hay depósitos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrítico; proteinuria no nefrótica	Desconocida, nefropatía por ablación Factor plasmático (?); lesión de los podocitos	Esclerosis focal y segmentaria e hialinosis	Focal; IgM + C3 en muchos casos	Pérdida de podocitos; denudación epitelial

(Continúa)

TABLA 20-4 Resumen de las principales glomerulonefritis primarias (cont.)

Enfermedad	Presentación clínica más frecuente	Patogenia	Patología glomerular		
			Microscopio óptico	Microscopio de fluorescencia	Microscopio electrónico
Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) de tipo I	Síndrome nefrótico	Inmunocomplejos	Patrones mesangiales proliferativos o membranoproliferativos; engrosamiento de la MBG; desdoblamiento	IgG + C3; C1q + C4	Depósitos subendoteliales
Enfermedad por depósitos densos (GNMP de tipo II)	Hematuria Insuficiencia renal crónica	Autoanticuerpos; vía alternativa del complemento	Patrones mesangiales proliferativos o membranoproliferativos; engrosamiento de la MBG; desdoblamiento	C3; ausencia de C1q o C4	Depósitos densos
Nefropatía IgA	Hematuria o proteinuria de repetición	Desconocida	Glomerulonefritis mesangial proliferativa focal; ensanchamiento mesangial	IgA ± IgG, IgM y C3 en el mesangio	Depósitos densos mesangiales y paramesangiales

Síndrome nefrítico (p. 909)

Glomerulonefritis aguda proliferativa (postestreptocócica o postinfecciosa) (p. 909)

La *glomerulonefritis postestreptocócica* (GNPE) (p. 909) se debe a la formación *in situ* de inmunocomplejos por depósito de antígenos estreptocócicos (sobre todo la exotoxina B de estreptococos piógenos) y la posterior unión de anticuerpos específicos.

Morfología (p. 910)

- Se produce una GN *difusa* con hiper celularidad *global* por infiltración por neutrófilos y monocitos, y proliferación de las células endoteliales, mesangiales y epiteliales.
- La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de IgG, IgM y C3 en el mesangio y de la MBG.
- La ME muestra depósitos subepiteliales *a modo de jorobas*.

Evolución clínica (p. 911)

Los pacientes debutan con un *síndrome nefrítico* 1-4 semanas después de una infección faríngea o cutánea por estreptococos (otras infecciones pueden asociarse también); solo algunas cepas (tipos 1, 4 y 12) de los estreptococos β -hemolíticos del grupo A son nefritógenos, posiblemente por la expresión de algunas proteínas catiónicas. Los títulos de anticuerpos están elevados y las concentraciones séricas de complemento C3 disminuidas. Más del 95% de los niños se recupera con rapidez; < 1% presenta una enfermedad rápidamente progresiva y el resto evoluciona a una insuficiencia renal crónica. Solo el 60% de los adultos con una GNPE se recupera con rapidez; el resto sufre una enfermedad rápidamente progresiva, una insuficiencia renal crónica o una resolución tardía (pero que se acaba produciendo).

Glomerulonefritis aguda no estreptocócica (glomerulonefritis postinfecciosa) (p. 911)

La GN aguda no estreptocócica es una variante parecida de GN por inmunocomplejos, pero se asocia a otras infecciones, incluidas bacterias, virus y parásitos; en ocasiones, los depósitos inmunitarios contienen IgA en lugar de IgG.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas) (p. 912)

Clínicamente, la GNRP (con semilunas) se caracteriza por un deterioro renal progresivo rápido. Se divide en tres grandes grupos según los hallazgos inmunológicos, con un denominador común de lesión glomerular grave; en cada grupo, las enfermedades pueden ser idiopáticas o asociarse a trastornos conocidos (tabla 20-5).

TABLA 20-5 Glomerulonefritis rápidamente progresiva

GNRP de tipo I (anticuerpos anti-MBG)

Limitada al riñón
Síndrome de Goodpasture

GNRP de tipo II (inmunocomplejos)

Idiopática
Postinfecciosa
Lupus eritematoso sistémico
Púrpura de Schönlein-Henoch (IgA)
Otros

GNRP de tipo III (pauciinmunitaria)

Asociada a ANCA
Idiopática
Granulomatosis de Wegener
Panarteritis nudosa microscópica/polivasculitis microscópica

Clasificación y patogenia (p. 912)

- La *GNRP de tipo I* (20% de las GNRP) es una enfermedad por anticuerpos anti-MBG caracterizada por depósitos lineales de IgG (y C3) en la MBG. En algunos casos, los anticuerpos anti-MBG reaccionan de forma cruzada con la membrana basal alveolar pulmonar y produce hemorragia pulmonar (*síndrome de Goodpasture*). El motivo por el que se forman estos autoanticuerpos se desconoce, aunque una alta prevalencia de algunos haplotipos HLA sugiere una predilección genética; se ha relacionado la exposición a disolventes o las infecciones víricas como posible factor iniciador en anfitriones susceptibles.
- La *GNRP de tipo II* (25% de las GNRP) es una enfermedad mediada por complejos inmunitarios. Puede aparecer como complicación de cualquiera de las nefritis por complejos inmunitarios, incluida la GN postinfecciosa. La inmunofluorescencia muestra un típico patrón granular de tinción; además de semilunas, se suele encontrar proliferación de las células glomerulares.
- La *GNRP de tipo III (pauciinmunitaria)* (> 50% de las GNRP) se caracteriza por ausencia de anticuerpos anti-MBG o complejos inmunitarios. Los pacientes presentan, sin embargo, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos circulantes (ANCA), asociados a una vasculitis sistémica (v. capítulo 11). En los casos idiopáticos más del 90% de los pacientes tienen títulos de ANCA elevados. No está claro aún si los ANCA son la causa de ningún tipo de GNRP de tipo III.

Morfología (p. 913)

- La histología de la GNRP se caracteriza por la presencia de unas *semilunas* claramente diferenciadas, que se forman por la proliferación de células parietales y la migración de células inflamatorias hacia el espacio de Bowman. Con el tiempo, estas semilunas pueden esclerosarse.
- La inmunofluorescencia pone de manifiesto una tinción lineal en la enfermedad anti-MBG, depósitos granulares en la enfermedad por complejos inmunitarios y ausencia de tinción o tinción débil en la enfermedad pauciinmunitaria.
- En el estudio con ME de la GNRP se encuentran las típicas *roturas de la MBG*; pueden encontrarse también depósitos subepiteliales electrodensos en la enfermedad de tipo II.

Evolución clínica (p. 913)

Todas las variantes de GNRP cursan típicamente con hematuria, cilindros de eritrocitos, proteinuria moderada y grados variables de hipertensión y edema. En el síndrome de Goodpasture puede predominar una hemoptisis de repetición. Los análisis para determinar los anti-MBG, los anticuerpos antinucleares y los ANCA en suero tienen utilidad diagnóstica. La afectación renal es progresiva en general en unas pocas semanas y termina con una oliguria grave. Es posible la recuperación funcional combinando una plasmaféresis intensiva con la administración de esteroides y fármacos citotóxicos.

Síndrome nefrótico (p. 914)

El síndrome nefrótico se caracteriza por una permeabilidad glomerular excesiva frente a las proteínas plasmáticas (proteinuria > 3,5 g/día). Según las lesiones, la proteinuria puede ser muy selectiva (p. ej., principalmente proteínas de bajo peso molecular [sobre todo albúmina]). Cuando las lesiones se agraven, la proteinuria no selectiva mostrará proteínas de peso molecular más elevado, además de la albúmina. Una proteinuria importante produce una hipoalbuminemia, una reducción de la presión coloidosmótica y edema sistémico. También se desarrolla una *retención de sodio y agua, hiperlipidemia, lipiduria, vulnerabilidad a las infecciones y complicaciones trombóticas* (estas últimas derivadas de la pérdida de anticoagulantes y antiplasminas séricos). La tabla 20-6 recoge las enfermedades responsables del síndrome nefrótico.

TABLA 20-6 Causas del síndrome nefrótico

Causas	Prevalencia aproximada (%)*	
	Niños	Adultos
Enfermedad glomerular primaria		
Nefropatía membranosa	3	30
Enfermedad de cambios mínimos	75	8
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	10	35
Glomerulonefritis membranoproliferativas y enfermedad por depósitos densos [†]	10	10
Otras glomerulonefritis proliferativas (focal, «mesangial pura», nefropatía IgA) [†]	2	17
Enfermedades sistémicas		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina, heroína)		
Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B y C, VIH)		
Enfermedad maligna (carcinoma, linfoma)		
Otros (alergia a la picadura de abeja, nefritis hereditaria)		

*Prevalencia aproximada de la enfermedad primaria = 95% de los síndromes nefróticos en niños, 60% en adultos. Prevalencia aproximada de la enfermedad sistémica = 5% en niños, 40% en adultos.

[†]Las glomerulonefritis membranoproliferativas y otras glomerulonefritis proliferativas pueden dar lugar a síndromes mixtos nefróticos/nefríticos.

Nefropatía membranosa (p. 914)

La nefropatía membranosa (GNM) es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos; es primaria (idiopática) en el 75% de los casos, mientras que el resto se asocian a tumores malignos, LES, exposiciones a fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], captopril, penicilamina), infecciones o trastornos autoinmunitarios (p. ej., tiroiditis).

Patogenia (p. 915)

La GNM es un tipo de enfermedad crónica mediada por complejos inmunitarios. Los anticuerpos pueden ir dirigidos frente a autoantígenos (LES) o a proteínas exógenas (infecciones) o haptenos (fármacos). Dos antígenos endógenos frecuentes son los siguientes:

- Endopeptidasa neutra, una proteína de membrana reconocida por anticuerpos maternos transmitidos a través de la placenta en la GNM neonatal.
- PLA2R, con lesiones parecidas a las descritas en la nefritis de Heymann.

Se produce un aumento de la permeabilidad capilar secundario a la activación del complemento, lo que a su vez activa a las células epiteliales y mesangiales para que liberen proteasas y oxidantes dañinos.

Morfología (p. 915)

- El estudio con microscopio óptico muestra un engrosamiento difuso de la pared capilar (lo que justifica el término *membranosa*). Las células epiteliales tubulares contienen gotículas de reabsorción de proteínas y se observa una inflamación crónica intersticial. En la enfermedad progresiva, los glomérulos se esclerosan.
- La inmunofluorescencia muestra una tinción difusa granular de la MBG para las Ig y el complemento.
- Con ME se encuentran depósitos *subepiteliales* en la MBG, que se acaban incorporando a la misma y acaban teniendo una localización intramembranosa.

Características clínicas (p. 915)

La GNM suele cursar como un síndrome nefrótico de inicio insidioso; se describe hipertensión acompañada o no de hematuria en el 15 al 35% de los

casos. La evolución del cuadro es variable, aunque en general se comporta de forma indolente. La proteinuria persiste en el 60% de los pacientes, aunque solo el 10% mueren o progresan hasta la insuficiencia renal en 10 años; el 40% de los afectados acaban desarrollando una insuficiencia renal. En todos los casos nuevos de GN membranosa se deben descartar causas secundarias.

Enfermedad con cambios mínimos (p. 916)

La enfermedad con cambios mínimos (ECM) es la principal causa de síndrome nefrótico en niños y la mayor incidencia está entre los 2 y los 6 años. La enfermedad aparece en algunos casos después de una infección respiratoria o una vacunación normal, aunque también se ha asociado a trastornos atópicos y a la enfermedad de Hodgkin (además de otros linfomas y leucemias).

Etiología y patogenia (p. 916)

La hipótesis más creíble actualmente es que la ECM se debe a una disfunción inmunitaria con elaboración de citocinas circulantes, que afectan a las células del epitelio visceral; estas moléculas determinan la pérdida de los polianiones glomerulares que forman parte de la barrera de permeabilidad normal y esto se traduce en un aumento de la permeabilidad.

Morfología (p. 917)

- Con *microscopio óptico* los glomérulos son normales (por eso se habla de *cambios mínimos*).
- Con *inmunofluorescencia* no se reconocen depósitos inmunitarios.
- La *ME* muestra un borramiento difuso de los pedicelos («fusión») de las células epiteliales viscerales.

Características clínicas (p. 917)

El rasgo más característico de este proceso es la espectacular respuesta al tratamiento con corticoesteroides. A pesar de la intensa proteinuria (principalmente constituida por albúmina), el pronóstico a largo plazo resulta excelente.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (p. 917)

La GEFS se produce:

- Como trastorno primario (idiopático); es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos en EE. UU.
- De forma secundaria a otros trastornos conocidos (p. ej., abuso de heroína, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], drepanocitosis, obesidad).
- Tras la necrosis glomerular de otras causas (p. ej., nefropatía IgA).
- Como respuesta adaptativa ante la pérdida de tejido renal (v. anterior exposición; p. ej., reflujo crónico, abuso de analgésicos o agenesia renal unilateral).
- De forma secundaria a mutaciones en las proteínas que mantienen la barrera de filtración glomerular (p. ej., las proteínas de los podocitos, como podocina y α -actinina 4, o del diafragma en hendidura, como nefrina).

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática

La *GEFS idiopática* es responsable de un 10 y un 35% de los síndromes nefróticos pediátricos y adultos, respectivamente. Aunque puede quedar dentro del espectro de la ECM, se diferencia de ella en lo siguiente:

- Mayor incidencia de hematuria, reducción del FG e hipertensión.
- La proteinuria es típicamente no selectiva.
- Mala respuesta a corticoesteroides.
- Mayor frecuencia de progresión a NT (50% a los 10 años).

Patogenia (p. 918)

La lesión glomerular primaria en todas las GEFS afecta *al epitelio visceral* (borramiento o desprendimiento) en los segmentos glomerulares

implicados. Algunos casos de GEFS tienen una base genética relacionada con proteínas localizadas en el diafragma en hendidura o el citoesqueleto de los podocitos adyacentes y que regulan la permeabilidad glomerular:

- *Nefrina* o *podocina* en el diafragma en hendidura.
- Proteína α -actinina que se une a la actina de los podocitos.
- *TRPC6*, una proteína de los podocitos implicada en el flujo de calcio.

En otros casos se describe la participación de una o más citocinas circulantes o defectos genéticos en el complejo del diafragma en hendidura. La esclerosis y la hialinosis glomerulares que se producen derivan del atrapamiento de proteínas plasmáticas y del aumento de síntesis de la matriz.

Morfología (p. 918)

- El estudio con microscopio óptico se caracteriza por esclerosis de algunos glomérulos, aunque no de todos (de ahí el término *focal*); en los glomérulos afectados solo existe alteración de una parte del penacho capilar (de ahí, *segmentario*).
- La *inmunofluorescencia* puede mostrar depósitos de IgM y C3 en las regiones escleróticas o el mesangio.
- Con *ME* se observa un borramiento difuso de los pedicelos con desprendimiento focal del epitelio (tanto en zonas escleróticas como no escleróticas).

Evolución clínica (p. 919)

Además de una proteinuria, que es relativamente no selectiva, los pacientes con una GEFS suelen presentar hematuria, reducción de la FG e hipertensión. La GEFS idiopática muestra una respuesta variable a los corticosteroides y más del 20% de los pacientes progresan a una insuficiencia renal crónica; la GEFS recidiva en el 25 al 50% de los receptores de trasplante renal; se puede producir una proteinuria en las 24 h siguientes al trasplante, lo que confirma la posible participación de factores circulantes.

Nefropatía asociada al VIH (p. 919)

La *nefropatía asociada al VIH* ocurre en el 5-10% de las personas infectadas; suele manifestarse como una GEFS de tipo *glomerulopatía colapsante* grave. En estos casos se produce una retracción y/o colapso de todo el penacho glomerular con una llamativa dilatación quística de los segmentos tubulares asociada a inflamación y fibrosis. La proliferación y la hipertrofia del epitelio visceral glomerular se acompaña de *inclusiones tubulorreticulares endoteliales* (que se reconocen con *ME*) y que se deben a cambios inducidos por el interferón α en el retículo endoplásmico. La causa no está clara.

Glomerulonefritis membranoproliferativa (p. 920)

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) representa el 10% de los casos de síndrome nefrótico; puede ser idiopática o secundaria a otro trastorno o agente.

Patogenia (p. 920)

La GNMP se clasifica en dos formas:

- *Tipo I* (que es la más frecuente): lo más probable es que se produzca como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo con activación del complemento; los antígenos de estos complejos pueden aparecer tras una infección (p. ej., hepatitis B o C, endocarditis, VIH), LES o tumores malignos, aunque en la mayor parte de los casos se desconoce el origen. La GNMP de tipo I también puede estar asociada a deficiencia de α_1 -antitripsina o ser idiopática.
- El *tipo II (enfermedad con depósitos densos)* se debe a la activación de la vía alternativa del complemento; la mayor parte de estos pacientes presentan el *factor nefrítico C3* sérico, un autoanticuerpo frente a la C3 convertasa que estabiliza la actividad de esta sustancia.

Morfología (p. 920)

- *Tipo I*: el microscopio óptico revela engrosamiento de las asas capilares y proliferación de las células glomerulares; los glomérulos aparecen «lobulados» por la proliferación mesangial. Las paredes capilares suelen tener un aspecto de *doble contorno* por la interposición de elementos celulares (mesangiales, endoteliales o leucocíticos) entre las membranas basales capilares reduplicadas. En la GNMP de tipo I la ME se caracteriza por depósitos electrodensos subendoteliales; en la inmunofluorescencia se reconocen depósitos granulares de IgG, C3, C1q y C4.
- *Tipo II*: el espectro de cambios con microscopio óptico es más amplio, desde una proliferación mesangial predominante a inflamación con semilunas. La característica definitoria es un depósito electrodenso de un material desconocido en la MBG; se puede identificar inmunofluorescencia positiva irregular para C3 a nivel glomerular fuera de los depósitos densos.

Características clínicas (p. 920)

La mayoría de los pacientes debutan durante la adolescencia o al inicio de la edad adulta con un síndrome nefrótico, asociado en ocasiones a hematuria. Aunque los corticoesteroides pueden retrasar la progresión, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una insuficiencia renal crónica en 10 años. Se describe una elevada frecuencia de recaídas en los trasplantados, sobre todo en aquellos con enfermedad de tipo II.

Anomalías glomerulares aisladas (p. 923)**Nefropatía IgA (enfermedad de Berger)** (p. 923)

La nefropatía IgA posiblemente sea el tipo más frecuente de GN a escala mundial y es una causa importante de hematuria de repetición.

Patogenia (p. 923)

La nefropatía IgA se asocia a defectos genéticos o adquiridos en la glucosilación ligada a O de la IgA mucosa (sobre todo los isotipos IgA1). Estas alteraciones cualitativas de la molécula de IgA condicionan un aumento de los depósitos en el mesangio y pueden inducir también la formación de inmunocomplejos por los autoanticuerpos. Estos depósitos inmunitarios activan directamente las células mesangiales e inducen su proliferación, la síntesis de la matriz y la producción de citocinas y factores de crecimiento. También reclutan células inflamatorias y pueden activar la vía alternativa del complemento. El aumento de síntesis de IgA puede ser secundario a las exposiciones respiratorias o digestivas a agentes medioambientales (virus, bacterias, proteínas alimentarias, etc.). La nefropatía IgA también aparece con una mayor frecuencia en pacientes con *enfermedad celíaca* o hepatopatías (debido a una menor capacidad de eliminar IgA).

Morfología (p. 923)

Con el microscopio óptico, los glomérulos pueden ser casi normales, mostrando exclusivamente una sutil hiper celularidad mesangial, pero también pueden aparecer lesiones proliferativas focales o escleróticas. La inmunofluorescencia revela el depósito de IgA, C3 y properdina, y la ME muestra depósitos electrodensos mesangiales.

Características clínicas (p. 924)

Los pacientes consultan por hematuria macroscópica tras una infección respiratoria, digestiva o urinaria. La hematuria suele durar varios días, para desaparecer y posteriormente reaparecer. Se desarrolla una insuficiencia renal crónica en el 15 al 40% de los pacientes en un período de 20 años. La edad avanzada al diagnóstico, la proteinuria intensa, la hipertensión, la presencia de semilunas y la esclerosis vascular son indicadores de peor pronóstico. Es frecuente que vuelvan a aparecer depósitos de IgA en los aloinjertos y el 15% de los pacientes desarrollarán de nuevo clínica.

Nefritis hereditaria (p. 924)

La *nefritis hereditaria* es un grupo heterogéneo de trastornos renales asociados a lesión glomerular.

Síndrome de Alport (p. 924)

El síndrome de Alport se caracteriza por hematuria, que evoluciona hasta una insuficiencia renal crónica, y que se asocia a sordera neurológica, luxación del cristalino, cataratas y distrofia corneal.

Patogenia (p. 924)

Hay un ensamblaje defectuoso del colágeno de tipo IV de la MBG, que normalmente está constituido por un complejo trimérico de subunidades $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$. La forma ligada al cromosoma X (85% de los casos) se debe a mutaciones de la cadena $\alpha 5$. El 90% de los hombres afectados evolucionan a una nefropatía terminal antes de los 40 años. Las formas autosómicas se relacionan con mutaciones de las subunidades $\alpha 3$ o $\alpha 4$. El colágeno de tipo IV anormal afecta a la función de la MBG, el cristalino del ojo y la cóclea. Como la cadena $\alpha 3$ también incluye el antígeno de Goodpasture, los pacientes con síndrome de Alport ligado al cromosoma X no expresan esa molécula.

Morfología (p. 924)

Con ME se observan engrosamientos y adelgazamientos alternantes de la MBG, con hendiduras y laminaciones de la lámina densa, que producen un aspecto enrejado. Cuando progresa la enfermedad, aparece GEFS, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Lesión de la membrana basal delgada (hematuria familiar benigna) (p. 924)

La lesión de la membrana basal delgada es una entidad bastante frecuente (1% de la población) que cursa con una hematuria familiar asintomática. Aunque se puede producir proteinuria, la función renal es normal y el pronóstico excelente. En estos sujetos no se encuentran alteraciones oculares ni hipoacusia. Este cuadro se debe a mutaciones de las cadenas $\alpha 3$ o $\alpha 4$ del colágeno de tipo IV, que condicionan que la MBG mida solo 150-250 nm de grosor (normal: 300-400 nm).

Glomerulonefritis crónica (p. 925)

La GN crónica es el estadio final común de distintas enfermedades; algunas aparecen sin antecedentes claros. Aunque en raras ocasiones la GNPE progresa a una GN crónica (salvo en adultos), la GN con semilunas lo hace con frecuencia y la frecuencia de progresión de la GN membranosa, la GNMP, la nefropatía IgA y la GEFS es variable.

Morfología (p. 925)

- **Macroscópica:** los riñones muestran una reducción simétrica del tamaño con superficie difusamente granular y adelgazamiento cortical.
- **Microscópica:** los glomérulos desaparecen por completo sustituidos por un tejido conjuntivo hialinizado, lo que impide identificar la causa de la lesión responsable; se encuentra una notable atrofia tubular. La hipertensión asociada condiciona una importante esclerosis de las arteriolas.

Evolución clínica (p. 925)

Los pacientes con una GN crónica en un estadio terminal suelen presentar hipertensión; otras manifestaciones secundarias de la uremia son pericarditis, gastroenteritis urémica e hiperparatiroidismo secundario con nefrocalcinosis y osteodistrofia renal.

Lesiones glomerulares asociadas a enfermedades sistémicas (p. 926)

Púrpura de Schönlein-Henoch (p. 926)

La púrpura de Schönlein-Henoch se puede observar a cualquier edad, aunque lo más característico es que afecte a niños de 3 a 8 años de edad; se encuentran lesiones cutáneas purpúricas (por vasculitis), síntomas abdominales (dolor, vómitos, hemorragia), artralgias y GN con cualquier combinación de hematuria, síndrome nefrítico y/o síndrome nefrótico. Las lesiones glomerulares pueden ir desde una proliferación mesangial focal a una GN con semilunas, aunque siempre se asocian a *depósitos de IgA en el mesangio*. Aunque la evolución es variable, el pronóstico global se considera en general excelente; puede persistir una hematuria de repetición durante años.

Glomerulonefritis asociada a endocarditis bacteriana y otras infecciones sistémicas (p. 926)

Se debe al depósito de complejos inmunitarios (antígenos bacterianos y anticuerpos del paciente). El cuadro típico es una hematuria, aunque en ocasiones puede cursar con un síndrome nefrítico e incluso como una GNRP. Las lesiones renales muestran un continuo morfológico, que va desde la GN necrosante focal a la GN difusa, hasta llegar incluso a una GN con semilunas; los estudios de inmunofluorescencia y ME muestran depósitos granulares de complejos inmunitarios.

Nefropatía diabética (p. 926)

La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal crónica en EE. UU.; se produce una NT en un 40% de los diabéticos de tipos 1 y 2 (v. capítulo 24).

Glomerulonefritis fibrilar (p. 926)

La GN fibrilar es una variante morfológica de GN caracterizada por depósitos fibrilares en el mesangio y las paredes de los capilares glomerulares, que recuerdan al amiloide, pero diferentes desde un punto de vista ultraestructural. La microscopia de inmunofluorescencia muestra depósitos de IgG policlonal (a menudo IgG4), cadenas ligeras y C3. Los pacientes desarrollan síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad recidiva en los trasplantes renales. La patogenia de esta entidad se desconoce.

Otras enfermedades sistémicas (p. 926)

Otras enfermedades sistémicas asociadas a las lesiones glomerulares incluyen el *síndrome de Goodpasture* (v. capítulo 15), la *polivascúlitis microscópica* y la *granulomatosis con polivascúlitis* (v. capítulo 11); todas producen formas parecidas de GN, que pueden ir desde una GN necrosante focal y segmentaria a una GN con semilunas. La crioglobulinemia mixta esencial puede asociarse a una vasculitis cutánea, sinovitis y GNMP. Las discrasias de células plasmáticas pueden acompañarse de amiloidosis.

Enfermedades tubulares e intersticiales (p. 927)

Lesión/necrosis tubular aguda (p. 927)

Dado que la necrosis tubular no es una característica constante de las lesiones tubulares, se suele preferir el término LTA mejor que el antiguo término necrosis tubular aguda (NTA). La LTA es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda y explica un 50% de los casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes hospitalizados. Las causas incluyen las siguientes:

- **Isquemia:** por ejemplo, shock, colapso circulatorio, deshidratación, hipertensión maligna, vasculitis y estados de hipercoagulabilidad.
- **Lesión tóxica directa:** por ejemplo, fármacos, contrastes radiológicos, mioglobina, hemoglobina y radiación.

Morfología (p. 928)

Los hallazgos son los siguientes (fig. 20-4):

- *LTA isquémica*: la necrosis tubular es parcheada alterna con grados menores de lesión de las células tubulares; los segmentos más afectados incluyen la porción recta del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa del asa de Henle.
- *LTA nefrotóxica*: grados variables de lesión y necrosis tubular, sobre todo en los túbulos proximales.
- Se reconocen cilindros celulares y de proteínas en los túbulos distales y los conductos colectores y hay edema intersticial con un infiltrado inflamatorio variable. En la fase de recuperación se reconoce regeneración epitelial (p. ej., células tubulares de núcleos hiper cromáticos con figuras de mitosis).

Evolución clínica (p. 929)

Las características clínicas de la LTA son muy variables, aunque la evolución clásica comprende tres estadios:

- *Fase de inicio (hasta 36 h)*: dominada por el acontecimiento iniciador; se produce una ligera reducción de la diuresis con aumento de BUN.
- *Fase de mantenimiento*: marcada por oliguria (40-400 ml/día), sobrecarga de sal y agua, hiperpotasemia, acidosis metabólica e incremento del BUN.
- *Fase de recuperación*: precedida por un aumento de la diuresis (hasta 3 l/día) con pérdida de agua, sodio y, sobre todo, potasio (la hipopotasemia es un riesgo). Al final se recupera la función tubular renal y mejora la capacidad de concentración.

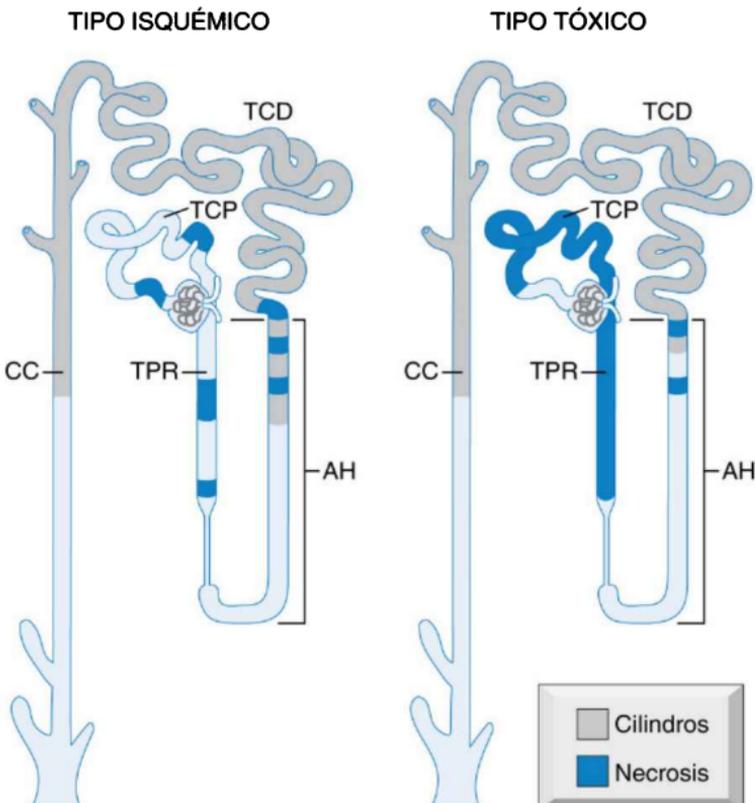


Figura 20-4 Patrones de daño tubular en la LTA isquémica y tóxica. En el tipo isquémico, la necrosis tubular es parcheada y los segmentos rectos de los túbulos proximales (TPR) y ramas ascendentes del asa de Henle (AH) son los más vulnerables. En la lesión tubular aguda tóxica se aprecia una necrosis extensa en los segmentos del túbulo contorneado proximal (TCP) con muchas toxinas (p. ej., mercurio), pero también hay necrosis del túbulo distal, en particular en el AH ascendente. En ambos tipos, las luces de los túbulos contorneados distales (TCD) y los conductos colectores (CC) contienen cilindros.

- El pronóstico depende en parte de la causa; es *bueno* (supervivencia > 95%) en la mayor parte de los casos de LTA nefrotóxica, aunque es malo (mortalidad > 50%) en las LTA secundarias a una sepsis masiva u otras causas de insuficiencia multiorgánica.

Nefritis tubulointersticial (p. 929)

Se puede distinguir la nefritis tubulointersticial (NTI) de las enfermedades glomerulares primarias por la ausencia de síndrome nefrótico o nefrítico. Típicamente debuta con azoemia, pero los pacientes pueden referir también poliuria (por incapacidad de concentrar la orina), pérdida de sal o defectos en la excreción de ácido (acidosis metabólica). La NTI puede ser también consecuencia de la progresión de algunas glomerulopatías primarias y de trastornos isquémicos o sistémicos, como la diabetes. También existen una serie de etiologías primarias (tabla 20-7).

Pielonefritis e infección de las vías urinarias (p. 930)

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) corresponden a una infección de la vejiga (*cistitis*), la uretra o el uréter, los riñones (*pielonefritis*) o todas estas estructuras. Los gérmenes más frecuentes (85% de los casos) son los bacilos gramnegativos habitantes normales del tubo digestivo. Las IVU son mucho más frecuentes en las mujeres porque la uretra es más corta, los cambios hormonales afectan a la adherencia de las bacterias a la mucosa y por la ausencia de los componentes antibacterianos del líquido

TABLA 20-7 Causas de nefritis tubulointersticial

Infecciones

Pielonefritis aguda bacteriana
Pielonefritis crónica (incluida la nefropatía por reflujo)
Otras infecciones (p. ej., virus o parásitos)

Toxinas

Fármacos
Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad
Analgésicos
Metales pesados
Plomo, cadmio

Enfermedades metabólicas

Nefropatía por uratos
Nefrocalcinosis (nefropatía hipercalcémica)
Nefropatía aguda por fosfatos
Nefropatía hipopotasémica
Nefropatía por oxalato

Factores físicos

Obstrucción crónica de las vías urinarias

Neoplasias

Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras)

Reacciones inmunitarias

Rechazo del trasplante
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis

Vasculopatías

Misceláneas

Nefropatía de los Balcanes
Complejo nefronoptisis-enfermedad quística medular
Nefritis intersticial «idiopática»

prostático; otros factores de riesgo de IVU son el sondaje prolongado, el reflujo vesicoureteral, el embarazo, la diabetes mellitus, la inmunodepresión y las obstrucciones de la vía urinaria baja por malformaciones congénitas, hipertrofia benigna de la próstata, tumores o cálculos. La *diseminación hematogena* de las bacterias al parénquima renal es mucho menos frecuente.

Etiología y patogenia (p. 930)

En los dos sexos, la pielonefritis se suele producir como consecuencia de una *infección ascendente* originada en la vejiga. La secuencia de acontecimientos típica es la siguiente:

- Colonización de la uretra distal y el introito (mujeres) mediante la expresión de moléculas de adhesión (*adhesinas* en los *pili*).
- Multiplicación de las bacterias en la vejiga, facilitada por los factores de virulencia y adhesión y la obstrucción o estasis de la vía urinaria.
- Reflujo vesicoureteral a través de un orificio vesicoureteral insuficiente, lo que permite la diseminación retrógrada de la pelvis y las papilas renales. El reflujo vesicoureteral suele ser secundario a malformaciones congénitas en la porción intravesicular del uréter (1-2% de los individuos normales) y se puede acentuar por la cistitis.
- Reflujo intrarrenal a través de las papilas abiertas hacia el tejido renal.

Clínicamente, las IVU pueden ser silentes (es decir, consistir en una bacteriuria asintomática asociada o no a *piuria* [presencia de leucocitos en la orina]). Sin embargo, lo más habitual es que las IVU ocasionen disuria y frecuencia y en la pielonefritis (v. más adelante) puede aparecer también dolor en el flanco, fiebre y *cilindros* leucocíticos en la orina.

Pielonefritis aguda (p. 931)

La pielonefritis aguda se caracteriza por una inflamación supurativa parcheada, necrosis tubular y cilindros intratubulares de neutrófilos.

Morfología (p. 931)

Los cambios más avanzados son abscesos, *necrosis papilar* (sobre todo con drepanocitosis, en diabéticos y en casos de obstrucción), *pionefrosis* (pelvis ocupada por pus), *abscesos perinéfricos* y al final cicatrices renales con deformación por fibrosis de la corteza y el cáliz y la pelvis subyacentes.

Características clínicas (p. 932)

La pielonefritis no complicada evoluciona de un modo benigno con antibióticos, aunque puede recaer o progresar cuando se asocia a reflujo vesicoureteral, obstrucción, inmunodepresión, diabetes y otros trastornos.

El *poliomavirus* es una etiología vírica cada vez más importante en las infecciones de los aloinjertos renales. Las infecciones latentes (frecuentes en la población general) se reactivan en los anfitriones inmunodeprimidos; esto puede producir una infección del epitelio tubular con la consiguiente inflamación, lo que puede condicionar un fracaso del aloinjerto en el 1-5% de los pacientes infectados.

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo (p. 933)

La pielonefritis crónica (PNC) se caracteriza por *inflamación tubulointersticial*, *cicatrices renales* y *cálices deformados y dilatados*. Se puede dividir en dos formas:

- La *nefropatía por reflujo* (p. 933) es la más frecuente. Comienza en la infancia como consecuencia de las infecciones superpuestas a un reflujo vesicoureteral congénito o reflujo intrarrenal; puede ser unilateral o bilateral.
- La *pielonefritis crónica obstructiva* (p. 934) aparece cuando la obstrucción crónica (p. ej., con hidronefrosis) predispone al riñón a las infecciones; los efectos de la obstrucción crónica contribuyen también a la atrofia del parénquima.

Morfología (p. 934)

Los dos tipos fundamentales de PNC se asocian a cicatrices extensas, deformidad calicial e importante inflamación y fibrosis tubulointersticial. También puede aparecer una GEFS secundaria (por pérdida de masa glomerular) y cambios hipertensivos vasculares.

Características clínicas (p. 934)

Los dos tipos de PNC se pueden manifestar con los síntomas de pielonefritis aguda o pueden debutar de forma silente e insidiosa, en ocasiones dando clínica solo en fases muy avanzadas de la evolución con hipertensión o datos de disfunción renal sin antecedentes de infección persistente. La aparición de proteinuria y GEFS es un signo de mal pronóstico.

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y toxinas (p. 935)

La NTI inducida por fármacos y toxinas es la segunda causa más frecuente de LTA (tras una pielonefritis); las lesiones se producen por toxicidad directa o mediante la estimulación de una respuesta inmunológica.

- La *nefritis intersticial aguda medicamentosa* (p. 935) se debe a una reacción de hipersensibilidad idiosincrática frente a distintos fármacos (p. ej., sulfamidas, penicilinas sintéticas, diuréticos y AINE); la *nefropatía por analgésicos* se suele deber a un consumo excesivo de mezclas de analgésicos que contienen fenacetina. La *nefritis intersticial inducida por fármacos* empieza unas 2 semanas después de la exposición y el agente responsable se comporta como un hapteno inmunizante. Los fármacos se ligan de forma covalente a los componentes de la matriz o las células tubulares, se vuelven inmunógenos e inducen reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos (IgE) o linfocitos T.

Morfología (p. 935)

En la biopsia se reconoce edema, necrosis tubular parcheada e infiltrados tubulointersticiales con combinaciones variables de linfocitos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas y, en algunas ocasiones, granulomas.

Características clínicas (p. 936)

Es importante reconocer la etiología farmacológica porque al suspender el fármaco se suele conseguir una recuperación completa. Puede aparecer de forma variable fiebre, eosinofilia, exantema cutáneo, hematuria, proteinuria leve, piuria estéril, azoemia e insuficiencia renal aguda. La excreción de papilas necrosadas (por isquemia secundaria a la compresión microvascular relacionada con el edema intersticial) provoca hematuria macroscópica o cólicos renales por obstrucción ureteral.

- La *nefropatía asociada a AINE* (p. 936) se produce como una combinación de las siguientes:
 - Inhibidores de la ciclooxigenasa que reducen la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras.
 - Nefritis intersticial por hipersensibilidad (v. comentario anterior).
 - Elaboración de citocinas que provocan el borramiento de los pedicelos de los podocitos (ECM).
 - GNM de etiología indeterminada.

Otras enfermedades tubulointersticiales (p. 936)**Nefropatía por uratos** (p. 936)

La nefropatía por uratos puede ocasionar una insuficiencia renal aguda o crónica, según el momento de depósito del ácido úrico.

- La *nefropatía aguda por uratos* se produce cuando los cristales de ácido úrico se precipitan en los túbulos y conductos colectores, obstruyéndolos.

Este proceso se produce habitualmente como consecuencia del *síndrome de lisis tumoral* tras la quimioterapia por un tumor maligno hematológico.

- La *nefropatía crónica por uratos* se asocia a una hiperuricemia más prolongada (p. ej., en la gota). El entorno ácido del sistema colector permite el depósito de urato monosódico, que acaba obstruyendo los túbulos (con la consiguiente atrofia cortical) o formando *tofus*, que están constituidos por células gigantes de cuerpo extraño y fibrosis.
- *Nefrolitiasis*: existen cálculos de ácido úrico hasta en el 22% de los pacientes con gota y el 42% de aquellos con hiperuricemia secundaria.

Hipercalcemia y nefrocalcinosis (p. 937)

Los trastornos asociados a hipercalcemia inducen el depósito de calcio en los riñones (*nefrocalcinosis*) y la formación de cálculos de calcio. Ambos trastornos pueden ser origen de una insuficiencia renal por obstrucción tubular; la nefrocalcinosis puede causar también insuficiencia renal por sus efectos directos en las células del epitelio tubular. El depósito de fosfato cálcico puede ser consecuencia también del consumo de altas cantidades de soluciones de fosfato (p. ej., preparaciones para la preparación intestinal en la colonoscopia).

Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras («riñón del mieloma») (p. 937)

Se produce una insuficiencia renal en el 50% de los pacientes con un *mieloma múltiple*, a la que contribuyen varios factores:

- *Proteinuria de Bence Jones y nefropatía por cilindros*: algunas cadenas ligeras producen toxicidad directa sobre las células epiteliales. Además, en condiciones ácidas, las proteínas de Bence Jones se combinan con la glucoproteína urinaria de *Tamm-Horsfall* para formar grandes cilindros, que obstruyen las luces tubulares e inducen una reacción inflamatoria peritubular (*nefropatía por cilindros*). La proteinuria de Bence Jones afecta al 70% de los pacientes con mieloma.
- *Amiloidosis*: se produce en el 6-24% de los pacientes con mieloma.
- *Enfermedad por depósito de cadenas ligeras*: se produce cuando se depositan cadenas ligeras en la MBG o el mesangio, provocando una glomerulopatía, o en las membranas basales tubulares, produciendo una NTI.
- *Hipercalcemia e hiperuricemia*: son características frecuentes en el mieloma.

Nefropatía por cilindros biliares (p. 938)

El *síndrome hepatorenal* alude al deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática; las concentraciones de bilirrubina sérica significativamente elevadas se asocian con la formación de cilindros biliares (*nefrosis colémica*), que tienen efectos tóxicos tubulares directos y obstruyen la nefrona.

Vasculopatías (p. 938)

Casi todas las nefropatías y muchos trastornos sistémicos afectan de forma secundaria a la vasculatura renal. La hipertensión afecta de forma especial a los vasos renales; por el contrario, cualquier cambio vascular tiende a amplificar la hipertensión.

Nefroesclerosis (p. 938)

Nefroesclerosis alude a la patología renal asociada a una esclerosis de las arteriolas renales. Las luces arteriolas se estenosan por engrosamiento parietal y hialinización secundarias al depósito de proteínas precipitadas y al aumento de la síntesis de la matriz de la membrana basal. Las arterias musculares de mayor calibre muestran *hiperplasia fibroelástica*, con engrosamiento de la media y la íntima. Las lesiones vasculares producen una atrofia isquémica difusa de las nefronas y, en consecuencia, los riñones son relativamente pequeños y muestran una superficie difusamente granular por las cicatrices y la retracción de los glomérulos individuales.

La nefrosclerosis benigna provoca en pocas ocasiones insuficiencia renal, aunque puede ser causa de una proteinuria leve. La gravedad de la nefrosclerosis se asocia al envejecimiento, la raza (las personas de raza negra se afectan más que las blancas), la hipertensión y la diabetes; la progresión a la insuficiencia renal se correlaciona con la gravedad de la hipertensión, la presencia de comorbilidades (p. ej., diabetes) y el origen africano.

Nefrosclerosis maligna (p. 939)

La nefrosclerosis maligna se asocia a la hipertensión acelerada. Aunque este cuadro se puede encontrar en personas normotensas, la mayor parte de los casos aparecen en pacientes con una hipertensión esencial benigna previa (1-5% de estos pacientes), con una enfermedad renal crónica (sobre todo GN o nefropatía por reflujo) o esclerodermia.

Patogenia (p. 939)

Tras una agresión vascular inicial (p. ej., hipertensión benigna de larga evolución, arteritis, coagulopatía), la lesión endotelial, el depósito de plaquetas y el aumento de la permeabilidad vascular originan una *necrosis fibrinoide* con trombosis intravascular. Esto provoca una isquemia renal con estimulación del sistema renina-angiotensina y otros sistemas vasoconstrictores (p. ej., endotelina), además de potenciar la retención de sal (y agua) controlada por aldosterona, lo que perpetúa un ciclo progresivo de incremento de la presión arterial.

Morfología (p. 939)

Desde un punto de vista anatomopatológico, destaca la necrosis fibrinoide de las arteriolas, la arteriopatía hiperplásica (en capas de cebolla), los glomérulos necróticos y la microangiopatía trombótica glomerular.

Características clínicas (p. 940)

Los pacientes presentan presiones arteriales sistólicas > 200 mmHg y diastólicas > 120 mmHg; se encuentra también proteinuria, hematuria, edema de papila, encefalopatía, alteraciones cardiovasculares y, al final, una insuficiencia renal. Las concentraciones de renina, angiotensina y aldosterona plasmáticas están aumentadas. Si se aplican medidas antihipertensivas con rapidez, el 75% de los pacientes sobrevive 5 años y la mitad consigue recuperar la función renal previa a la crisis.

Estenosis de la arteria renal (p. 940)

La estenosis unilateral de la arteria renal es responsable del 2-5% de los casos de hipertensión de origen renal; la estenosis vascular induce una secreción aumentada de renina por el riñón afectado. La *placa ateromatosa* obstructiva en el origen de la arteria renal justifica el 70% de los casos; otros se deben a una *displasia fibromuscular*. Este último proceso corresponde a un grupo heterogéneo de trastornos, que suele afectar a mujeres jóvenes (de 20 a 40 años) y que se caracteriza por una hiperplasia no aterosclerótica de la *íntima*, la *media* o la *adventicia*. La cirugía de revascularización permite curar el 70-80% de los casos cuando se realiza antes de que aparezca arterioesclerosis en el riñón contralateral.

Microangiopatías trombóticas (p. 941)

Este grupo de enfermedades provoca unas manifestaciones clínicas solapadas (p. ej., anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal y manifestaciones de una coagulación intravascular; v. capítulo 14). Los mecanismos patogénicos comunes son una *lesión endotelial con activación y agregación plaquetaria*, que determinan un incremento de la adhesión leucocítica, un aumento de la endotelina, una reducción de la producción de NO (que facilita la vasoconstricción) y la lisis endotelial. El *síndrome hemolítico urémico* (SHU; p. 942) se debe sobre todo a una lesión endotelial, mientras que la base fundamental de la *púrpura trombótica trombocitopénica* (PTT; p. 942) es la activación de las plaquetas.

- El *SHU típico (infantil)* se asocia al consumo de alimentos contaminados por bacterias (p. ej., *Escherichia coli* cepa O157:H7), que sintetiza toxinas parecidas a Shiga.
- El *SHU atípico* se asocia a mutaciones de las proteínas reguladoras del complemento, anticuerpos antifosfolípidicos, anticonceptivos, complicaciones del embarazo, determinados fármacos, radioterapia y esclerodermia.
- La *PTT* se debe a deficiencias hereditarias o adquiridas de ADAMTS13, una metaloproteínasa plasmática que regula la función del factor von Willebrand.

Morfología (p. 943)

Aunque las causas son distintas, estos trastornos se caracterizan desde un punto de vista morfológico por trombosis de las arterias interlobulillares, arteriolas aferentes y glomérulos, que se acompañan de necrosis y engrosamiento de las paredes vasculares. Los cambios morfológicos se parecen a los encontrados en la hipertensión maligna, pero estos cambios pueden preceder al desarrollo de la hipertensión o existir sin ella.

Otros problemas vasculares (p. 943)

Nefropatía ateroembólica (p. 943)

Los cristales y restos de colesterol embolizan desde las placas de aterosclerosis tras la manipulación de una aorta muy patológica (p. ej., durante la canulación aórtica). Se quedan enclavados en los vasos intrarrenales y allí determinan un estrechamiento de la arteria con lesiones isquémicas focales. Es raro que comprometan la función renal.

Nefropatía de la enfermedad falciforme (p. 943)

Este cuadro se produce tanto en heterocigóticos como en homocigóticos para la enfermedad falciforme; la formación acelerada de drepanocitos en la médula renal hipertónica e hipóxica produce una oclusión vascular con hematuria, reducción de la capacidad de concentración e incluso proteinuria. Puede aparecer también una *necrosis papilar* parcheada con cicatrización cortical.

Necrosis cortical difusa (p. 943)

Se trata de una complicación poco frecuente (aunque puede resultar mortal) tras una urgencia obstétrica (p. ej., desprendimiento de la placenta), un shock séptico o una cirugía importante. Los pacientes desarrollan microtrombos de forma difusa en el glomérulo y en las arteriolas (idénticos desde un punto de vista morfológico a los descritos en la coagulopatía intravascular diseminada) y esto provoca una necrosis renal. Se desconoce la etiología.

Infartos renales (p. 944)

Los infartos renales son frecuentes, dado que los riñones reciben el 25% del gasto cardíaco (y un importante número de los posibles émbolos sistémicos) y que su irrigación arterial es de tipo «terminal» sin una circulación colateral importante. Los trombos auriculares izquierdos o murales ventriculares (secundarios a la fibrilación auricular o un infarto de miocardio) son una fuente importante de émbolos, seguida por las vegetaciones en las válvulas cardíacas izquierdas, los aneurismas de aorta y la aterosclerosis aórtica. La mayor parte de los infartos renales son asintomáticos, aunque pueden causar dolor y/o hematuria. Los infartos extensos en un riñón pueden producir una hipertensión.

Anomalías congénitas y del desarrollo (p. 944)

Aproximadamente el 10% de los recién nacidos presentan malformaciones con posible repercusión en el sistema urinario; las displasias e hipoplasias renales explican el 20% de los casos de insuficiencia renal crónica en

edad pediátrica. La mayoría de ellos se deben a alteraciones del desarrollo adquiridas en lugar de ser hereditarias.

- **Agnesia renal** (p. 944): la ausencia *bilateral* de desarrollo renal es incompatible con la vida. La agnesia *unilateral* se asocia a una hipertrofia compensadora del riñón que queda; con el tiempo, este riñón hipertrofico puede desarrollar una glomeruloesclerosis e insuficiencia renal.
- **Hipoplasia** (p. 944): el riñón no alcanza el tamaño normal, en general de forma unilateral. Un riñón hipoplásico verdadero no presenta cicatrices y muestra un menor número (≤ 6) de lóbulos y pirámides renales.
- **Riñones ectópicos** (p. 945): se localizan justo por encima del borde de la pelvis o en ocasiones se encuentran dentro de la misma. El acodamiento o la tortuosidad de los uréteres pueden producir una obstrucción al flujo urinario, que predispone a las infecciones bacterianas.
- **Riñones en herradura** (p. 945): se deben a la fusión renal, a la altura de los polos superiores en el 10% de los casos y de los inferiores en el otro 90%, que da origen a una estructura con forma de U, que atraviesa la línea media y es anterior a la aorta y la vena cava inferior.

Nefropatías quísticas (p. 945)

La tabla 20-8 resume las características genéticas, las alteraciones anatomopatológicas y las consecuencias clínicas de las distintas nefropatías quísticas.

Nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto) (p. 945)

La nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto) (NPQAD) se describe en 1 de cada 400 a 1.000 personas y justifica el 5-10% de los casos de insuficiencia renal crónica; su penetrancia es elevada y siempre es bilateral.

Genética y patogenia (p. 946)

La NPQAD se debe en la mayor parte de los casos a las mutaciones en uno de estos dos genes:

- Las mutaciones *PKD1* explican aproximadamente el 85% de los casos. *PKD1* codifica la *policistina 1*, una proteína grande (460 kDa) localizada en las células epiteliales tubulares y que tiene dominios implicados en las interacciones intercelulares y entre las células y la matriz.
- Las mutaciones *PKD2* son responsables de la mayor parte de los demás casos. *PKD2* codifica la *policistina 2*, un canal catiónico; las mutaciones alteran la regulación del calcio intracelular.

Se plantea la hipótesis de que la NPQAD afecta a la percepción y la transducción de las señales mecánicas. Así, un único cilio primario apical inmóvil de las células epiteliales tubulares se comporta como un sensor mecánico para controlar los cambios en el flujo de líquido y las fuerzas de cizallamiento, mientras que los complejos de unión intercelulares y las uniones focales monitorizan las fuerzas entre las células y la matriz extracelular (MEC). En respuesta a las fuerzas externas, estos sensores regulan el flujo iónico, lo que a su vez modula la polaridad y proliferación celular. La policistina 1 y la 2 se localizan en el cilio primario y pueden formar un complejo que regula el calcio intracelular en respuesta al flujo de líquidos. Es posible que las proteínas mutadas afecten a los segundos mensajeros intracelulares y condicionen así la proliferación, apoptosis, interacciones de la MEC y función secretora, con la formación progresiva de los quistes tubulares.

Morfología (p. 946)

Los riñones están muy aumentados de tamaño y están constituidos de forma casi exclusiva por quistes de hasta 3-4 cm de diámetro. Estos quistes surgen en cualquier zona de la nefrona y comprimen el parénquima adyacente. En la fase tardía de la enfermedad se encuentra inflamación y fibrosis intersticial.

TABLA 20-8 Resumen de las enfermedades renales quísticas

	Herencia	Características anatomopatológicas	Características clínicas y complicaciones	Evolución más frecuente	Representación esquemática
Nefropatía poliquística del adulto	Autosómica dominante	Riñones grandes multiquisticos, quistes hepáticos, aneurismas saculares	Hematuria, dolor en el flanco, IVU, litiasis renal, hipertensión	Insuficiencia renal crónica a partir de los 40-60 años	
Nefropatía poliquística de la infancia	Autosómica recesiva	Riñones aumentados de tamaño, quísticos en el nacimiento	Fibrosis hepática	Variable, muerte durante la lactancia o infancia	
Riñón esponjoso medular	Ninguna	Quistes medulares en la urografía excretora	Hematuria, IVU, cálculos renales de repetición	Benigna	
Nefronoptosis juvenil familiar	Autosómica recesiva	Quistes corticomedulares, disminución de volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria, retraso del crecimiento, anemia	Insuficiencia renal progresiva de comienzo en la infancia	
Enfermedad quística medular de inicio en el adulto	Autosómica dominante	Quistes corticomedulares, disminución de volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria	Insuficiencia renal crónica de comienzo en la edad adulta	
Quistes simples	Ninguna	Quistes simples o múltiples en riñones de tamaño normal	Hematuria microscópica	Benigna	
Enfermedad renal quística adquirida	Ninguna	Degeneración quística en una nefropatía terminal	Hemorragia, eritrocitosis, neoplasia	Dependencia de la diálisis	

Características clínicas (p. 947)

Aunque la mayor parte de los pacientes siguen asintomáticos hasta que desarrollan una insuficiencia renal, en ocasiones la dilatación quística o la hemorragia pueden producir dolor asociado o no a hematuria y también se describe hipertensión, poliuria y proteinuria. En el caso de pacientes con las mutaciones *PKD1* aparece una insuficiencia renal en el 35% de los casos antes de los 50 años, en el 70% antes de los 60 y en el 95% a los 70; las correspondientes frecuencias para las mutaciones *PKD2* son del 5%, 15% y 45%. La progresión se acentúa en presencia de hipertensión. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan quistes biliares dispersos en la zona del hígado (*hepatopatía poliquistica*) y en el 20-25% se encuentra un *prolapso de la válvula mitral*. Aproximadamente el 40% de los afectados fallecen por una cardiopatía hipertensiva o coronaria, el 25%, por infecciones, y el 15%, por la rotura de *aneurismas saculares* en el polígono de Willis (que provocan una hemorragia subaracnoidea) o por una hemorragia cerebral hipertensiva. En el resto la muerte sobreviene por diversos motivos.

Nefropatía poliquistica autosómica recesiva (de la infancia) (p. 947)

La nefropatía poliquistica autosómica recesiva (de la infancia) (NPQAR) es distinta genéticamente de la NPQAD; se clasifica en función de la edad de presentación (*perinatal a juvenil*) y de la existencia de lesiones hepáticas asociadas. En la mayor parte de los casos este trastorno se debe a mutaciones de *PKHD1* (cromosoma 6p21-p23), que codifica una *fibrocistina*, una gran proteína transmembrana localizada en el cilio primario de las células epiteliales tubulares. Los riñones están aumentados de tamaño por la presencia de múltiples conductos colectores dilatados de forma cilíndrica y orientados formando un ángulo recto en relación con la corteza y que ocupan tanto la corteza como la médula. En el hígado casi siempre se reconocen quistes y proliferación de conductos biliares; en las variantes infantil y juvenil, los pacientes desarrollan una *fibrosis hepática congénita*.

Enfermedades quísticas de la médula renal (p. 948)**Riñón en esponja medular** (p. 948)

El riñón en esponja medular aparece en adultos como múltiples dilataciones quísticas de los conductos colectores medulares. Aunque lo habitual es que se trate de una lesión inocua descubierta de forma incidental en un estudio radiológico, puede predisponer a los cálculos renales.

Nefronoptisis y enfermedad quística medular de inicio en el adulto (p. 948)

Se trata de una familia de trastornos renales progresivos caracterizados por pequeños quistes medulares, que se concentran en la unión cortico-medular. Existen cuatro variantes:

- Esporádica, no familiar (20%).
- Nefronoptisis familiar juvenil (50%); autosómica recesiva.
- Displasia renal-retiniana (15%); autosómica recesiva.
- Enfermedad quística medular de inicio en el adulto (15%); autosómica dominante.

Los niños afectados consultan por poliuria, pérdida de sodio y acidosis tubular, que progresan a insuficiencia renal en 5-10 años. Estos trastornos se deben plantear en niños con una insuficiencia renal crónica no explicada por otras causas, que presenten antecedentes familiares y cuando existe una NTI crónica en la biopsia.

Genética y patogenia (p. 948)

Se han identificado al menos 16 *loci* genéticos; *NPH1*, *NPH2* y *NPH3* son la base de la forma juvenil de nefronoptisis. Los productos génicos de *NPH1* y *NPH3* se denominan *nefrocistinas* y se asocian a los cilios primarios; *NHP2* codifica la *inversina*, que es responsable del patrón de desarrollo

embriológico derecha-izquierda. Las lesiones iniciales de los túbulos distales con rotura de la membrana basal provocan una atrofia progresiva crónica de los túbulos con fibrosis intersticial.

Displasia renal multiquistica (p. 948)

Se trata de un proceso esporádico y puede ser unilateral o bilateral. Los riñones afectados son grandes y multiquisticos con una organización lobular anormal; histológicamente se reconocen conductos inmaduros rodeados por mesénquima indiferenciado, a menudo con formación de cartilago. La mayor parte de los casos se asocian a alteraciones obstructivas del uréter y la vía urinaria inferior.

Enfermedad quística adquirida (asociada a diálisis) (p. 949)

Los riñones de pacientes con nefropatías terminales sometidos a una diálisis prolongada presentan múltiples quistes corticales y medulares por obstrucción secundaria a cálculos y/o fibrosis intersticial. En estos quistes se suelen encontrar cristales de oxalato cálcico y en general se revisten de un epitelio hiperplásico atípico, que puede malignizarse; el 7% de los pacientes desarrollarán carcinoma en menos de 10 años.

Quistes simples (p. 949)

Encontrados con frecuencia, los quistes solitarios o múltiples de la corteza (en menos ocasiones de la médula) se revisten de un epitelio cúbico bajo y su tamaño oscila entre 1 y 10 cm. Muestran paredes lisas y están rellenos de un líquido seroso claro; en algunas ocasiones la hemorragia provoca dolor en el flanco y la existencia de calcificaciones con contornos irregulares puede recordar al carcinoma renal.

Obstrucción de vías urinarias (uropatía obstructiva) (p. 949)

La obstrucción aumenta la susceptibilidad a las infecciones y la formación de cálculos y la obstrucción no resuelta produce casi siempre una atrofia renal permanente. *Hidronefrosis es el nombre que se asigna a la dilatación de la pelvis y los cálices asociada a una atrofia renal progresiva tras la obstrucción del flujo urinario.* Entre las causas destacan:

- Malformaciones congénitas (válvulas o estenosis uretrales, estenosis del meato, obstrucción del cuello vesical, obstrucción de la unión ureteropélvica, reflujo vesicoureteral grave).
- Cálculos urinarios.
- Hipertrofia prostática benigna.
- Tumores prostáticos, vesicales, cervicales o uterinos.
- Inflamación (prostatitis, ureteritis, uretritis, fibrosis retroperitoneal).
- Papilas descamadas o coágulos de sangre.
- Embarazo normal.
- Prolapso uterino y cistocele.
- Trastornos funcionales (vejiga neurógena).

Morfología (p. 950)

Cuando se produce una obstrucción completa de forma súbita, la reducción de la FG determina una dilatación relativamente modesta de la pelvis y los cálices con una atrofia parenquimatosa leve. Si la obstrucción es subtotal o intermitente, la FG no queda suprimida y la dilatación se va produciendo de forma progresiva. La obstrucción induce también inflamación y fibrosis intersticial.

Características clínicas (p. 950)

La mayor parte de los síntomas precoces se deben a la obstrucción de base (p. ej., cólico renal secundario a un cálculo). La obstrucción unilateral

puede permanecer silente durante períodos de tiempo prolongados, porque el riñón sano consigue compensar en general. En la obstrucción parcial bilateral se produce poliuria, acidosis tubular distal, pérdida de sal, cálculos renales, NTI, atrofia e hipertensión. La obstrucción bilateral completa se asocia a oliguria o anuria; el alivio de este bloqueo se asocia a una diuresis postobstructiva inmediata.

Urolitiasis (cálculos renales, piedras en el riñón) (p. 951)

Los cálculos pueden aparecer en cualquier zona de la vía urinaria, aunque la mayor parte se forma en el riñón. En EE. UU., el riesgo de urolitiasis a lo largo de la vida es del 5-10% y los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres; la incidencia máxima se produce entre los 20 y los 30 años de edad. Las asociaciones hereditarias se caracterizan por una producción y secreción excesivas de sustancias formadoras de cálculos (p. ej., gota, cistinuria e hiperoxaluria primaria).

Etiología y patogenia (p. 951)

El aumento de la concentración de los elementos del cálculo, los cambios del pH urinario, la reducción de la diuresis y las bacterias están implicados en la formación de los cálculos. Además, también puede tener importancia la *pérdida de inhibidores* para la formación de cristales (p. ej., citrato, pirofosfato, glucosaminoglucanos, osteopontina y una glucoproteína llamada *nefrocalcina*).

Existen cuatro tipos de cálculos; todos contienen una matriz orgánica de mucoproteína (1-5% del peso):

- Aproximadamente el 70% son cálculos *con calcio* constituidos por oxalato y/o fosfato cálcicos. En general se asocian a hipercalcemia o hipercalciuria (60%); en otros casos existe una hiperoxaluria e hiperuricosuria, mientras que en el 15-20% de los pacientes no se reconoce ninguna alteración metabólica demostrable.
- Aproximadamente el 5-10% de los cálculos corresponden a *estruvita* o *fosfato triple* y están constituidos por fosfato amónico magnésico. Los cálculos de estruvita precipitan en la orina alcalina ocasionada por las infecciones bacterianas que convierten la urea en amoníaco (p. ej., *Proteus*). Los *cálculos en asta de ciervo*, que ocupan una gran parte de la pelvis renal, son cálculos de estruvita asociados en general a infecciones.
- El 5-10% de los cálculos están constituidos por *ácido úrico*; más de la mitad de estos pacientes no presentan hiperuricemia ni hiperuricosuria, sino que producen una orina anormalmente ácida (pH < 5,5), que condiciona la precipitación del ácido úrico.
- El 1-2% de los cálculos están compuestos por *cistina* y aparecen por defectos genéticos en la reabsorción de aminoácidos en los riñones.

Características clínicas (p. 952)

Los cálculos provocan con frecuencia síntomas clínicos, como obstrucción, ulceración, sangrado y dolor (*cólico renal*); también predisponen a las infecciones renales.

Neoplasias del riñón (p. 952)

Neoplasias benignas (p. 952)

Adenoma papilar renal (p. 952)

Los adenomas papilares renales son tumores corticales frecuentes (7-22% de las autopsias), habitualmente pequeños (0,5 cm) y amarillos. Histológicamente, la mayoría están constituidos por células epiteliales vacuoladas que forman túbulos y estructuras papilares ramificadas complejas. Los

adenomas no se pueden distinguir desde un punto de vista histológico de los carcinomas papilares renales de bajo grado y comparten algunas características citogenéticas con ellos; el límite que distingue los tumores que pueden metastatizar de los que no suelen hacerlo es 3 cm de diámetro.

Angiomiolipoma (p. 952)

El angiomiolipoma es un hamartoma constituido por vasos, músculo liso y grasa; se describen en el 25 al 50% de los pacientes con una esclerosis tuberosa. Su importancia clínica fundamental es la susceptibilidad a la hemorragia espontánea.

Oncocitoma (p. 952)

El oncocitoma es un tumor epitelial constituido por células eosinófilas originadas en las células intercaladas de los conductos colectores; con ME se ve que estas células están llenas de mitocondrias. Son frecuentes (5-15% de las neoplasias renales extirpadas) y pueden alcanzar un gran tamaño (hasta 12 cm).

Neoplasias malignas (p. 953)

Carcinoma de células renales (adenocarcinoma renal) (p. 953)

El carcinoma de células renales supone el 3% de los cánceres viscerales y el 85% de los cánceres renales en adultos; en general aparecen entre los 50 y los 70 años, y predominan en hombres, con una relación 2:1. Cada año se producen unos 65.000 casos nuevos y unas 13.000 muertes. El tabaquismo es el factor de riesgo más significativo, aunque también se ha relacionado con la obesidad, la hipertensión, estrógenos, y la exposición al amianto, los derivados del petróleo y los metales pesados. La NT y la ERC también aumentan el riesgo. La mayor parte de los cánceres renales son esporádicos, aunque las variantes familiares autosómicas dominantes representan el 4% de los casos.

- *Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL)*: del 50 al 70% de los pacientes con determinadas mutaciones *VHL* desarrollan quistes renales y también carcinomas renales bilaterales y con frecuencia multicéntricos. Una serie de mutaciones del gen *VHL* (v. más adelante) se han vinculado con la carcinogénesis en los tumores de células claras tanto esporádicos como familiares; estos no inducen de forma necesaria las demás manifestaciones del síndrome.
- El síndrome de *leiomiomatosis hereditaria* y cáncer de células renales es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones del gen *FH*, que codifica la fumarato hidratasa; los pacientes tienen leiomiomas cutáneos y uterinos y una variante agresiva de carcinoma papilar.
- El *carcinoma papilar hereditario* se debe a mutaciones del protooncogén *MET*; se trata de una entidad autosómica dominante que se manifiesta como tumores papilares bilaterales múltiples.
- El *síndrome de Birt-Hogg-Dube* es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones del gen *BHD* que codifica la foliculina. Los pacientes presentan una constelación de tumores cutáneos (fibrofolículos, tricodiscosomas y acrocordones), pulmonares (quistes o bullas) y renales.

Clasificación de los carcinomas de células renales: histología, citogenética y genética (p. 953)

- El *carcinoma de células claras (no papilar)* es el tipo más frecuente (70-80%); el 95% son esporádicos y en el 98% de estos tumores, *tanto familiares como esporádicos o asociados a VHL*, se describe una pérdida de algunas secuencias del cromosoma 3p en un *locus* que alberga *VHL*. El gen *VHL* es un gen supresor de tumores, que codifica parte de un complejo ubiquitina ligasa, que dirige a las proteínas para ser degradadas. Cuando muta *VHL*, las concentraciones del factor 1 inducible por la hipoxia están elevadas y esta proteína activada de forma constitutiva aumenta la producción de los factores de crecimiento y de angiogénos, por lo que se estimula la carcinogénesis.

- El *carcinoma papilar* representa el 10-15% de todos los carcinomas renales y se describen formas familiares y esporádicas. La forma familiar se asocia a mutaciones del *protooncogén MET*, que sirve como receptor de tirosina cinasa para el *factor de crecimiento de los hepatocitos*.
- El *carcinoma cromóforo* representa el 5% de todos los cánceres renales; se origina en las células intercaladas del conducto colector. Aunque presenta múltiples pérdidas de cromosomas y una hipodiploidía extrema, su pronóstico es excelente.
- El *carcinoma con translocación Xp11* afecta a pacientes jóvenes; se define por translocaciones del gen TFE3 (en Xp11.2), todas las cuales determinan la sobreexpresión del factor de transcripción TFE3.
- El *carcinoma de los conductos colectores (de los conductos de Bellini)* representa solo el 1% de todos los cánceres renales; se origina a partir de células del conducto colector medular.

Morfología (p. 954)

- Los *carcinomas de células claras* suelen ser masas amarillo-grisáceas brillantes esféricas, solitarias y grandes (> 3 cm), que distorsionan el contorno renal. Muestran extensas áreas de necrosis isquémica opacas, blanco-grisáceas, focos de decoloración por hemorragia y zonas de reblandecimiento. Los tumores pueden protruir hacia los cálices y la pelvis e invadir la vena renal creciendo como una columna sólida de células dentro de este vaso. Histológicamente, pueden mostrar patrones de crecimiento sólido, trabecular o tubular; las células individuales son poligonales con un citoplasma claro abundante y se encuentra una vasculatura ramificada delicada.
- Los *carcinomas papilares* pueden ser multifocales y bilaterales. Típicamente son hemorrágicos y quísticos. Microscópicamente, están constituidos por células cúbicas dispuestas en formaciones papilares, acompañadas a menudo de células espumosas intersticiales y cuerpos de psamoma.
- El *carcinoma cromóforo* está constituido por células eosinófilas pálidas con halos perinucleares, que se disponen en láminas alrededor de los vasos.

Características clínicas (p. 955)

La forma clásica de presentación (que solo se describe en el 10% de los pacientes) es dolor en flanco, masa palpable y hematuria. Lo más habitual es que los tumores den clínica cuando tienen un tamaño mayor (10 cm) y suelen producir fiebre, malestar y pérdida de peso. Los carcinomas de células renales se asocian también a una serie de síndromes paraneoplásicos secundarios a la producción de hormonas: policitemia, hipercalcemia, hipertensión, masculinización o feminización, síndrome de Cushing, eosinofilia, reacción leucemoide y amiloidosis. El *pronóstico* depende del tamaño tumoral y la extensión de la lesión en el momento del diagnóstico. El carcinoma de células renales suele producir metástasis antes de ocasionar síntomas; en el 25% de los pacientes existen datos radiológicos de metástasis al diagnóstico. Cuando no existen metástasis, la supervivencia a los 5 años alcanza el 70-95%.

Carcinoma urotelial de la pelvis renal (p. 955)

Aproximadamente el 5-10% de los tumores renales se originan en el urotelio de la pelvis renal; suelen manifestarse de forma relativamente temprana por hematuria u obstrucción. El tipo histológico es el mismo que en los tumores uroteliales vesicales (v. capítulo 21) y va desde lesiones papilares bien diferenciadas a carcinomas infiltrantes anaplásicos. Con frecuencia son multifocales y en el 50% de los pacientes se reconoce un tumor vesical concomitante. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 50 y el 100% para los tumores superficiales de bajo grado, y es de 10% para los tumores de alto grado infiltrantes.

Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

■ VÍAS URINARIAS BAJAS (p. 959)

Uréteres (p. 960)

Malformaciones congénitas (p. 960)

Se encuentran malformaciones congénitas de los uréteres en el 2-3% de las autopsias; la mayor parte no tiene importancia clínica, aunque en ocasiones pueden causar obstrucción:

- Los *uréteres dobles* suelen ser unilaterales y se asocian a pelvis renales dobles o al desarrollo anormal de un riñón grande con una pelvis parcialmente bífida. Los uréteres dobles pueden seguir trayectos distintos hacia la vejiga, pero se suelen unir dentro de la pared vesical.
- La *obstrucción de la unión uteropélvica* congénita o adquirida puede ser una causa importante de hidronefrosis, sobre todo en niños. La obstrucción habitualmente es secundaria a una desorganización del músculo liso de la unión o a un exceso de matriz estromal.
- Los *divertículos* son evaginaciones saculares de la pared ureteral y el *hidroureter* alude a uréteres dilatados y tortuosos; estos dos procesos pueden ser congénitos o adquiridos y producir estasis urinaria, que puede ser la base de infecciones de repetición.

Tumores y lesiones seudotumorales (p. 960)

Los tumores ureterales primarios son infrecuentes. Las *neoplasias ureterales benignas* tienen en general un origen mesenquimatoso; los *pólipos fibroepiteliales* aparecen como pequeñas proyecciones intraluminales, sobre todo en niños. Las *neoplasias ureterales malignas* corresponden principalmente a carcinomas uroteliales similares a los descritos en la pelvis renal y la vejiga.

Lesiones obstructivas (p. 960)

La obstrucción del uréter puede ser secundaria a cálculos o coágulos; estenosis (extrínsecas o secundarias a una estenosis congénita o postinflamatoria); tumores; o disfunción neurógena vesical (tabla 21-1). La dilatación del uréter (hidroureter) es menos importante que la hidronefrosis y/o pielonefritis renal secundarias (v. capítulo 20).

La *fibrosis retroperitoneal esclerosante* (p. 961) es una causa poco frecuente de obstrucción, caracterizada por inflamación y fibrosis retroperitoneales que atrapa los uréteres y ocasiona hidronefrosis. Un subgrupo está producido por la enfermedad relacionada con inmunoglobulina (Ig) G4 (v. capítulo 6), pero distintos fármacos, procesos inflamatorios y neoplasias pueden ser causantes; en la mayoría de los casos no se encuentra una causa evidente (*enfermedad de Ormond*).

TABLA 21-1 Principales causas de obstrucción ureteral

Tipo de obstrucción	Causa
Intrínseca	
Cálculos	De origen renal, raramente mayor de 5 mm de diámetro Las litiasis renales más grandes no caben en los uréteres Impactan en lugares de estrechamiento ureteral –la unión ureteropélvica, cruce de los uréteres con los vasos ilíacos y entrada en la vejiga– y provocan un «cólico renal» insoportable
Estenosis	Congénita o adquirida (inflamaciones)
Tumores	Carcinoma de células transicionales originado en los uréteres Raramente, tumores benignos o pólipos fibroepiteliales
Coágulos de sangre	Hematuria masiva por cálculos renales, tumores o necrosis papilar
Neurógena	Interrupción de las vías nerviosas hacia la vejiga
Extrínseca	
Embarazo	Relajación fisiológica del músculo liso o presión en los uréteres, en el borde pélvico, por el fondo que aumenta de tamaño
Inflamación periureteral	Salpingitis, diverticulitis, peritonitis, fibrosis esclerosante retroperitoneal
Endometriosis	Con lesiones pélvicas, seguidas de cicatrización
Tumores	Cánceres de recto, vejiga, próstata, ovarios, útero, cuello uterino; linfomas, sarcomas

Vejiga de la orina (p. 961)

Malformaciones congénitas (p. 961)

- El *reflujo vesicoureteral* (p. 961) es un factor que contribuye en gran medida a las infecciones y cicatrices renales (v. capítulo 20). Las conexiones congénitas anormales pueden producir fístulas entre la vejiga y la vagina, el recto o el útero.
- Los *divertículos* (p. 961) son evaginaciones de la pared vesical, que pueden producirse como defectos congénitos, aunque con mayor frecuencia aparecen de forma adquirida debido a una obstrucción uretral persistente (p. ej., en la hipertrofia prostática). La estasis urinaria en los divertículos predispone a la infección y formación de cálculos, además de a reflujo vesicoureteral; los carcinomas que se originan en su seno suelen estar más avanzados como consecuencia del adelgazamiento de la pared subyacente.
- La *extrofia de la vejiga* (p. 962) se debe a un fallo en el desarrollo de la pared abdominal anterior; la vejiga se comunica de forma directa con la piel supraadyacente o aparece como un saco expuesto. Las complicaciones son la infección crónica y un aumento de la incidencia de adenocarcinoma; es posible corregir este trastorno de forma quirúrgica.
- Las *fístulas uracales* (p. 962) se producen a partir de trayectos residuales persistentes del *uraco*, situado entre la vejiga y la alantoides fetal. En ocasiones solo persiste la parte central del trayecto formando un *quistes uracal*; estos quistes pueden ser el nido para el desarrollo de un carcinoma.

Inflamación (p. 962)

Cistitis aguda y crónica (p. 962)

Las infecciones urinarias (IU) se han comentado de forma amplia en el capítulo 20; suelen cursar como inflamaciones agudas y/o crónicas inespecíficas. Además de las típicas causas bacterianas (sobre todo coliformes), la cistitis infecciosa se puede deber a *Mycobacterium tuberculosis* (secundaria a una tuberculosis renal), hongos (sobre todo *Candida*), virus, *Chlamydia*

y *Mycoplasma*. La cistitis por esquistosomas es frecuente en Oriente Medio. La radioterapia y la quimioterapia pueden provocar también inflamación y/o hemorragia vesical. Los síntomas clásicos de la cistitis son frecuencia urinaria, dolor abdominal bajo y *disuria* (dolor durante la micción).

Formas especiales de cistitis (p. 962)

- La *cistitis intersticial (síndrome de dolor pélvico crónico)* (p. 962) es una forma de cistitis crónica, que suele afectar a mujeres, y causa dolor y disuria no asociada a infección. Las lesiones precoces se caracterizan por hemorragias puntiformes, que vienen seguidas de las clásicas úlceras localizadas (*úlceras de Hunner*) en los estadios avanzados de la enfermedad, con inflamación y fibrosis transmural. Es típico encontrar mastocitos, aunque se desconoce su importancia.
- La *malacoplaquia* (p. 963) aparece en la cistitis bacteriana crónica (sobre todo debida a especies de *Escherichia coli* o *Proteus*) y afecta con más frecuencia a pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones se caracterizan por placas mucosas blandas de color amarillento de 3-4 cm de diámetro, que están constituidas fundamentalmente por macrófagos espumosos rellenos de restos bacterianos; los macrófagos presentan también unas concreciones calcificadas laminares dentro de los lisosomas, denominadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann*; su presencia sugiere un defecto en la función fagocítica o de degradación de los macrófagos.
- La *cistitis polipoidea* (p. 963) es una lesión inflamatoria causada por irritación de la mucosa vesical, sobre todo en relación con una sonda permanente. El urotelio forma proyecciones polipoideas anchas y bulbosas con notable edema submucoso.

Lesiones metaplásicas (p. 963)

- La *cistitis glandular* y la *cistitis quística* (p. 963) son lesiones frecuentes en presencia de una cistitis crónica, aunque también se describen en vejigas normales. Están constituidas por nidos de epitelio transicional (*nidos de Brunn*), que crecen de forma endofítica dentro de la lámina propia y se transforman en un epitelio cúbico (*cistitis glandular*, en ocasiones asociado a metaplasia intestinal) o en células aplanadas que revisten unos quistes llenos de líquido (*cistitis quística*). No incrementan el riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma.
- Se puede producir *metaplasia escamosa* (p. 963) en respuesta a una lesión.
- Se produce un *adenoma nefrógeno* (p. 963) cuando las células tubulares descamadas se implantan y proliferan en focos de urotelio lesionado. Aunque pueden extenderse hacia el músculo detrusor superficial y las lesiones pueden alcanzar un notable tamaño, son benignas.

Neoplasias (p. 964)

En EE. UU., el carcinoma de vejiga representa el 7% de todos los tumores malignos y ocasiona el 3% de todas las muertes por cáncer; el 95% de ellas son de origen epitelial, mientras que el resto son mesenquimatosos.

Tumores uroteliales (p. 964)

Los tumores uroteliales varían desde lesiones benignas pequeñas a cánceres agresivos con una elevada mortalidad; se pueden originar a cualquier nivel, desde la pelvis renal a la uretra distal y muchos casos son multifocales cuando se diagnostican.

Las lesiones precursoras de malignidad se clasifican en dos grupos:

- Los *tumores papilares no invasivos* son los más frecuentes y muestran un grado de atipia variable, que puede reflejar su comportamiento biológico.
- El *carcinoma in situ (CIS)* es una lesión de alto grado constituida por células malignas a nivel citológico en el seno de un urotelio plano; las células suelen mostrar pérdida de cohesividad y descaman hacia la orina (se pueden detectar en la citología urinaria).

En la mitad de los pacientes el tumor ya ha infiltrado la pared vesical cuando debuta clínicamente. La ausencia de lesiones precursoras en estos casos sugiere una obliteración por el componente infiltrante de alto grado. Aunque la infiltración de la lámina propia ensombrece el pronóstico, el principal factor determinante del mismo es la afectación de la capa muscular propia (músculo detrusor); en este estadio la mortalidad a los 5 años alcanza el 30%.

Epidemiología y patogenia (p. 964)

La relación hombre:mujer es 3:1 en el cáncer de vejiga y es más frecuente en los países industrializados; afecta a las poblaciones urbanas más que a las rurales; el 80% de los pacientes tienen entre 50 y 80 años de edad. Los factores de riesgo son los siguientes:

- El tabaquismo aumenta el riesgo tres a siete veces; un 50-80% de los cánceres vesicales en hombres se asocian al consumo de tabaco.
- Exposición industrial a arilaminas, sobre todo 2-naftilamina.
- Infecciones por *Schistosoma haematobium* (70% de estos tumores serán escamosos), que causan una respuesta inflamatoria crónica a los huevos del parásito en la pared vesical.
- Consumo crónico de analgésicos.
- Exposición prolongada a ciclofosfamida (causa cistitis hemorrágica).
- Radiación vesical.

Las alteraciones citogenéticas y moleculares son heterogéneas, pero la mayor parte de los tumores, aunque sean multicéntricos, son clonales. Con frecuencia se encuentran deleciones o monosomías del cromosoma 9 (30-60% de los tumores); las deleciones de 9p afectan a los genes supresores de tumores *p16 (INK4a)* y *p15*. Los tumores papilares superficiales de bajo grado se caracterizan por mutaciones con ganancia de función del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3), mutaciones de RAS y deleciones del cromosoma 9; una minoría puede perder la función de *TP53* y/o *Rb* y progresar a la infiltración. Otras lesiones papilares o planas de alto grado más agresivas pueden iniciarse por mutaciones de *TP53*; estas pueden hacerse infiltrantes si se pierde el cromosoma 9 y se adquieren otras mutaciones.

Morfología (p. 965)

Los tumores malignos uroteliales pueden ser de papilares a nodulares o planos.

- La mayoría de las lesiones *papilares* son de bajo grado (riesgo de infiltración < 10%); se ven como excrecencias rojas, cuyo tamaño oscila entre 0,5 y 5 cm:
 - Los *papilomas exofíticos* (urotelio que reviste unas papilas digitiformes con un eje fibrovascular laxo) se asocian a una incidencia extremadamente baja de progresión o recidiva.
 - Los *papilomas invertidos* (urotelio de aspecto benigno que se extiende hacia la lámina propia) son benignos de forma uniforme.
 - Las *neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno* son ligeramente más grandes que los papilomas, con un urotelio más grueso y núcleos aumentados de tamaño (pero las mitosis son poco frecuentes), y la infiltración es rara.
 - Los *carcinomas uroteliales papilares de bajo grado* típicamente presentan una citología y arquitectura ordenadas, con atipia mínima; pueden infiltrar, pero es raro que provoquen la muerte del paciente.
 - Los *carcinomas uroteliales papilares de alto grado* están constituidos por células poco cohesivas, con rasgos anaplásicos y desorganización arquitectural; muestran un alto riesgo de progresión y metástasis (80%).
- El CIS suele identificarse como una zona de enrojecimiento, granularidad o engrosamiento mucoso sin presencia de una masa intraluminal evidente. El CIS es con frecuencia multifocal; sin tratamiento, el 50-75% de los casos evolucionan a un carcinoma infiltrante.

Otros tumores vesicales epiteliales (p. 967)

- Los *carcinomas epidermoides* se asocian a una infección vesical crónica con inflamación; representan el 3-7% de los carcinomas vesicales en EE. UU., pero son mucho más frecuentes en los países en los que la esquistosomiasis urinaria es endémica.
- Los *carcinomas uroteliales mixtos con áreas de carcinoma epidermoide* son tumores infiltrantes, exofíticos y/o ulcerativos; son más frecuentes que los carcinomas epidermoides puros vesicales.
- Los *adenocarcinomas* de vejiga son infrecuentes; pueden originarse en restos del uraco o en presencia de metaplasia intestinal.

Evolución clínica del cáncer de vejiga (p. 967)

Los tumores vesicales se manifiestan de forma clásica con una *hematuria indolora*, aunque también pueden ocasionar frecuencia, urgencia y disuria. En el momento del diagnóstico el 60% de los tumores son solitarios y el 70% se localizan en la vejiga.

Los pacientes tienden a desarrollar nuevos tumores (en ocasiones de mayor grado) tras la extirpación primaria; las recidivas pueden corresponder a nuevos tumores o (dado que comparten los mismos cambios genéticos que el tumor inicial) representar una descamación e implantación de las células tumorales originales.

El pronóstico depende del grado histológico y del estadio al diagnóstico. Los papilomas, las neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno y el carcinoma urotelial papilar de bajo grado se asocian a una supervivencia a los 10 años del 98%, independientemente del número de recaídas. Por el contrario, un tumor que desde el principio es de alto grado se asocia a una mortalidad del 25%. Tras el diagnóstico inicial, el seguimiento habitual implica cistoscopias de control para valorar la recidiva del tumor. Se puede aplicar hibridación *in situ* fluorescente (FISH) sobre muestras de citología urinaria para detectar alteraciones cromosómicas (aneuploidía de los cromosomas 3, 7 y 17 y deleciones del 9p). Una limitación fundamental del FISH y de la detección selectiva citológica es la mala sensibilidad para la detección de neoplasias de bajo grado.

El tratamiento depende del grado y del estadio, y de si se trata de una lesión plana o papilar. En los tumores papilares pequeños y de bajo grado es suficiente con una resección transuretral primaria (seguida de exploraciones periódicas con cistoscopia y citología de orina durante el resto de la vida). Tras la resección primaria, los pacientes con lesiones de mayor grado, pero focales, pueden recibir instilaciones tópicas de una cepa atenuada del bacilo tuberculoso (bacilo de Calmette-Guérin [BCG]), que induce una respuesta inflamatoria terapéutica. La cistectomía radical se indica en los tumores que infiltran la muscular propia, en el CIS o en los carcinomas papilares de alto grado que no responden a inmunoterapia o en el CIS que afecta a la uretra prostática o los conductos prostáticos. El carcinoma vesical metastásico debe ser tratado con quimioterapia.

Tumores mesenquimatosos (p. 968)

Los tumores mesenquimatosos son poco frecuentes.

Los *tumores benignos* (p. 968) se parecen a sus equivalentes a otros niveles y los más frecuentes son los *leiomiomas*.

Los *sarcomas* (p. 968) dan lugar típicamente a masas exofíticas grandes (10-15 cm); el *rabdomiosarcoma embrionario* es más frecuente en los niños y el *leiomiocarcinoma* en los adultos.

Obstrucción (p. 969)

La obstrucción del tracto de salida de la vejiga puede acabar alterando la función renal. La causa más frecuente en los hombres es la hiperplasia nodular de próstata y en las mujeres lo es el cistocele vesicular. Causas poco frecuentes son las estenosis congénitas de uretra, las estenosis inflamatorias de uretra, la fibrosis inflamatoria, los tumores vesicales, la infiltración del cuello vesicular por tumores contiguos, la obstrucción por cálculos o cuerpos extraños, y la vejiga neurógena.

Uretra (p. 969)

Inflamación (p. 969)

La uretritis se clasifica clásicamente en *gonocócica* o *no gonocócica* y con frecuencia se asocia a cistitis (mujeres) o prostatitis (hombres). Los gérmenes no gonocócicos más frecuentes son *E. coli* y otras bacterias entéricas; las *clamidias* producen del 25 al 60% y el 20% de las uretritis no gonocócicas en los hombres y en las mujeres, respectivamente, y *Mycoplasma* es una causa menos frecuente. La uretritis no infecciosa también puede ser un componente de una tríada que incluye la artritis y la conjuntivitis.

Tumores y lesiones seudotumorales (p. 969)

- Las *carúnculas* son lesiones inflamatorias rojas pequeñas y dolorosas (básicamente, pólipos de tejido de granulación inflamado), que se localizan en el meato uretral externo de las mujeres; son muy friables y sangran con facilidad. La resección resulta curativa.
- Los *tumores epiteliales benignos* incluyen los papilomas escamosos y de células uroteliales, los papilomas invertidos uretrales y los condilomas.
- El *carcinoma uretral primario* es poco frecuente; en la uretra proximal se trata de tumores análogos a los carcinomas uroteliales de vejiga, mientras que en la uretra distal se encuentran con más frecuencia carcinomas epidermoides.

APARATO GENITAL MASCULINO (p. 970)

Pene (p. 970)

Malformaciones congénitas (p. 970)

Hipospadias y epispadias (p. 970)

Las malformaciones del conducto uretral pueden condicionar una desembocadura aberrante en la superficie *ventral* del pene (*hipospadias*) o en la *dorsal* (*epispadias*). Se pueden asociar a otras malformaciones urogenitales, como la *criptorquidia*. La constricción puede predisponer al desarrollo de IU y un desplazamiento importante del orificio puede ser causa de esterilidad.

Fimosis (p. 970)

La fimosis corresponde a un orificio del prepucio demasiado pequeño para permitir una retracción normal; puede ser una alteración primaria del desarrollo, pero con más frecuencia se produce de forma secundaria a la inflamación. La fimosis predispone a las infecciones secundarias y al carcinoma por la acumulación crónica de secreciones y otros restos (*esmegma*).

Inflamación (p. 970)

La inflamación afecta al glande y al prepucio.

- Las causas de *transmisión sexual* de inflamación (p. ej., sífilis, gonorrea, chancroide, linfopatía venérea, herpes genital y granuloma inguinal) se comentan en el capítulo 8.
- La *balanopostitis* es una infección inespecífica por otros gérmenes (p. ej., *Candida*, bacterias anaerobias o piógenas y *Gardnerella*). La mayoría se producen como consecuencia de una mala higiene local en hombres no circuncidados en los que se acumula el esmegma y esto puede provocar una fimosis.

Tumores (p. 970)**Tumores benignos** (p. 970)

- Los *condilomas acuminados* (p. 970) son proliferaciones epiteliales benignas de transmisión sexual causadas por el *virus del papiloma humano* (VPH), sobre todo los tipos 6 y 11. Tras la extirpación suele haber una recidiva, pero es raro que se malignicen.

Morfología (p. 970)

- **Macroscópica:** excrecencias papilares solitarias o múltiples, sésiles o pediculadas, de coloración rojiza, con un tamaño que oscila entre 1 y 5 mm y que con frecuencia afectan al surco coronal o la parte interna del prepucio.
- **Microscópica:** papilas ramificadas revestidas por epitelio escamoso estratificado (pero ordenado), asociados a menudo a hiperqueratosis; es frecuente la vacuolización de las células epiteliales (*coilocitosis*).
- La *enfermedad de Peyronie* (p. 971) produce fibrosis de los cuerpos cavernosos del pene, con la consiguiente incurvación y dolor durante el coito.

Tumores malignos (p. 971)

- Las lesiones de *CIS* (p. 971) se asocian en gran medida a la infección por VPH, especialmente del tipo 16.
 - La *enfermedad de Bowen* puede afectar a los genitales masculinos o femeninos, en general en pacientes mayores de 35 años. Los hombres presentan como cuadro típico placas solitarias o múltiples, engrosadas y brillantes, de coloración blanco-grisácea o roja en el cuerpo del pene. El estudio histológico muestra una importante atipia epitelial con ausencia de maduración ordenada, pero no se reconoce *infiltración*. A lo largo de los años la lesión evoluciona a un carcinoma epidermoide infiltrante en el 10% de los casos.
 - La *papulosis bowenoide* se presenta con lesiones papulares múltiples pigmentadas en los genitales externos de los pacientes sexualmente activos jóvenes. Estas lesiones no se pueden diferenciar histológicamente de la enfermedad de Bowen, pero la evolución a carcinoma infiltrante es poco frecuente y con frecuencia se produce su regresión espontánea.
- *Carcinoma invasivo* (p. 971): el carcinoma epidermoide de pene representa menos del 1% de todos los cánceres en los hombres de EE. UU.; la mayoría de los casos ocurren entre los 40 y los 70 años. La prevalencia es más alta en regiones en las que no se realiza de forma habitual la circuncisión y además se relaciona con la acumulación de los carcinógenos del esmegma por debajo del prepucio y con los VPH de tipos 16 y 18. El tabaquismo aumenta el riesgo.

Características clínicas (p. 972)

La evolución clínica se caracteriza por un crecimiento lento; se producen metástasis en ganglios regionales (inguinales e ilíacos), pero las metástasis a distancia son poco frecuentes. La supervivencia a los 5 años alcanza el 66% en las lesiones limitadas al pene y el 27% cuando se afectan los ganglios regionales.

Testículos y epidídimo (p. 972)**Malformaciones congénitas** (p. 972)**Criptorquidia** (p. 972)

La criptorquidia se describe en el 1% de los pacientes pediátricos de sexo masculino de 1 año de edad y se debe a un *fallo en el descenso testicular*; suele ser unilateral y aislada, aunque puede ser bilateral en el 25% de los casos y asociarse a otras malformaciones genitourinarias. Aunque los testículos se pueden localizar a cualquier nivel a lo largo de la vía de descenso normal

desde el abdomen al saco escrotal, los defectos del descenso transabdominal (bajo control de la *sustancia inhibidora mülleriana*) solo explican el 5-10% de los casos; la mayor parte de los casos de criptorquidia se deben a alteraciones en el descenso a través del conducto inguinal hacia el saco escrotal (bajo control de los andrógenos) y, en la mayoría de los pacientes, el testículo no descendido se palpa dentro del conducto inguinal.

Morfología (p. 972)

Los cambios histológicos en los testículos no descendidos pueden manifestarse ya a los 2 años de edad e incluyen *menor desarrollo de las células germinales*, *engrosamiento e hialinización* de la membrana basal del túbulo seminífero, y *fibrosis intersticial* con relativa conservación de las células de Leydig. La presencia de cambios histológicos en el testículo contralateral descendido sugiere un defecto intrínseco del desarrollo testicular.

Además de esterilidad, la criptorquidia ocasiona *hernias inguinales* (10-20% de los casos) y un aumento de la incidencia de *tumores malignos testiculares*. La mayoría de los testículos criptorquídicos descienden de forma espontánea durante el primer año de vida; si no fuera así, la corrección quirúrgica (*orquiopexia*) antes del segundo año mejora (aunque no garantiza) la fertilidad y reduce el riesgo de cáncer.

Cambios regresivos (p. 973)

Atrofia y reducción de la fertilidad (p. 973)

La atrofia y la reducción de la fertilidad pueden ser:

- Primarias, por una alteración del desarrollo (p. ej., *síndrome de Klinefelter*).
- Secundarias a criptorquidia, enfermedad vascular (p. ej., aterosclerosis), trastornos inflamatorios, hipopituitarismo, malnutrición, aumento persistente de las concentraciones de hormona estimuladora de los folículos, hormonas androgénicas o antiandrogénicas exógenas, radioterapia y quimioterapia.

Las alteraciones morfológicas son idénticas a las descritas en la criptorquidia.

Inflamación (p. 973)

Los trastornos inflamatorios suelen afectar más al epidídimo que al testículo; la excepción es la sífilis, que comienza en el testículo y progresa de forma secundaria afectando al epidídimo.

Epididimitis y orquitis inespecíficas (p. 973)

La epididimitis y orquitis inespecíficas se relacionan habitualmente con IU primarias, que llegan al epidídimo a través de los linfáticos del cordón espermático o el conducto deferente. Las causas dependen de la edad del paciente:

- La *epididimitis infantil* se suele asociar a malformaciones genitourinarias congénitas e infecciones por bacilos gramnegativos.
- En los hombres sexualmente activos menores de 35 años, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son los responsables más frecuentes.
- En los hombres mayores de 35 años los gérmenes responsables suelen ser los relacionados habitualmente con las IU (p. ej., *E. coli* y *Pseudomonas*).

Orquitis granulomatosa (autoinmunitaria) (p. 974)

La orquitis granulomatosa (autoinmunitaria) afecta a pacientes de mediana edad como una masa testicular indolora o con dolor moderado de aparición súbita; el estudio histológico muestra granulomas en los túbulos espermáticos. Se sospecha una patogenia autoinmunitaria.

Principales inflamaciones (p. 974)

- *Gonorrea* (p. 974): la mayor parte de los casos se producen por una *extensión retrógrada* de la infección desde la uretra posterior a la uretra,

las vesículas seminales y el epidídimo; si no se trata, la infección puede ocasionar una orquitis supurativa.

- **Parotiditis** (p. 974): la orquitis por parotiditis es rara en niños, pero aparece en el 20-30% de los hombres pospuberales que sufren esta infección. Se desarrolla una orquitis intersticial aguda 1 semana después de la aparición de la inflamación parotídea.
- **Tuberculosis** (p. 974): la tuberculosis debuta casi siempre en el *epidídimo* y el testículo se afecta de forma secundaria; el aspecto histológico con granulomas caseificantes es idéntico al encontrado en otras localizaciones.
- **Sífilis** (p. 974): la sífilis puede ser congénita o adquirida y puede cursar como una orquitis aislada sin afectación de las estructuras anexas. Histológicamente, se pueden encontrar *gomas* nodulares o una *inflamación intersticial difusa* con edema, inflamación linfoplasmocítica y endoarteritis obliterante.

Problemas vasculares (p. 974)

Torsión (p. 974)

La torsión del cordón espermático interrumpe el *drenaje venoso* testicular; dado que las arterias de pared gruesa siguen permeables, se produce una importante ingurgitación vascular, tras la cual puede producirse un infarto hemorrágico.

- La *torsión neonatal* se produce *intrauterinamente* o poco después del parto; no se asocia a ningún defecto anatómico.
- La *torsión del adulto* se produce durante la adolescencia con un dolor testicular muy intenso y súbito; se asocia a un *defecto anatómico bilateral* que determina que el testículo tenga una motilidad aumentada (*anomalía en badajo de campana*).

La torsión se produce en general sin ninguna lesión desencadenante y puede incluso aparecer durante el sueño. La torsión es una emergencia urológica verdadera; la eliminación quirúrgica de la torsión durante las primeras 6 h permite conservar la viabilidad testicular. Para evitar la recaída o que se produzca un cuadro similar en el otro testículo, se procede a la fijación de ambos testículos al escroto de forma quirúrgica (*orquiopexia*).

Tumores del cordón espermático y paratesticulares (p. 975)

- Los *lipomas* afectan a la parte proximal del cordón espermático; sin embargo, en algunos casos la grasa que rodea al cordón solo representa el tejido adiposo retroperitoneal que queda atrapado dentro del conducto inguinal con un saco herniario.
- Los *tumores adenomatoideos* son los tumores paratesticulares benignos más frecuentes. Se trata de pequeños nódulos de células mesoteliales, habitualmente situados cerca del polo superior del epidídimo.
- De los tumores malignos de esta localización, los *rabdomiosarcomas* son los más frecuentes en niños y los *liposarcomas* en adultos.

Tumores testiculares (p. 975)

Los tumores testiculares se suelen dividir en dos grandes grupos (tabla 21-2):

- Los *tumores de células germinales* (95% de los casos) suelen ser malignos y se clasifican a su vez en *seminomas* y *no seminomas*.
- Los *tumores de los cordones sexuales y del estroma* suelen ser benignos.

Los *tumores seminomatosos* están constituidos por células que se parecen a células germinales primordiales o gonocitos precoces. Los *tumores no seminomatosos* pueden recordar a las células madre embrionarias indiferenciadas (*carcinoma embrionario*) o diferenciarse a otras líneas, de forma que se generan *tumores del saco vitelino*, *coriocarcinomas* y *teratomas*. Aunque los tumores de células germinales pueden estar constituidos por un solo componente tisular, aproximadamente un 60% de los casos contienen una mezcla de componentes seminomatosos y no seminomatosos.

TABLA 21-2 Clasificación patológica de los tumores testiculares más frecuentes

Tumores de células germinales

Tumores seminomatosos

Seminoma

Seminoma espermatocítico

Tumores no seminomatosos

Carcinoma embrionario

Tumor del saco vitelino (seno endodérmico)

Coriocarcinoma

Teratoma

Tumores de los cordones sexuales y del estroma

Tumor de las células de Leydig

Tumor de las células de Sertoli

Tumores de células germinales (p. 975)

La incidencia de los tumores de células germinales en EE. UU. es de 6 casos por cada 100.000 habitantes y afecta a los pacientes de raza blanca cinco veces más que a los negros; se trata del tumor maligno más frecuente en hombres de 15 a 34 años y produce el 10% de las muertes por cáncer en este grupo de edad.

Patogenia (p. 976)

Se han implicado varios factores de riesgo:

- La *criptorquidia* es el más importante y se asocia al 10% de los casos.
- El *síndrome de disgenesia testicular (SDT)* incluye criptorquidia, hipospadias y mala calidad espermática; se ha relacionado el SDT con la exposición *intrauterina* a pesticidas y estrógenos no esteroideos.
- *Factores genéticos*: hay agregación familiar y aumento de incidencia de carcinoma testicular entre los hermanos e hijos de los individuos afectados; muchos de los *loci* de susceptibilidad al cáncer parecen implicados en el desarrollo de las gónadas.

La mayor parte de los tumores se originan a partir de un foco de *neoplasia intratubular de células germinales (NITCG)*, que aparece *intraútero*, pero queda silente hasta la pubertad. En estas células se conserva la expresión de los factores de transcripción *OCT3/4* y *NANOG*, asociados a la totipotencialidad; también comparten algunas de las alteraciones genéticas presentes en muchos tumores de células germinales (p. ej., copias adicionales del cromosoma 12p y/o mutaciones activadoras de *c-KIT*). Las células neoplásicas de la NITCG pueden dar lugar a *seminomas* o transformarse en una célula neoplásica *totipotencial* (p. ej., *carcinoma embrionario*) capaz de diferenciarse.

Seminoma (p. 976)

Los seminomas representan el 50% de todos los tumores de células germinales testiculares; la incidencia máxima se alcanza entre los 30 y 40 años.

Morfología (p. 976)

- *Macroscópica*: masas homogéneas, lobuladas, blanco-grisáceas, que en general no muestran zonas de hemorragia o necrosis; la túnica albugínea suele estar intacta.
- *Microscópica*: esta neoplasia de células germinales es la que con más frecuencia muestra un único patrón histológico.
 - La masa está constituida por grandes *células del seminoma* poliédricas que contienen abundante citoplasma claro (por el glucógeno), núcleos grandes y prominentes nucléolos.
 - Un estroma fibroso de densidad variable divide las células neoplásicas en unos *lobulillos* irregulares y se reconoce un infiltrado linfocítico (en ocasiones granulomatoso).

- Las células tumorales muestran una positividad difusa para c-KIT, OCT4 y la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP).
- Aproximadamente el 15% de estos tumores contienen células sincitiotrofoblásticas; este tipo de células expresan la gonadotropina coriónica humana (hCG).

Seminoma espermatocítico (p. 977)

El seminoma espermatocítico es una neoplasia poco frecuente (1-2% de todos los tumores de células germinales), que afecta de forma característica a pacientes más mayores (> 65 años). Se trata en general de tumores indolentes, con escasa tendencia a producir metástasis; *no* se asocian a la NITCG.

Morfología (p. 977)

- *Macroscópica*: superficie de corte grisácea y blanda, con ocasionales quistes mucoides.
- *Microscópica*: las lesiones están constituidas por una *mezcla* de tres poblaciones celulares: células pequeñas que recuerdan a los espermatozoides secundarios; células de tamaño mediano con núcleo redondeado y los citoplasma eosinófilo; y células gigantes dispersas.

Carcinoma embrionario (p. 977)

La incidencia máxima de carcinoma embrionario se produce entre los 20 y 30 años; estos tumores son más *agresivos* que los seminomas.

Morfología (p. 977)

- *Macroscópica*: la mayor parte corresponden a masas mal delimitadas, pequeñas, blanquecino-grisáceas con hemorragias y/o necrosis puntiformes. Es frecuente su extensión a través de la túnica albugínea para afectar al epidídimo o el cordón.
- *Microscópica*: las lesiones están constituidas por células epiteliales primitivas, de márgenes poco definidos, que crecen formando láminas irregulares, túbulos, alvéolos y estructuras papilares. Es frecuente encontrar mitosis y células gigantes. Las células tumorales expresan OCT3/4, PLAP, citoqueratina y CD30, pero no c-KIT.

Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico) (p. 977)

El tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico) es la neoplasia testicular más frecuente en los pacientes menores de 3 años; el pronóstico es muy bueno. La mayor parte de los casos en adultos aparecen como componente de un carcinoma embrionario.

Morfología (p. 977)

- *Macroscópica*: típicamente aparece como un tumor infiltrante, homogéneo, mucinoso blanco-amarillento.
- *Microscópica*: las lesiones están constituidas por células neoplásicas dispuestas en una trama a modo de red (reticular); pueden encontrarse también áreas sólidas y papilas. En la mitad de los casos se identifican estructuras que recuerdan a los glomérulos primitivos (*cuerpos de Schiller-Duval*). Las células neoplásicas se asocian a unos glóbulos hialinos eosinófilos que contienen α -fetoproteína (AFP) y α_1 -antitripsina inmunorreactivas.

Coriocarcinoma (p. 978)

El coriocarcinoma es una neoplasia muy agresiva constituida por células citotrofoblásticas y sincitiotrofoblásticas; representa < 1% de todos los tumores de células germinales.

Morfología (p. 978)

- *Macroscópica*: la neoplasia suele ser pequeña, incluso en pacientes con metástasis sistémicas masivas; puede ir desde una masa hemorrágica a una lesión poco llamativa sustituida por una cicatriz fibrosa.

- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por células citotrofoblásticas poligonales relativamente uniformes, que crecen en cordones y láminas, entremezcladas con células sincitiotrofoblásticas multinucleadas. Resulta fácil demostrar hCG.

Teratoma (p. 978)

Los teratomas son neoplasias que muestran diferenciación hacia endodermo, mesodermo y ectodermo; pueden aparecer a cualquier edad. Aunque los teratomas puros son raros, la frecuencia de teratomas mezclados con otros tumores de células germinales se aproxima al 50%. En los niños, los teratomas maduros se comportan de forma benigna y el pronóstico es excelente. En los hombres pospuberales, todos los teratomas se consideran malignos, independientemente de la madurez o inmadurez de los distintos elementos.

Morfología (p. 978)

- **Macroscópica:** los tumores suelen ser grandes (5-10 cm) y de aspecto heterogéneo; la presencia de focos de hemorragia y necrosis sugieren la existencia de áreas de carcinoma embrionario, coriocarcinoma o ambos.
- **Microscópica:** los teratomas están constituidos por elementos *diferenciados* mesodérmicos (p. ej., músculo, cartilago, tejido adiposo), ectodérmicos (p. ej., tejido neural, piel) y endodérmicos (p. ej., epitelio intestinal y bronquial) dispuestos de forma irregular. Los elementos pueden ser maduros (parecidos al tejido adulto) o inmaduros (con algunos rasgos parecidos a los tejidos embrionarios o fetales).

El término *teratoma con transformación maligna* se refiere al desarrollo de un tumor maligno de células no germinales en el seno de un teratoma. Cuando este componente no germinal se extiende fuera del testículo no suele responder a la quimioterapia, de forma que la curación depende de que el tumor sea resecable.

Tumores mixtos (p. 979)

Características clínicas de los tumores de células germinales testiculares (p. 979)

En el 60% de los casos en los tumores de células germinales testiculares existe una mezcla de múltiples tipos celulares; el pronóstico viene marcado por el elemento más agresivo. Aunque la mayor parte de los tumores de células germinales pueden diseminarse con rapidez y de modo extenso, en general, responden al tratamiento en curso.

- La mayor parte de los casos debutan como un *aumento de tamaño indoloro del testículo*; la valoración clínica no permite distinguir entre los distintos tipos de tumores.
- Debido que la biopsia testicular puede provocar una «diseminación tumoral», obligando a la extirpación del escroto *además de* la orquiectomía, el tratamiento habitual cuando se sospecha malignidad es la orquiectomía radical.
- Las metástasis linfáticas suelen afectar en primer lugar a los ganglios *retroperitoneales paraaórticos*, aunque pueden diseminarse de forma más amplia; las metástasis *hematógenas* afectan fundamentalmente al pulmón, seguido del hígado, cerebro y hueso. Como muchos de estos tumores presentan una mezcla de tipos histológicos, no siempre la metástasis es idéntica al tumor primario y se pueden identificar otros elementos de células germinales (p. ej., metástasis de aspecto teratomatoso a partir de un primario que «parecía» corresponder a un carcinoma embrionario).
- Los tumores de células germinales no seminomatosos (TCGNS) suelen tener un comportamiento más agresivo que los seminomas y los pacientes tienen un pronóstico algo peor.
- Los *seminomas* son radiosensibles y el 70% debutan con enfermedad localizada (estadio clínico I). Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios I o II (extensión a ganglios retroperitoneales) se curan.

- Los *TCGNS* son relativamente resistentes a radioterapia y el 60% debutan como una enfermedad avanzada (estadio II o III = metástasis supradiafragmáticas); la quimioterapia consigue la remisión del 90% de estos casos.
- Los *coriocarcinomas puros* son especialmente agresivos y pueden producir metástasis hematógenas extensas, aunque el tumor primario sea pequeño. El pronóstico es malo.

Biomarcadores (p. 979)

- Las neoplasias de células germinales suelen producir hormonas o enzimas que se pueden emplear para el diagnóstico y la monitorización:
 - *AFP* está muy aumentada en los tumores del seno endodérmico, aunque puede aumentar en menor grado en otros tumores de células germinales.
 - El incremento de *hCG* es típico de los coriocarcinomas, pero se describe en menor intensidad en el 15% de los seminomas y en otros TCGNS.
 - La lactato deshidrogenasa, aunque inespecífica, aporta una idea aproximada de la carga tumoral.

Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal (p. 980)

Se clasifican según presenten diferenciación a células de Leydig o de Sertoli.

Tumores de las células de Leydig (p. 980)

Los tumores de las células de Leydig solo representan el 2% de todos los tumores testiculares; la mayoría aparece entre los 20 y 60 años. Los tumores pueden producir andrógenos, estrógenos y/o corticoesteroides; el paciente típico consulta por una *masa testicular*, aunque también puede presentar alteraciones secundarias a la producción hormonal (p. ej., ginecomastia y precocidad sexual). La mayor parte son benignos, aunque el 10% infiltran o producen metástasis.

Tumores de las células de Sertoli (p. 980)

Los tumores de células de Sertoli cursan exclusivamente como una masa testicular sin manifestaciones hormonales; el 10% tienen un comportamiento maligno.

Linfoma testicular (p. 980)

Los linfomas testiculares representan el 5% de todas las neoplasias testiculares y son el tumor testicular más frecuente en los pacientes mayores de 60 años. La mayoría se corresponde con linfomas no hodgkinianos difusos de linfocitos B grandes y muestran una amplia diseminación, siendo alta la incidencia de afectación del sistema nervioso central (SNC).

Otras lesiones de la túnica vaginal (p. 980)

- *Hidrocele*: acumulación de líquido seroso en la túnica vaginal revestida por mesotelio, en general en el contexto de edema generalizado.
- *Hematocele*: acumulación de sangre en el contexto de un traumatismo, torsión o diátesis hemorrágica sistémica.
- *Quilocele*: acumulación de líquido linfático secundaria a una obstrucción linfática (p. ej., elefantiasis).
- *Espermatocele*: acumulación quística local de semen en los conductillos eferentes dilatados o la red testicular.
- *Varicocele*: vena dilatada en el cordón espermático; puede ser asintomática o provocar infertilidad.
- Ocasionalmente, pueden aparecer *mesoteliomas malignos* en la túnica vaginal.

Próstata (p. 981)

El parénquima prostático se puede dividir en cuatro zonas definidas anatómica y biológicamente; las lesiones proliferativas de cada región son distintas (fig. 21-1).

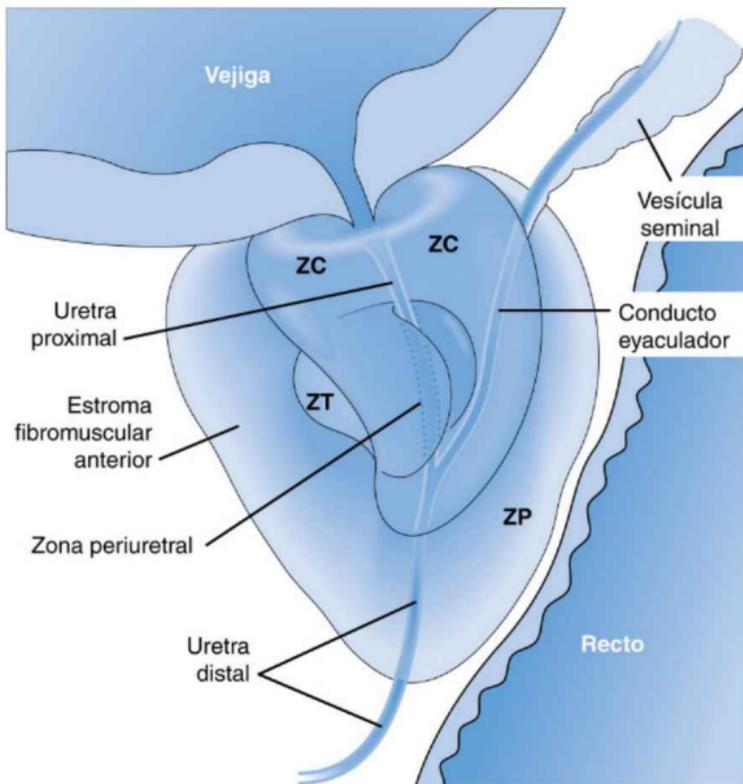


Figura 21-1 Próstata normal del adulto. Cuatro regiones que incluyen: una zona central (ZC), una zona periférica (ZP), una zona de transición (ZT) y una zona periuretral. La mayoría de los carcinomas se originan en la ZP y se pueden palpar en el tacto rectal. La hiperplasia nodular se origina en la ZT situada en una posición más central y a menudo produce obstrucción urinaria.

Inflamación (p. 981)

- La *prostatitis bacteriana aguda* (p. 981) se debe típicamente a los gérmenes asociados a las IU (p. ej., *E. coli*, otros bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos).
 - La infección prostática tiene lugar por reflujo urinario o diseminación linfohematógena desde focos alejados; puede asociarse también a un sondaje o manipulación quirúrgica previos.
 - Los pacientes presentan fiebre, escalofríos, disuria y una próstata pastosa y muy dolorosa; el diagnóstico depende de las características clínicas y el urocultivo.
- La *prostatitis bacteriana crónica* (p. 981) es un trastorno insidioso que puede ser asintomático o asociarse a dolor lumbar, molestias suprapúbicas y perineales y disuria. Con frecuencia el paciente refiere antecedentes de *IU de repetición*, pero no una prostatitis aguda previa; los gérmenes son los mismos responsables de la prostatitis aguda.
 - Dado que los antibióticos penetran mal en la próstata, las bacterias encuentran un refugio seguro en ella y pueden contaminar de forma reiterada la vía urinaria.
 - El diagnóstico se basa en la identificación de leucocitos y en el cultivo bacteriano positivo en las secreciones prostáticas.
- La *prostatitis abacteriana crónica* (p. 981) es la forma más frecuente de prostatitis.
 - Las manifestaciones se parecen a una prostatitis bacteriana crónica, pero *sin IU* de repetición.
 - Se identifican > 10 leucocitos por campo de gran aumento en las secreciones prostáticas, pero los cultivos son siempre negativos.

- *Prostatitis granulomatosa* (p. 982). En EE. UU. la causa más frecuente de esta entidad es la instilación de BCG como tratamiento del cáncer vesical; en este contexto los granulomas prostáticos no tienen importancia clínica, ni precisan tratamiento. La prostatitis granulomatosa inespecífica es relativamente frecuente y se considera una reacción frente a las secreciones de los conductos y ácinos prostáticos rotos.

Aumento de tamaño benigno (p. 982)

Hiperplasia prostática benigna o hiperplasia nodular de la próstata (p. 982)

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un trastorno muy frecuente provocado por una hiperplasia epitelial y del estroma periuretral, que comprime la uretra; los síntomas se deben a la obstrucción del flujo urinario. Se encuentran características histológicas de HPB en el 20% de los hombres a los 40 años, en el 70% a los 60 y en el 90% a los 70 años; solo la mitad de ellos tienen una hipertrofia prostática detectable clínicamente y, de ellos, solo el 50% presentan síntomas. Aproximadamente el 30% de los hombres americanos de raza blanca mayores de 50 años sufren síntomas moderados a intensos.

Etiología y patogenia (p. 982)

El mediador fundamental de este proceso es la dihidrotestosterona (DHT), sintetizada por las células estromales prostáticas a partir de la testosterona circulante mediante la 5α -reductasa, de tipo 2 (fig. 21-2).

- DHT se liga al receptor de andrógenos (RA) nucleares en las células epiteliales y estromales, lo que activa la transcripción de los genes dependientes de andrógenos.
- DHT no es un mitógeno directo, pero aumenta la producción de factores de crecimiento secundarios y sus receptores, sobre todo el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) 7 por las células estromales.

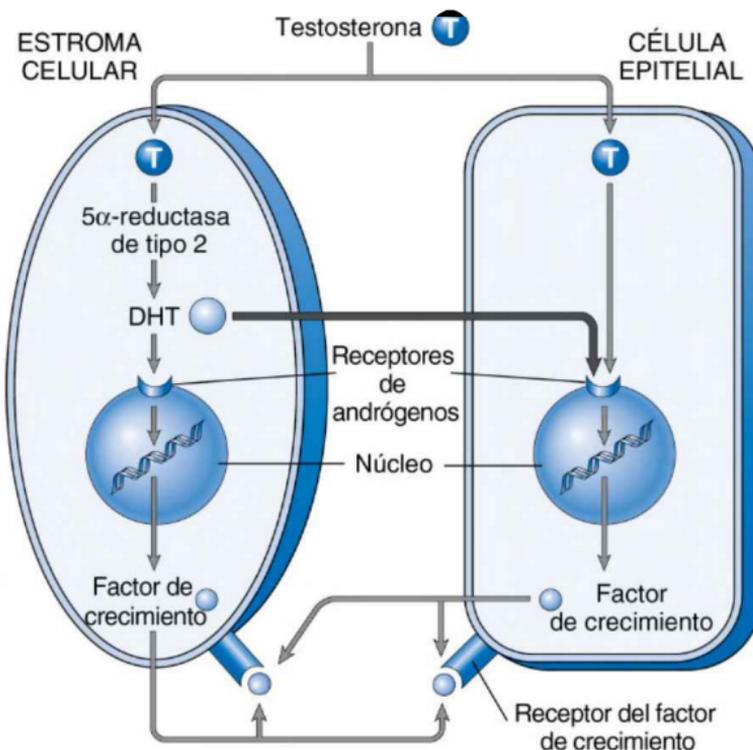


Figura 21-2 Esquema simplificado de la patogenia de la hiperplasia prostática, que menciona el papel central de las células estromales en la síntesis de DHT. Los tipos 1 y 2 de la 5α -reductasa también pueden producir DHT en la piel y el hígado.

- FGF-7 actúa de forma paracrina y estimula la proliferación de las células estromales, inhibiendo la apoptosis epitelial.
- La mayor producción de FGF-1 y FGF-2 y de TGF- β participan también porque regulan la proliferación de los fibroblastos.

Morfología (p. 983)

- **Macroscópica:** la glándula aumenta de tamaño por la presencia de nódulos, que afectan principalmente a la zona transicional y periuretral (v. fig. 21-1); la superficie de corte muestra nódulos bien delimitados, que oscilan desde nódulos firmes y gris pálido (constituídos principalmente por estroma fibromuscular) a otros rosado-amarillentos blandos (de predominio glandular).
- **Microscópica:** los nódulos aparecen constituídos por mezclas variables de glándulas y estroma fibromuscular proliferativo; las glándulas se revisten por dos capas de células: una basal de epitelio cúbico bajo cubierta por otra de células cilíndricas secretoras. Otros cambios son *metaplasia escamosa e infartos*.

Características clínicas (p. 983)

Los síntomas de la obstrucción de la vía urinaria distal se deben al aumento de tamaño de la próstata, la compresión extrínseca de la uretra y la contracción de la próstata mediada por el músculo liso. El consiguiente aumento de resistencia al flujo de orina es responsable de una hipertrofia vesical con distensión y retención urinaria. Los pacientes consultan por:

- Frecuencia urinaria, nicturia y dificultad para iniciar y detener el chorro de la orina.
- Estasis urinaria crónica con el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano e IU.
- Divertículos vesicales e hidronefrosis.

El tratamiento incluye α -bloqueantes, que inhiben los receptores α_1 -adrenérgicos implicados en el tono del músculo liso prostático. Además, los inhibidores de la 5 α -reductasa pueden reducir la estimulación mediada por DHT de base y, en los casos recalcitrantes, se puede optar por la reducción de volumen quirúrgica de la próstata (p. ej., resección transuretral de próstata [RTUP]), entra otras alternativas de reducción de volumen.

Tumores (p. 983)

Adenocarcinoma (p. 983)

El carcinoma de próstata es la *forma más frecuente* de cáncer en los hombres (29% de todos los cánceres en EE. UU.) y el riesgo de padecerlo a lo largo de la vida es de 1 de cada 6. Es responsable del 9% de las muertes por cáncer. El carcinoma de próstata afecta especialmente a hombres mayores de 50 años y su incidencia aumenta desde el 20% en los hombres mayores de 50 años hasta el 70% en aquellos de 70 a 80 años. Es raro en los asiáticos y aparece con más frecuencia en la raza negra que en la blanca. La conducta clínica es muy variable, desde tumores agresivos mortales a lesiones indolentes identificadas de forma incidental.

Etiología y patogenia (p. 984)

Los datos clínicos y epidemiológicos relacionan con este tumor a la edad, la raza, las influencias hormonales, los factores genéticos y los factores ambientales (p. ej., dieta).

- **Andrógenos:** las células del cáncer de próstata dependen de las interacciones de los andrógenos con el RA para activar los genes que estimulan el crecimiento y la supervivencia.
- El gen del RA ligado al cromosoma X contiene una secuencia polimorfa constituida por repeticiones CAG (glutamina). Los RA con repeticiones de glutamina más cortas (algo frecuente en afroamericanos) son más sensibles a los andrógenos, mientras que los RA con repeticiones

más numerosas (frecuentes en asiáticos) son menos; los pacientes de raza blanca suelen tener repeticiones de longitud intermedia.

- La castración y el tratamiento con antiandrógenos retrasan la progresión tumoral, aunque al final la mayor parte de estos tumores se hacen resistentes al bloqueo androgénico (p. ej., mediante mutaciones que permiten la activación por menos concentración de andrógenos o por ligandos distintos de los andrógenos o que evitan la necesidad de que exista un RA).
- *Genes de línea germinal*: el riesgo aumenta con el número de familiares de primer grado afectados por cáncer de próstata (un familiar = doble riesgo; dos familiares = cinco veces más riesgo) y el inicio de la enfermedad se produce a edades más tempranas.
- Las mutaciones *BRCA2* aumentan el riesgo 20 veces, pero la mayor parte de los cánceres de próstata familiares se asocian a *loci* que solo afectan al riesgo de una forma modesta.
- Las mutaciones de *HOXB13* (un gen de la homeocaja que codifica un factor de transcripción que regula el desarrollo de la próstata) determinan un aumento notable del riesgo.
- Varios *loci* de riesgo se asocian a la inmunidad innata, lo que sugiere que la inflamación puede estar relacionada con el desarrollo del cáncer.
- Las mutaciones adquiridas y los cambios epigenéticos son:
 - Los reordenamientos cromosómicos que yuxtaponen el gen del factor de transcripción de la familia *ETS* con el promotor *TMPRSS2* regulado por andrógenos permiten la sobreexpresión de los factores de transcripción *ETS* que hacen que las células epiteliales prostáticas tengan mayor capacidad infiltrante.
 - La hipermetilación del gen de la glutatión *S*-transferasa regula a la baja su expresión y aumenta la susceptibilidad a los distintos carcinógenos, que normalmente son modificados por esta enzima.
 - Las alteraciones genéticas frecuentes en el cáncer de próstata incluyen amplificación del *locus* 8q24 que alberga el oncogén *MYC* y deleciones del gen supresor de tumores *PTEN*. En los estadios avanzados de la enfermedad es frecuente encontrar pérdida de *TP53* (por deleciones o mutaciones) y deleciones que afectan a *Rb* y también amplificaciones del *locus* del gen del RA.
- *Dieta*: el riesgo aumenta al hacerlo el consumo de grasa; entre los productos de la dieta que parecen prevenir, inhibir o retrasar la progresión del cáncer de próstata destacan los licopenos (presentes en el tomate), la vitamina D, el selenio y los derivados de la soja.
- *Lesiones precursoras*: actualmente se reconoce la *neoplasia intraepitelial prostática (PIN)* como lesión precursora en el espectro del carcinoma de próstata; presenta muchos de los cambios moleculares existentes en los tumores malignos (p. ej., reordenamientos de *ETS*).

Morfología (p. 985)

La mayoría de los casos (70%) se originan en la zona periférica de la próstata, sobre todo en la parte posterior.

- *Macroscópica*: las lesiones primarias se caracterizan por su mala delimitación y son de textura arenosa, firmes y amarillentas. Los casos localmente avanzados pueden invadir las vesículas seminales y la vejiga urinaria; es rara la infiltración del recto.
- *Microscópica*: la mayoría son *adenocarcinomas* bien diferenciados con pequeñas glándulas apiladas, revestidas de una única capa de epitelio (*sin presencia de la capa externa de células basales*); los núcleos son grandes y con frecuencia muestran nucléolo. La infiltración perineural es un signo de malignidad.
- La PIN de alto grado, que está constituido por células con atipia citológica, pero arquitectura benigna, se asocia al 80% de los carcinomas de próstata.

- El *sistema de Gleason* estratifica el carcinoma de próstata en cinco grados en función del patrón glandular (1 = cercano al normal, 5 = ausencia de diferenciación glandular), pero no considera los rasgos citológicos. Se suman el grado dominante y el segundo grado más frecuente (p. ej., Gleason grados 3 + 4; el tumor mejor diferenciado tiene una puntuación de 2 [1 + 1] y el peor diferenciado tiene una puntuación de 10 [5 + 5]). Las puntuaciones de Gleason de grado bajo a moderado (2-6) sugieren una enfermedad tratable, mientras que las puntuaciones más altas indican un pronóstico malo.

Evolución clínica (p. 988)

- El tratamiento y el pronóstico del carcinoma de próstata vienen condicionados fundamentalmente por el estadio y el grado de Gleason de la enfermedad. La enfermedad localizada (estadio clínico T1 o T2) se tratan con *cirugía o radioterapia* y la supervivencia a los 15 años alcanza el 90%.
- La evolución de muchos carcinomas de próstata es relativamente indolente; por eso, pueden tardarse hasta 10 años en observar los beneficios de la cirugía o la radioterapia y la vigilancia expectante es un tratamiento adecuado en muchos de los hombres más ancianos (y en los que sufren comorbilidades importantes).
- Las *metástasis* afectan inicialmente a los ganglios obturadores, tras lo cual afectan a otros grupos ganglionares. La *diseminación hematógena* afecta fundamentalmente al hueso, sobre todo como metástasis *osteoblásticas*.
- La radioterapia externa se emplea como tratamiento de los carcinomas de próstata en estadio demasiado avanzado a nivel local para conseguir curarlos mediante cirugía. El tratamiento hormonal de la enfermedad metastásica puede incluir la orquiectomía, la administración de análogos sintéticos de la hormona liberadora de hormona luteinizante o el bloqueo farmacológico de los RA; los tumores se hacen con frecuencia refractarios al tratamiento con antiandrógenos.

Antígeno prostático específico (p. 988)

El antígeno prostático específico (PSA) es la determinación más importante para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. El PSA es un producto del epitelio prostático y se secreta normalmente en el semen; las concentraciones séricas están elevadas en menor medida en la HPB que en el cáncer. Los puntos importantes son:

- *El PSA es específico de órgano, pero no de cáncer.* Otros factores, como la HPB, la prostatitis, los infartos y la instrumentación prostática, pueden incrementar las concentraciones séricas de PSA. Al envejecer los hombres, la próstata suele aumentar de tamaño por la HPB y esto se asocia al consiguiente incremento de la concentración de PSA sérica. Además, del 20 al 40% de los pacientes con un cáncer de próstata limitado a la misma presentan concentraciones de PSA por debajo de los umbrales que se suelen marcar como criterio de malignidad.
- *La velocidad de PSA (velocidad de cambio de PSA)* puede ser una medida más útil que una determinación aislada de PSA. Esto se debe a que las concentraciones de PSA se incrementan con más rapidez en el cáncer de próstata que en la hiperplasia asociada a la edad. Se deben realizar determinaciones múltiples en un período de 1-2 años.
- Cuando el paciente tiene ya un carcinoma de próstata conocido, la monitorización del PSA es útil para valorar la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.

Además del PSA, *PCA3* es un ARN no codificante que se sobreexpresa en un 95% de los cánceres de próstata y se puede medir en la orina, por lo que sirve como biomarcador adicional. La combinación de *PCA3* urinario y el ADN con la fusión *TMPRSS2-ERG* puede tener mayor sensibilidad y especificidad que la detección aislada de PSA.

Aparato genital femenino

Infecciones (p. 992)

Muchas infecciones frecuentes del tracto genital femenino (p. ej., *Candida*, *Trichomonas* y *Gardnerella*) producen típicamente molestias, pero no determinan secuelas graves. Otras (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*) son causas importantes de infertilidad femenina; las infecciones por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* están implicadas en los partos prematuros. Los virus herpes simple (VHS) pueden producir úlceras genitales dolorosas, mientras que las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) están relacionadas con la patogénia de los cánceres cervicales, vaginales y vulvares.

Muchas de estas infecciones se transmiten por vía sexual, como la tricomoniasis, la gonorrea, el chancroide, el granuloma inguinal, el linfogranuloma venéreo, la sífilis, las infecciones por *Mycoplasma* o *Chlamydia*, el VHS y el VPH.

La mayoría de las infecciones de transmisión sexual se analizan en el capítulo 8. A continuación se recogen algunas de forma específica por su importancia en la patología del aparato genital femenino.

Infecciones del aparato genital inferior (p. 993)

- *Virus herpes simple (VHS)*: aunque el VHS-1 suele producir una infección orofaríngea, mientras que el VHS-2 afecta típicamente a la mucosa genital y la piel, ambos tipos de virus pueden producir lesiones en cualquiera de estas localizaciones.

Hacia los 40 años, un 30% de las mujeres son seropositivas para los anticuerpos frente al VHS-2. Solo un tercio de las pacientes recién infectadas son sintomáticas. La infección debuta con pápulas rojas a los 3-7 días del contacto, que progresan a vesículas y úlceras dolorosas coalescentes, asociadas a fiebre, malestar y adenopatías dolorosas. Aunque las lesiones se curan de forma espontánea en 1-3 semanas, el VHS da lugar a una infección latente en los ganglios nerviosos lumbosacros y se puede reactivar en condiciones de estrés, traumatismos, inmunodepresión o cambio hormonal. El diagnóstico se establece a partir de los hallazgos clínicos y los cultivos para virus.

Los fármacos antivíricos pueden acortar la duración de las lesiones sintomáticas, aunque no eliminan la infección latente. La consecuencia más importante de la infección por el VHS es su transmisión al neonato durante el parto.

- *Molusco contagioso*: infección por poxvirus de la piel y las mucosas. De los cuatro tipos existentes, el más frecuente es el I, mientras que el tipo II es el que más se transmite por vía sexual. Tras un período de incubación de 6 semanas, aparecen las típicas lesiones con forma de cúpula con una depresión central, en las que se encuentran células con inclusiones víricas intracitoplásmicas.
- Las *infecciones fúngicas* (sobre todo la *candidiasis*) son frecuentes; las levaduras son parte de la microflora normal de la vagina y pueden expandirse para ocasionar infecciones sintomáticas cuando se altera el ecosistema microbiano normal de la paciente (p. ej., diabetes, antibióticos, embarazo o inmunodepresión).

- *Trichomonas vaginalis* es un protozoo flagelado que se transmite mediante contacto sexual; las pacientes pueden estar asintomáticas o consultar por una secreción vaginal amarillenta espumosa, molestias vulvovaginales, disuria o dispareunia.
- *Gardnerella vaginalis* es un bacilo gramnegativo y es la causa principal de vaginitis bacteriana; las pacientes consultan por una secreción vaginal fina, de color gris-verdoso y con olor a pescado. Estas infecciones pueden precipitar un parto prematuro.
- Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* adoptan principalmente la forma de cervicitis; algunas infecciones ocasionales pueden ascender hasta el útero y las trompas de Falopio, con desarrollo de endometritis y salpingitis (por lo que son una de las causas de enfermedad inflamatoria pélvica [EIP]; v. más adelante).

Infección del aparato genital inferior y superior (p. 994)

Enfermedad inflamatoria pélvica (p. 994)

La EIP se debe a infecciones originadas en la vulva o la vagina y que ascienden hasta afectar a las demás estructuras genitales (p. ej., cuello uterino, útero, trompas de Falopio y ovarios); los síntomas son dolor pélvico, hipersensibilidad anexial, fiebre y secreción vaginal. La causa más frecuente es el *gonococo*, seguido de las *clamidias* e infecciones polimicrobianas después de un aborto o un parto (p. ej., estafilococos, estreptococos, coliformes y/o *Clostridium perfringens*). Las infecciones ascendentes por *gonococos* suelen extenderse por las superficies mucosas y determinan una reacción supurativa aguda; las infecciones no gonocócicas (tras un aborto u otras intervenciones terapéuticas) se distribuyen a través de los vasos linfáticos y las venas. La peritonitis y la bacteriemia (con diseminación sistémica) son complicaciones agudas, mientras que entre las secuelas crónicas destacan la cicatrización y obstrucción de las trompas, la infertilidad, el aumento del riesgo de embarazo ectópico, el dolor pélvico y las adherencias digestivo-pélvicas, que pueden ser origen de una obstrucción intestinal.

Vulva (p. 995)

Quiste de Bartholin (p. 996)

Los quistes de las glándulas de Bartholin son lesiones frecuentes producidas por la oclusión inflamatoria de los conductos de drenaje; se revisten típicamente de un epitelio aplanado y pueden ser grandes (3-5 cm) y dolorosas. Su tratamiento consiste en la extirpación o en su apertura permanente (*marsupialización*). Las infecciones de las glándulas de Bartholin pueden producir también abscesos, que deben ser drenados.

Trastornos epiteliales no neoplásicos (p. 996)

Un grupo heterogéneo de lesiones, que clínicamente se llaman *leucoplasias*, cursan como un engrosamiento opaco, blanquecino a modo de placa, con frecuencia asociado a prurito y descamación. Las causas inflamatorias se deben distinguir de las neoplásicas.

Liquen escleroso (p. 996)

Las lesiones comienzan como pápulas o máculas, que acaban coalesciendo en áreas lisas blancas a modo de empedrado. Desde un punto de vista microscópico se produce un adelgazamiento de la epidermis, con hiperqueratosis superficial y fibrosis de la dermis, con un infiltrado perivascular mononuclear escaso. Los labios se pueden atrofiar y quedar rígidos, lo que estenosa el orificio vaginal. Se ha implicado una respuesta autoinmunitaria.

Hiperplasia de células escamosas (p. 996)

Se trata de una respuesta inespecífica ante un rascado o frotamiento repetido para aliviar el prurito; se caracteriza por placas blancas, en las que

histológicamente se reconoce un epitelio engrosado, con hiperqueratosis e inflamación dérmica. Aunque no se encuentra atipia epitelial y no hay riesgo aumentado de sufrir tumores malignos, es frecuente encontrar hiperplasia de células escamosas en los márgenes del carcinoma de vulva.

Lesiones exofíticas benignas (p. 996)

A diferencia de los *condilomas acuminados* (debidos a la infección por el VPH; v. más adelante) o los *condilomas planos* (asociados a la sífilis; v. capítulo 8), los *pólipos fibroepiteliales* vulvares (acrocordones) y los *papilomas escamosos* no guardan relación con ningún agente infeccioso. Estos últimos son proliferaciones exofíticas benignas revestidas por un epitelio escamoso no queratinizado y pueden ser solitarios o numerosos (*papilomatosis vulvar*).

Condiloma acuminado (p. 997)

Se trata de lesiones verrugosas localizadas en la vulva, el perineo, la vagina y (con menos frecuencia) el cuello uterino, que se transmiten de forma sexual por los VPH de tipos 6 u 11. Histológicamente, se corresponden con proliferaciones epiteliales ramificadas sésiles de epitelio escamoso estratificado; las células epiteliales superficiales maduras muestran un aclaramiento citoplásmico perinuclear característico con atipia del núcleo (*atipia coilocítica*). Los condilomas acuminados no se consideran lesiones precancerosas.

Lesiones neoplásicas escamosas (p. 997)

Neoplasia intraepitelial vulvar y carcinoma de vulva (p. 997)

El carcinoma de vulva es relativamente infrecuente y solo representa el 3% de todos los cánceres genitales femeninos; la mayor parte afecta a mujeres mayores de 60 años. Un tercio de los casos corresponden a *carcinomas basaloideos* o *verrugosos* relacionados con infecciones por el VPH (habitualmente VPH-16), mientras que los otros dos tercios son *carcinomas epidermoides* queratinizantes no relacionados con el VPH. El pronóstico de los carcinomas de vulva depende del tamaño, la profundidad de la infiltración y el estado de los ganglios; las pacientes que tienen lesiones menores de 2 cm de diámetro muestran una supervivencia a los 5 años del 90% tras la vulvectomía y la linfadenectomía, mientras que las metástasis en ganglios regionales se asocian a mal pronóstico.

- Los *carcinomas basaloideos* y *verrugosos* se originan a partir de unas lesiones precancerosas *in situ* denominadas *neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) clásica* (antes se llamaba *carcinoma in situ* o *enfermedad de Bowen*); la mayoría presentan el VPH-16 y con frecuencia se asocian a lesiones por el VPH en la vagina, el cuello uterino o ambas localizaciones. El riesgo de cáncer aumenta con la edad y la inmunodepresión.
- El *carcinoma epidermoide queratinizante* se origina típicamente sobre un liquen escleroso o zona de hiperplasia de células escamosas de larga evolución; las lesiones premalignas se llaman *VIN diferenciada* y se caracterizan por una atipia basal con maduración y diferenciación en apariencia normales de las células epiteliales superficiales. El riesgo de aparición de cáncer depende de la edad, la extensión y el estado inmunitario.

Lesiones neoplásicas glandulares (p. 999)

Hidradenoma papilar (p. 999)

Este tumor benigno se origina a partir de las glándulas sudoríparas apocrinas modificadas. Se presenta como un nódulo bien delimitado de conductos tubulares, revestidos por células cilíndricas no ciliadas que se sitúan por encima de una capa de células mioepiteliales aplanadas.

Enfermedad de Paget extramamaria (p. 999)

Esta lesión maligna cursa como una zona geográfica, bien delimitada, rojiza y costrosa. Histológicamente, se reconocen células grandes, anaplásicas y

que contienen mucina, que se disponen sueltas o en pequeños agregados dentro de la epidermis o los anejos; la mayor parte de las lesiones se limitan a la epidermis y es poco frecuente la infiltración, aunque la frecuencia de recidivas es elevada, incluso tras una resección amplia.

Vagina (p. 1000)

Anomalías del desarrollo (p. 1000)

- La *vagina tabicada (doble)* se asocia a un útero doble y se debe a la falta de fusión completa de los conductos de Müller. Las causas son síndromes genéticos, exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES) o alteraciones de la transmisión de señales epitelio-estroma durante el desarrollo fetal.
- La *adenosis vaginal* corresponde a unas placas granulares rojizas constituidas por restos de epitelio cilíndrico de tipo endocervical que no ha sido sustituido por el epitelio escamoso normal propio de la mucosa vaginal adulta. Se describe con una frecuencia baja en mujeres normales, pero afecta a entre el 35 y el 90% de las mujeres expuestas de forma intrauterina a DES; en este último grupo de pacientes la adenosis vaginal puede ser el sustrato para un carcinoma de células claras.
- Los *quistes del conducto de Gartner* son lesiones relativamente frecuentes que se originan en restos del conducto de Wolff (mesonéfrico) y se localizan a lo largo de las paredes laterales de la vagina. Se trata de quistes submucosos de 1-2 cm llenos de líquido.

Neoplasias premalignas y malignas de la vagina (p. 1000)

La mayoría de los tumores vaginales *benignos* afectan a mujeres en edad fértil y entre ellos se encuentran los pólipos estromales, los leiomiomas y los hemangiomas.

Neoplasia intraepitelial vaginal y carcinoma epidermoide (p. 1000)

Los carcinomas primarios de vagina son poco frecuentes; prácticamente todos son *carcinomas epidermoides* asociados a una infección por el VPH de alto riesgo. Surgen a partir de una *neoplasia intraepitelial vaginal*, que es análoga a las lesiones precursoras de malignidad del carcinoma de cuello uterino. La parte superoposterior de la vagina es la zona afectada con más frecuencia.

Rabdomiosarcoma embrionario (p. 1001)

Es un tumor vaginal de comportamiento muy agresivo, poco frecuente, que afecta a lactantes y niñas y está constituido por rabdomioblastos embrionarios. Los tumores son masas polipoideas voluminosas con agregados a modo de uvas (lo que explica el nombre alternativo *sarcoma botrioideo*), que pueden protruir desde la vagina. Las células tumorales son pequeñas, con núcleos ovalados y pequeñas protrusiones excéntricas citoplásmicas. Los tumores suelen infiltrar localmente y producen la muerte por penetración en la cavidad peritoneal o por obstrucción del aparato urinario.

Cuello uterino (p. 1001)

El cuello uterino comprende *ectocérvix* y *canal endocervical*; el ectocérvix se reviste por epitelio escamoso maduro que está en continuidad con la pared vaginal. En el *orificio cervical externo* el ectocérvix converge con el endocérvix, que se reviste por epitelio cilíndrico mucosecretor. Esta transición se denomina *unión escamocilíndrica* y su posición es variable, aunque tiende a ascender con el tiempo hacia el canal endocervical. La progresiva sustitución del epitelio glandular por el avance del epitelio escamoso se llama *metaplasia escamosa*. La zona en la que el epitelio cilíndrico se sitúa por encima del epitelio escamoso se llama la «zona de transformación» y es un entorno

único altamente susceptible a las infecciones por el VPH dada la presencia de células epiteliales escamosas metaplásicas inmaduras; en consecuencia, esta es la zona de origen de los cánceres y las lesiones precursoras.

Inflamaciones (p. 1001)

Cervicitis aguda y crónica (p. 1001)

Los lactobacilos dominan el ecosistema microbiano cervical y vaginal; su producción de ácido láctico (que mantiene el pH por debajo de 4,5) y peróxido de hidrógeno suprime el crecimiento de otras especies saprofitas y patógenas. Sin embargo, un pH más alto (asociado a las duchas vaginales, las hemorragias o las relaciones sexuales) puede reducir la producción de peróxido de hidrógeno y el tratamiento antibiótico puede diezmar las bacterias y permitir el sobrecrecimiento de las especies patógenas (*cervicitis* o *vaginitis aguda*).

La *cervicitis crónica* afecta con una intensidad baja prácticamente a todas las mujeres y tiene escasa importancia clínica. Sin embargo, las infecciones por gonococos, clamidias, micoplasmas y VHS pueden producir una cervicitis aguda y/o crónica importante y pueden dar lugar a una enfermedad de la parte proximal del aparato genital y/o a complicaciones durante el embarazo. Una inflamación cervical intensa determina cambios reparativos y reactivos en el epitelio, que pueden asociarse a alteraciones en las triples tomas citológicas cervicovaginales.

Pólipos endocervicales (p. 1002)

Los pólipos endocervicales son proliferaciones exofíticas benignas; pueden debutar como un sangrado vaginal irregular («*spotting*»). Son lesiones mucoides blandas constituidas por un estroma de tejido conjuntivo laxo, con glándulas dilatadas e inflamación, revestido de epitelio endocervical.

Neoplasias premalignas y malignas del cuello uterino (p. 1002)

A escala mundial, el cáncer de cuello uterino es el tercer tumor maligno más frecuente en las mujeres y cada año se producen más de 500.000 casos nuevos con una mortalidad del 50%. En comparación, aunque el cáncer cervical era la principal causa de muerte por cáncer en EE. UU. hace solo 50 años, en este momento solo se producen aproximadamente unos 12.000 casos nuevos de cáncer cervical al año, que determinan 4.000 muertes. La causa de esta diferencia ha sido la *citología cervicovaginal*, lo que indica que la detección selectiva generalizada permite la detección y erradicación de las lesiones preinvasivas que pueden progresar a cáncer sin tratamiento.

Patogenia (p. 1002)

Los genotipos de alto riesgo del VPH son el factor más importante en la oncogenia cervical (los virus de bajo riesgo oncógeno se asocian al condiloma acuminado); el VPH-16 (60% de los casos de cáncer cervical) y el VPH-18 (10% de los casos) son los más importantes. Otros factores de riesgo guardan relación con la probabilidad de exposición (p. ej., múltiples parejas sexuales) y las respuestas inmunitarias del anfitrión. La mayor parte de las infecciones por el VPH son asintomáticas y no determinan cambios tisulares; el 50% se eliminan en 8 meses, y el 90%, en 2 años. La infección persistente (igual que los tipos de alto riesgo o la inmunodepresión) incrementa el riesgo de desarrollo de tumores malignos.

Los VPH son virus de tipo ADN que infectan exclusivamente a las células basales inmaduras del epitelio escamoso (a través de una solución de continuidad del epitelio) o las células escamosas metaplásicas de la unión escamocilíndrica. Sin embargo, el VPH *se replica* en las células escamosas en maduración que no proliferan (esta proliferación vírica determina el cambio coilocítico en las células). Para que el VPH induzca la replicación del ADN en estas células debe ser capaz de reactivar el ciclo mitótico celular y este virus lo consigue, fundamentalmente, alterando la

función de los supresores de tumores p53 y Rb. Por eso, las proteínas E6 y E7 víricas hacen lo siguiente:

- Regulación al alza de la expresión de ciclina E (E7 induce la degradación de Rb).
- Interrumpen las vías de apoptosis (E6 induce la degradación de p53).
- Inducen la duplicación del centrosoma y la inestabilidad genómica (E6, E7).
- Regulación al alza de la expresión de telomerasa (E6).

Es importante destacar que *todos* los tipos de VPH aumentan la proliferación y la supervivencia de las células infectadas; el riesgo oncogénico relativo de los distintos tipos de virus puede guardar relación con que el ADN vírico se integre (cáncer) o sea episómico (condilomas y lesiones precancerosas) o si los virus de alto riesgo inducen cambios genéticos adicionales (p. ej., deleciones de 3p). Las infecciones por el VPH no son suficientes por sí solas para causar cáncer. El desarrollo definitivo de un tumor maligno depende también de efectos relacionados con otras coinfecciones, respuestas inflamatorias, influencias hormonales y exposiciones a carcinógenos.

Neoplasia intraepitelial cervical (lesiones intraepiteliales escamosas) (p. 1003)

Los cambios histológicos precancerosos del epitelio cervical se clasifican como *lesiones escamosas intraepiteliales de bajo o alto grado* (LSIL y HSIL, respectivamente). Más del 80% de las lesiones de LSIL y el 100% de las de HSIL se asocian al VPH de alto riesgo; el VPH de tipo 16 es el que con más frecuencia se relaciona con ambas lesiones.

- En el *LSIL* solo se encuentra una displasia leve, que afecta a las capas más basales del epitelio. Aunque se asocia a una infección productiva por el VPH, no se produce ninguna alteración importante en el ciclo de la célula anfitrión infectada. Aproximadamente el 60% de los LSIL regresan de forma espontánea en 2 años, mientras que otro 30% persisten más allá de este período; solo el 10% de los casos evolucionan a HSIL y no se produce la evolución directa de LSIL a carcinoma infiltrante. Por tanto, no se debe tratar como una lesión premaligna.
- En el *HSIL* se encuentra una displasia moderada a grave, que va afectando de forma progresiva cada vez un mayor espesor del epitelio; dentro de este grupo se incluye también el *carcinoma in situ*. Se produce una alteración secundaria al VPH en la regulación del ciclo celular, con aumento de la proliferación, reducción de la maduración epitelial y menor replicación vírica. Aproximadamente el 30% de los HSIL regresan en 2 años, el 60% persisten y el 10% evolucionan a carcinoma en un período que varía entre 2 y 10 años.

Morfología (p. 1003)

Las lesiones se clasifican en función de la distribución de la atipia celular y nuclear, considerando el aumento de tamaño de los núcleos, la hiperromasias, la granularidad de la cromatina, la variación del tamaño y la coilocitosis:

- En el *LSIL* la atipia queda limitada al tercio basal del epitelio.
- En el *HSIL* la atipia afecta a dos tercios (o más) del espesor del epitelio.

Carcinoma cervical (p. 1004)

El carcinoma epidermoide representa el 80% de los carcinomas cervicales, mientras que el adenocarcinoma corresponde al 15%, y los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos suponen en conjunto el 5%; todos estos tumores se asocian al VPH de alto riesgo. La edad de máxima incidencia del carcinoma infiltrante de cuello uterino son 45 años; cada vez se detectan más carcinomas de cuello uterino en estadios subclínicos gracias a la detección selectiva mediante triple toma cervicovaginal.

Morfología (p. 1005)

- *Macroscópica*: las lesiones pueden ser exofíticas o infiltrantes.
- *Microscópica*: las lesiones escamosas pueden ser queratinizantes o no; los adenocarcinomas son glandulares, pero carecen relativamente de mucina; los carcinomas adenoescamosos presentan una mezcla de elementos escamosos y glandulares malignos; los tumores neuroendocrinos se parecen a los tumores de células pequeñas pulmonares.
- La estadificación depende de la profundidad de infiltración, la afectación de estructuras adyacentes y/o la diseminación metastásica.

Características clínicas (p. 1006)

Aunque los carcinomas infiltrantes precoces pueden tratarse con una conización, la mayor parte se trata mediante histerectomía y disección ganglionar, con radioterapia en la enfermedad avanzada. El pronóstico y la supervivencia dependen más del estadio que del grado; la supervivencia a los 5 años de los carcinomas microinfiltrantes es del 100%, que contrasta con una supervivencia < 50% en la enfermedad más avanzada; el pronóstico de los tumores neuroendocrinos es especialmente malo.

Detección sistemática y prevención del cáncer cervical (p. 1006)

Se pueden realizar pruebas para medir el ADN del VPH, además de los estudios citológicos convencionales; la positividad para cualquiera de los VPH de alto riesgo en una paciente obliga a realizar pruebas con más frecuencia, aunque la citología sea normal. Cuando existen alteraciones citológicas, se debe realizar una colposcopia con biopsias de las zonas seleccionadas; las lesiones de tipo LSIL pueden ser seguidas de forma conservadora, mientras que las lesiones de HSIL suelen tratarse con una conización y seguimiento de por vida. Las vacunas profilácticas frente a los VPH de tipos 6 y 11 (condilomas) y 16 y 18 (70% de cánceres cervicales) pueden reducir de forma importante la incidencia de HSIL, aunque no eliminan el riesgo de cáncer producido por otros tipos de VPH.

Cuerpo del útero y endometrio (p. 1007)**Histología endometrial en el ciclo menstrual** (p. 1007)

El endometrio sufre cambios fisiológicos y morfológicos dinámicos durante el ciclo menstrual en respuesta a las hormonas esteroideas sexuales; el ovario se ve influido por las hormonas elaboradas por la hipófisis en respuesta a las aferencias hipotalámicas. Las hormonas ováricas afectan al endometrio al unirse a receptores nucleares. Así, por ejemplo, los estrógenos controlan la proliferación glandular y estromal en la *fase proliferativa*; es interesante observar que gran parte del efecto sobre la proliferación glandular se debe a la inducción por parte de los estrógenos de los factores de crecimiento de las células estromales (p. ej., el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 y el factor de crecimiento epidérmico), que se unen a receptores expresados en las células epiteliales. Durante la *fase secretora*, la progesterona regula a la baja la expresión de los receptores de estrógenos en las glándulas y el estroma, suprimiendo así la proliferación endometrial; al mismo tiempo, la progesterona fomenta la diferenciación glandular y estromal. Las células madre endometriales juegan un papel central en la regeneración endometrial tras la menstruación y también puede contribuir al desarrollo de tejido endometrial ectópico y de cáncer de endometrio.

Trastornos endometriales funcionales (hemorragia uterina disfuncional) (p. 1008)

El problema ginecológico más frecuente en las mujeres en edad fértil es un sangrado excesivo durante o entre los períodos menstruales. Las causas son distintas en función de la edad (tabla 22-1). Aunque la hemorragia puede deberse a una lesión orgánica bien definida (p. ej., leiomioma submucoso,

TABLA 22-1 Causas de hemorragia uterina anormal por grupo de edad

Grupo de edad	Causas
Prepubertad	Pubertad precoz (origen hipotalámico, hipofisario u ovárico)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio, trastornos de la coagulación
Edad fértil	Complicaciones del embarazo (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Lesiones orgánicas (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Ciclo anovulatorio Hemorragia disfuncional ovulatoria (p. ej., fase lútea inadecuada)
Perimenopáusica	Hemorragia uterina disfuncional Ciclo anovulatorio Descamación irregular Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopáusica	Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia endometrial

pólipo endometrial o endometritis crónica), la etiología más frecuente es la *hemorragia uterina disfuncional (HUD)*, que se define como *un sangrado anormal sin una lesión orgánica (estructural) de base*. Los trastornos en la regulación hormonal finamente ajustada de la proliferación, diferenciación y descamación del endometrio son las causas más frecuentes.

- *Ciclo anovulatorio* (p. 1009): la ausencia de ovulación determina un exceso prolongado de estrógenos, sin una fase progestágena que lo contrarreste; la mayor parte de estos ciclos anovulatorios no tienen una explicación evidente y se atribuyen a sutiles desequilibrios hormonales. La HUD asociada a la menopausia puede guardar relación con una insuficiencia ovárica y los ciclos anovulatorios.
- *Fase lútea inadecuada* (p. 1010): una función inadecuada del cuerpo lúteo determina una baja producción de gestágenos al principio de la menstruación y se asocia con frecuencia a infertilidad.

Trastornos inflamatorios (p. 1010)

- La *endometritis aguda* (p. 1010) es rara, suele estar limitada a infecciones bacterianas tras un parto o aborto y se relaciona con la retención de los productos de la concepción. El tratamiento suele incluir legrado y antibioterapia.
- La *endometritis crónica* (p. 1010) puede producir un sangrado anormal, dolor, secreción y/o infertilidad; histológicamente, existe un infiltrado del endometrio por células plasmáticas y macrófagos. Se produce en pacientes con:
 - EIP crónica (las *clamidias* son frecuentemente las responsables).
 - Retención de restos de tejido gestacional tras un aborto o parto.
 - Dispositivos intrauterinos.
 - Tuberculosis diseminada (infrecuente).
 - En el 15% de los casos no se reconoce una causa evidente.

Endometriosis y adenomiosis (p. 1010)

Endometriosis es la presencia de tejido endometrial *fuera* del útero; se afectan, por orden descendente de frecuencia, los ovarios, los ligamentos uterinos, el tabique rectovaginal, el fondo de saco, el peritoneo pélvico, el tubo digestivo, la mucosa del cuello uterino, la vagina o la trompa de Falopio y las cicatrices de laparotomía. Estos focos de endometrio ectópicos están sometidos a la influencia de las hormonas ováricas y experimentan, por tanto, cambios cíclicos menstruales con sangrados periódicos, aunque

no tienen ninguna opción para descamarse al exterior, como le sucede al revestimiento endometrial normal.

Se plantea que la patogenia de la endometriosis puede implicar: 1) menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio, lo que permite la siembra difusa del tejido endometrial, o 2) metaplasia del epitelio celómico o diferenciación a partir de células madre de origen medular. El tejido endometriósico se distingue del endometrio normal en que muestra una marcada activación de las cascadas inflamatorias y una mayor actividad de la aromataasa estromal (y, por tanto, una gran producción de estrógenos). La hiperproducción de prostaglandinas y estrógenos (con resistencia relativa a la progesterona) favorece la supervivencia y persistencia de los focos de endometriosis.

Morfología (p. 1012)

- **Macrocópica:** la endometriosis se manifiesta como unos nódulos mucosos o serosos de color rojo-azulado o pardo-amarillento. La enfermedad extensa puede caracterizarse por hemorragia y fibrosis. Las grandes masas quísticas ováricas pueden estar llenas de un líquido pardo derivado de hemorragias previas y que dan origen a los endometriomas o «quistes de chocolate».
- **Microscópica:** en los focos se reconocen glándulas y estroma endometriales, asociados o no a hemosiderina.

Características clínicas (p. 1012)

La endometriosis se manifiesta típicamente durante la tercera y cuarta décadas y afecta a un 6-10% de las mujeres; los síntomas incluyen infertilidad, *dismenorrea* (dolor con la menstruación), *dispareunia* (dolor con el coito), dolor durante la defecación (por afectación de la pared rectal), *disuria* (por afectación de la pared vesical) y dolor pélvico (por adherencias periuterinas). En raras ocasiones se puede desarrollar un tumor maligno a partir de los focos ectópicos. La *adenomiosis* es un trastorno relacionado caracterizado por nidos de tejido endometrial en el seno del miometrio uterino. Estos se encuentran en continuidad con el revestimiento endometrial, lo que sugiere un crecimiento en sentido profundo. Afecta a un 20% de las mujeres.

Pólipos endometriales (p. 1012)

Los pólipos endometriales son masas exofíticas de glándulas y estroma endometrial, que crecen hacia la cavidad endometrial; pueden asociarse a un incremento de los estrógenos o al tratamiento con tamoxifeno. Las células estromales de los pólipos endometriales muestran reordenamientos cromosómicos parecidos a otros tumores mesenquimatosos benignos, lo que sugiere que el estroma del pólipo es neoplásico y las glándulas asociadas solo son reactivas. Las glándulas pueden ser hiperplásicas o atróficas e incluso pueden mostrar cambios secretores (*pólipos funcionales*). Los pólipos endometriales suelen ser benignos y cursan habitualmente con una hemorragia anormal, pero en algunas ocasiones pueden convertirse en un adenocarcinoma.

Hiperplasia endometrial (p. 1012)

La hiperplasia endometrial, que se define como un aumento de la proliferación de las glándulas endometriales en relación con el estroma, es una causa importante de hemorragia uterina anormal; también tiene importancia clínica como lesión precursora dentro del espectro que lleva hasta el carcinoma de endometrio. Esta lesión se asocia a una estimulación prolongada con estrógenos del endometrio; las causas van desde la administración exógena para la anovulación, la obesidad, el síndrome del ovario poliquístico y los tumores productores de estrógenos funcionantes. La hiperplasia endometrial se asocia con frecuencia a la inactivación del gen supresor de tumores *PTEN* (20% de los casos), lo que determina un aumento de la fosforilación de AKT con aumento de la proliferación y reducción de la apoptosis.

Morfología (p. 1013)

- La *hiperplasia no atípica* muestra glándulas benignas dilatadas de forma quística en respuesta a la estimulación estrogénica persistente; en raras ocasiones se produce evolución a adenocarcinoma.
- La *hiperplasia atípica (neoplasia intraepitelial endometrial)* muestra apilamiento glandular y cambios citológicos; existe un notable solapamiento con el adenocarcinoma endometrial y en un 23-48% de las pacientes existe un tumor maligno coexistente.

La hiperplasia atípica se trata mediante histerectomía o con un tratamiento de prueba con progestágenos y seguimiento estrecho; la falta de regresión obliga a extirpar el útero.

Tumores malignos del endometrio (p. 1013)**Carcinoma de endometrio** (p. 1013)

El carcinoma de endometrio representa el 7% de todos los carcinomas infiltrantes en mujeres, y la incidencia máxima se describe entre los 55 y los 65 años; cada año se producen más de 47.000 casos nuevos en EE. UU., con más de 8.000 muertes al año. Se describen dos tipos epidemiológicos y fisiopatológicos (tabla 22-2; fig. 22-1):

Carcinoma de tipo I (endometrial) (p. 1014)

Los carcinomas de tipo I (endometriales) son los más frecuentes (80%); son tumores bien diferenciados (*carcinoma endometriode*) y surgen típicamente sobre una base de *hiperplasia endometrial* (con las mismas asociaciones de riesgo generales). Se encuentran mutaciones de *PTEN* en el 30 al 80% de los carcinomas endometrioides; además estos tumores suelen mostrar inestabilidad de microsátélites y mutaciones que afectan a componentes del complejo de la PI3 cinasa, y a los oncogenes *KRAS* y β -catenina. Existen mutaciones con pérdida de función de *ARID1A*, un regulador de la estructura de la cromatina, aproximadamente en un tercio de los tumores. Se describen defectos en los *genes reparadores de errores en el ADN* en un 20% de los tumores esporádicos y estos resultan especialmente prevalentes en los carcinomas endometriales de familias con carcinoma colorrectal no poliposo hereditario. Las mutaciones de *p53* pueden ser acontecimientos tardíos.

Morfología (p. 1016)

- *Macroscópica*: pueden ser tumores polipoideos localizados o lesiones de crecimiento difuso.
- *Microscópica*: la mayor parte (85%) son adenocarcinomas endometrioides, cuyo epitelio recuerda al endometrio normal; el grado depende de la mezcla de glándulas bien diferenciadas con focos de tumor sólido menos diferenciado. Se encuentran focos de diferenciación escamosa en el 20% de los casos.

Carcinoma de tipo II (seroso) (p. 1017)

Los carcinomas de tipo II (serosos) aparecen una década después que los tumores de tipo I y se asocian a *atrofia endometrial*; se trata de tumores poco diferenciados. El subtipo más frecuente es el *carcinoma seroso*, que recibe este nombre por su parecido biológico a las lesiones ováricas del mismo tipo; existen mutaciones de *p53* al menos en el 90% de los casos y parece

TABLA 22-2 Evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas a los 2 años de seguimiento

Lesión	Resolución	Persistencia	Progresión
LSIL	60%	30%	10% a HSIL
HSIL	30%	60%	10% a carcinoma*

*Progresión en 2-10 años.

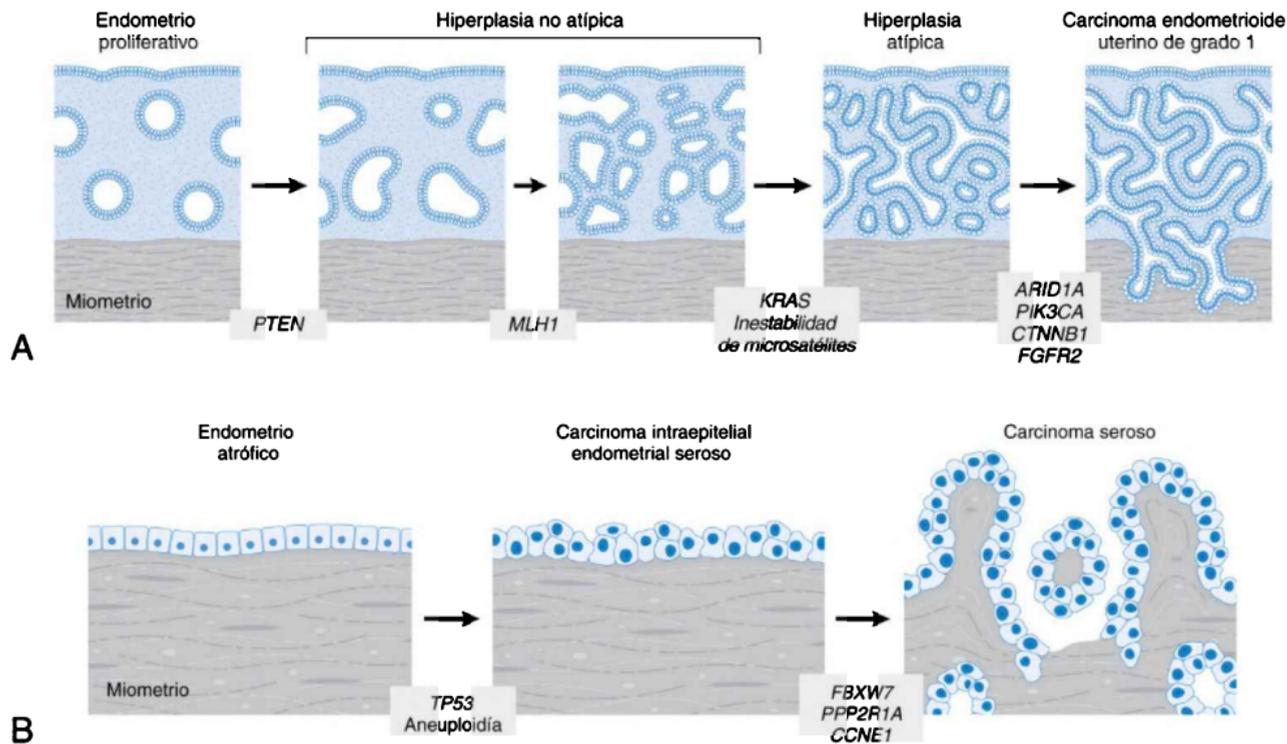


Figura 22-1 **A.** Representación esquemática del desarrollo de un carcinoma endometrial de tipo I que surge en un trasfondo de hiperplasia. **B.** Diagrama del desarrollo de un carcinoma endometrial de tipo II. Las alteraciones genéticas moleculares más frecuentes se ilustran en el momento en que es más probable que se produzcan durante la progresión de la enfermedad. *CCNE1*, gen de la ciclina E; *CTNNB1*, gen de la β -catenina; *PPP2R1A*, gen de PP2A.

tratarse de una alteración oncogena precoz. El carcinoma intraepitelial endometrial (CIE) sin infiltración es un precursor del carcinoma seroso.

Morfología (p. 1017)

- **Macroscópica:** los tumores suelen ser grandes y voluminosos e infiltran en profundidad.
- **Microscópica:** las lesiones infiltrantes característicamente muestran un patrón de crecimiento papilar o glandular con una atipia citológica muy importante.

Características clínicas (p. 1018). Las pacientes consultan por hemorragia uterina o alteraciones en la triple toma cervicovaginal. El pronóstico depende del estadio y el grado de la enfermedad; es excelente (supervivencia a los 5 años del 90%) cuando el tumor se limita al cuerpo uterino y es bien diferenciado. Sin embargo, los tumores serosos suelen presentar una extensa diseminación extrauterina, aunque parezcan limitados al endometrio, y la supervivencia a los 5 años es del 18-27%; el carcinoma seroso es más frecuente en las mujeres de raza negra.

Tumores müllerianos mixtos malignos (p. 1018)

Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) son adenocarcinomas endometriales asociados a cambios malignos del estroma, que se deben a un precursor neoplásico común para ambas estirpes. El componente estromal se puede diferenciar a distintos componentes mesodérmicos malignos. Las mutaciones se encuentran habitualmente en *PTEN*, *TP53* y *PIK3CA*. Los TMMM son muy agresivos; la supervivencia a los 5 años es del 25-30%.

Morfología (p. 1018)

- **Macroscópica:** los tumores son voluminosos, carnosos y polipoideos.
- **Microscópica:** las lesiones comprenden elementos estromales y glandulares malignos; los elementos sarcomatosos estromales pueden mostrar diferenciación ósea, mioide o cartilaginosa.

Tumores del estroma endometrial (p. 1019)

Se trata de tumores relativamente infrecuentes, que representan < 5% de los cánceres endometriales.

Adenosarcomas (p. 1019)

Estos tumores aparecen típicamente en la cuarta y quinta década de la vida; se trata de tumores sensibles a estrógenos, que comprenden una *neoplasia estromal con glándulas benignas*. Macroscópicamente se trata de tumores polipoideos grandes, que se suelen considerar neoplasias malignas de bajo grado, aunque un 25% de los casos recidiva tras la histerectomía.

Tumores estromales (p. 1019)

- Los *nódulos estromales benignos* son tumoraciones delimitadas, constituidas por estroma neoplásico en el seno del miometrio.
- Los *sarcomas del estroma endometrial* son lesiones constituidas por estroma maligno, que se dispone entre los haces del miometrio; se caracterizan por su infiltración difusa asociada o no a invasión de vasos linfáticos. Una translocación repetida que afecta a *JAZF1* (que codifica un represor de la transcripción) y *SUZ12* (que codifica una proteína implicada en el marcaje represivo de las histonas) condiciona una expresión aberrante de oncogenes. La supervivencia a los 5 años se aproxima al 50%.

Tumores del miometrio (p. 1019)

Leiomiomas (p. 1019)

Llamados con frecuencia *fibromas*, se trata de *masas benignas de células musculares lisas uterinas*; se trata de los tumores más frecuentes en las mujeres. Aunque la mayoría presentan un cariotipo normal, aproximadamente el 40% tienen una translocación equilibrada t(12;14) o reordenamientos

de 6p; estos afectan a los genes *HMGIC* y *HMGII*, que codifican factores de unión al ADN y que regulan la estructura de la cromatina. Aproximadamente un 70% de los leiomiomas tienen también mutaciones de *MED12*, con afectación de un componente del complejo multiproteínico mediador que estimula la expresión génica al unir los promotores y los amplificadores. Los leiomiomas pueden ser asintomáticos o provocar una hemorragia uterina anormal, dolor, trastornos vesicales o alteraciones de la fertilidad. La transformación en maligno es muy infrecuente.

Morfología (p. 1020)

- **Macroscópica:** los tumores son nódulos bien delimitados, redondeados, firmes, de color blanco-grisáceo, que pueden localizarse dentro del miometrio (intramurales), por debajo de la serosa (subserosos) o inmediatamente por debajo del endometrio (submucosos).
- **Microscópica:** estas lesiones están constituidas de forma característica por haces arremolinados de células musculares lisas relativamente uniformes con escasas mitosis; en algunas variantes puede existir un aumento de la celularidad o células atípicas pleomorfas.

Leiomiomas (p. 1020)

Los leiomiomas son tumores malignos poco frecuentes que cursan como masas carnosas voluminosas en la pared uterina o que se proyectan hacia la luz. Estos tumores presentan cariotipos complejos muy variables y un subgrupo expresan mutaciones de *MED12* parecidas a las descritas en los leiomiomas. Los rasgos histológicos que diferencian estos tumores de los leiomiomas benignos son el mayor número de mitosis (5-10 por 10 campos de gran aumento), acompañado de un amplio rango de atipia celular, necrosis o ambas.

Estos tumores se diseminan por toda la cavidad abdominal y producen metástasis. La supervivencia a los 5 años es del 40%, aunque los tumores anaplásicos se asocian a supervivencias a los 5 años del 10-15%.

Trompas de Falopio (p. 1021)

Inflamación (p. 1021)

La *salpingitis supurativa* es un componente típico de la EIP; las infecciones gonocócicas provocan el 60% de los casos, aunque cualquiera de los gérmenes piógenos puede estar implicado; las *clamidias* son menos frecuentes. La *salpingitis tuberculosa* es poco frecuente en EE. UU., pero es una causa importante de infertilidad a escala mundial.

Tumores y quistes (p. 1021)

- Las lesiones primarias más frecuentes son los *quistes paratubáricos* benignos (quistes translúcidos de 1-2 mm llenos de líquido seroso); las lesiones más grandes próximas a las fimbrias se llaman *hidátides de Morgagni*.
- Entre las neoplasias benignas destacan los *tumores adenomatoideos*, que corresponden a pequeños nódulos de células mesoteliales.
- El *adenocarcinoma* primario de la trompa es infrecuente. La mortalidad a los 5 años alcanza el 40%, incluso en los estadios precoces; el pronóstico empeora en estadios más avanzados.

Ovarios (p. 1022)

Quistes no neoplásicos y funcionales (p. 1022)

Quistes foliculares y del cuerpo lúteo (p. 1022)

Estas lesiones son extremadamente frecuentes y son típicamente múltiples y en general < 2 cm; se revisten de células foliculares o luteinizadas con un líquido seroso claro. Los quistes se producen por la falta de rotura de los

foliculos de De Graaf o por foliculos que se vuelven a sellar tras romperse. Aunque lo habitual es que sean lesiones asintomáticas, en ocasiones se rompen y producen inflamación peritoneal con dolor.

Ovarios poliquísticos e hipertecosis estromal (p. 1022)

El *síndrome del ovario poliquístico* (SOPQ; *síndrome de Stein-Leventhal*) afecta al 3-6% de las mujeres en edad fértil; en este proceso aparecen numerosos foliculos quísticos, que a menudo se asocian a oligomenorrea, anovulación persistente, obesidad, hirsutismo y resistencia a la insulina. La causa es un trastorno en la síntesis de andrógenos. Dadas las elevadas concentraciones de estrona, el SOPQ aumenta también el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial.

La *hipertecosis estromal* es un trastorno del estroma ovárico que afecta de forma característica a las mujeres posmenopáusicas; se caracteriza por hiper celularidad del estroma con luteinización, que determina unos nidos delimitados de células con citoplasma vacuolado. Las manifestaciones clínicas se parecen a las del SOPQ, aunque la virilización puede ser muy importante.

Tumores del ovario (p. 1022)

Los tumores ováricos pueden originarse a partir del epitelio, las células germinales o el estroma de los cordones sexuales; en general, el 80% son benignos y la mayoría afectan a mujeres de 20 a 45 años (tabla 22-3). Los tumores malignos suelen afectar a mujeres más mayores (45-65 años) y representan el 3% de todos los cánceres femeninos; dado que la mayoría se detecta cuando ya se han extendido fuera del ovario, son responsables de un número desproporcionadamente alto de muertes por cáncer.

Tumores epiteliales (p. 1023)

La mayor parte de las neoplasias ováricas primarias son epiteliales; *la mayoría se originan en el epitelio de Müller*. La clasificación se basa en la extensión de la proliferación y el tipo de diferenciación; una mayor proliferación suele indicar un mayor potencial maligno. Los patrones de proliferación se clasifican en *benignos*, *intermedios (borderline)* y *malignos*, y los patrones de diferenciación son *seroso*, *mucinoso* o *endometriode*. Las lesiones benignas se subclasifican en función de los componentes del tumor: *quísticos (cistoadenomas)*, *fibroquísticos (cistoadenofibromas)* y *predominantemente fibrosos (adenofibromas)*. El componente quístico en un tumor maligno permite denominarlo *cistoadenocarcinoma*.

TABLA 22-3 Frecuencia de los principales tumores ováricos

Tipo	Porcentaje de tumores ováricos malignos	Porcentaje de tumores bilaterales
Seroso		
Benigno (60%)		25
Intermedio (<i>borderline</i>) (15%)	47	30
Maligno (25%)		65
Mucinoso		
Benigno (80%)		5
Intermedio (<i>borderline</i>) (10%)	3	10
Maligno (10%)		< 5
Carcinoma endometriode	20	40
Carcinoma indiferenciado	10	—
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células de la granulosa	5	5
Teratoma		
Benigno (96%)		15
Maligno (4%)	1	Poco frecuente
Metastásico	5	> 50
Otros	3	—

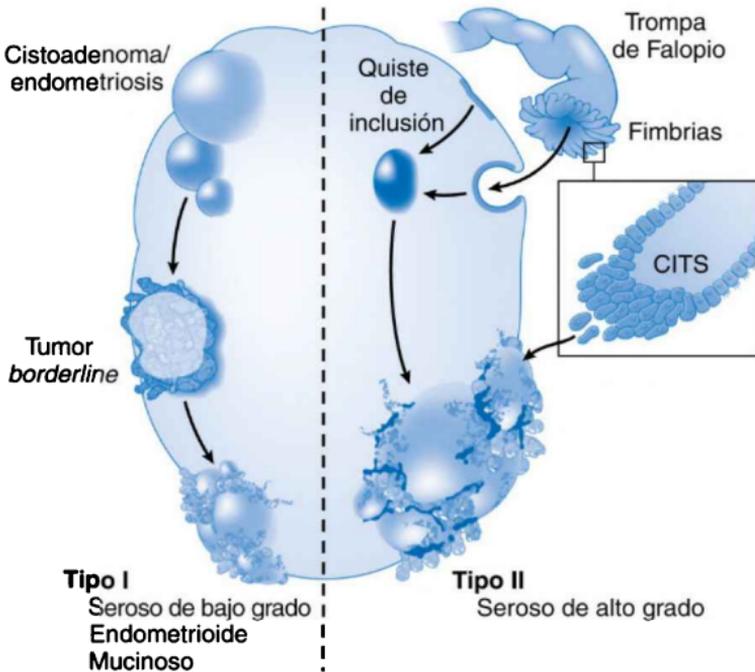


Figura 22-2 Representación esquemática de la patogenia de los tumores epiteliales ováricos. Los tumores de tipo I progresan de tumores benignos a *borderline*, que pueden dar lugar a carcinomas de bajo grado. Estos comprenden los carcinomas de bajo grado serosos, endometrioides y mucinosos. Los tumores de tipo II se originan a partir de quistes de inclusión o epitelio de la trompa de Falopio a través de precursores intraepiteliales que con frecuencia no se identifican. Muestran características de alto grado y la histología más frecuente es serosa. *CITS*, carcinoma intraepitelial tubárico seroso.

La figura 22-2 muestra la clasificación de los carcinomas de ovario. Los *carcinomas de tipo I* son tumores de bajo grado asociados a tumores *borderline* o endometriosis; incluyen los tumores serosos, endometrioides y mucinosos de bajo grado. Los *carcinomas de tipo II* suelen ser tumores serosos de alto grado originados sobre un carcinoma intraepitelial seroso.

Tumores serosos (p. 1024)

Los tumores serosos representan el 30% de todos los tumores de ovario y el 70% son benignos o intermedios (*borderline*). Los carcinomas serosos son los tumores malignos ováricos más frecuentes (40% del total). El pronóstico depende del estadio y el grado del tumor; aunque presenten una amplia diseminación extraovárica, la progresión de los tumores de bajo grado puede ser relativamente lenta. La supervivencia a los 5 años de los tumores intermedios y malignos limitados al ovario es del 100 y del 70%, respectivamente; la supervivencia a los 5 años de estos mismos tumores cuando afectan al peritoneo es del 90 y del 25%, respectivamente.

Patogenia (p. 1024). La nuliparidad, la disgenesia gonadal, los antecedentes familiares y las mutaciones hereditarias son importantes factores de riesgo. Las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* se asocian a un riesgo de desarrollar cáncer de ovario, que varía entre el 20 y el 60% a los 70 años; la mayoría de estas neoplasias serán de alto grado. Los tumores de bajo grado suelen originarse a partir de tumores serosos intermedios y presentan mutaciones en *KRAS* y *BRAF*; por el contrario, los tumores de alto grado tienen una mayor frecuencia de mutaciones en *TP53*. Muchos de estos tumores parecen originarse a partir del extremo con fimbrias de la trompa de Falopio.

Morfología (p. 1025)

- **Macrosópica:** se trata de grandes masas quísticas con contenido seroso; pueden aparecer tabiques intraquísticos. Los cistoadenomas benignos tienen un revestimiento interno liso y brillante. En los *cistoadenocarcinomas*

se encuentran pequeños nódulos o proyecciones papilares murales. Es frecuente la bilateralidad.

• *Las características microscópicas son:*

- Las lesiones benignas se revisten de una sola capa de células epiteliales cilíndricas altas ciliadas, que en ocasiones forman papilas microscópicas.
- En los cistoadenocarcinomas claramente malignos se encuentra un epitelio estratificado con muchas áreas papilares y grandes masas epiteliales sólidas, que infiltran focalmente el estroma.
- En los tumores intermedios se encuentra una atipia leve con una arquitectura micropapilar compleja, pero sin focos de infiltración.

Tumores mucinosos (p. 1026)

Los tumores mucinosos representan aproximadamente el 20-25% de todas las neoplasias del ovario. La inmensa mayoría son benignos o intermedios; los carcinomas mucinosos primarios representan menos del 3% de todos los tumores malignos ováricos. El tabaco es un factor de riesgo y con frecuencia se encuentran mutaciones de *KRAS*, incluso en las lesiones benignas. Estos tumores pueden diseminarse por el peritoneo, con presencia de numerosos implantes que dan lugar a una importante ascitis mucinosa, llamada *seudomixoma peritoneal* (aunque este cuadro se suele deber más a los tumores apendiculares primarios). La supervivencia a los 10 años de la enfermedad no invasiva estadio I supera el 95%; los tumores malignos francamente invasivos superan un 90% de supervivencia a los 10 años.

Morfología (p. 1026)

- *Macroscópica:* los tumores suelen corresponder a grandes masas quísticas multiloculadas, llenas de un líquido gelatinoso. Menos del 10% son bilaterales.
- *Las características microscópicas son:*
 - Las lesiones benignas se revisten por un epitelio cilíndrico alto no ciliado, parecido al epitelio cervical o intestinal benigno con mucina apical.
 - Los tumores mucinosos *borderline* muestran un crecimiento complejo parecido al de los adenomas tubulares o vellosos del tubo digestivo.
 - Los carcinomas mucinosos suelen tener un crecimiento glandular confluyente que representa una infiltración expansiva.

Tumores ováricos endometrioides (p. 1027)

Los carcinomas endometrioides suponen el 10-15% de todos los cánceres de ovario; están constituidos por un epitelio similar al endometrio benigno o maligno. Aproximadamente 15-20% de los casos se asocian a endometriosis, aunque también pueden surgir de forma directa sobre la superficie ovárica. En el 15 al 30% de los casos se describe un carcinoma endometrial independiente. Son frecuentes las mutaciones en *PTEN*, *KRAS* y β -catenina, y las mutaciones de *TP53* son frecuentes en los tumores poco diferenciados. La supervivencia a los 5 años de la enfermedad en estadio I alcanza el 75%.

Morfología (p. 1027)

- *Macroscópica:* las lesiones son una combinación de masas sólidas y quísticas; el 40% son bilaterales.
- *Microscópica:* los patrones glandulares son muy parecidos a los adenocarcinomas endometriales.

Carcinoma de células claras (p. 1028)

El carcinoma de células claras es infrecuente y se considera una variante de adenocarcinoma endometrioide. Los tumores pueden ser quísticos o sólidos; las células epiteliales grandes contienen un abundante citoplasma claro. La supervivencia a los 5 años de pacientes con este tipo de tumor limitado al ovario es del 90%, sin embargo, la extensión extraovárica conlleva un peor pronóstico.

Tumores de células de transición (p. 1028)

Denominados también tumores de Brenner, estas lesiones representan un 10% de los tumores epiteliales ováricos. Son una lesión sólida (*adenofibroma*) de tamaño variable (1-30 cm), caracterizada por un estroma fibroso denso y nidos de epitelio que recuerdan al epitelio transicional urinario o, con menos frecuencia, al epitelio cilíndrico. En general son unilaterales y la inmensa mayoría benignos.

Evolución clínica, detección y prevención de los tumores epiteliales del ovario (p. 1028)

- Los tumores epiteliales del ovario suelen producir una clínica parecida: dolor en la parte baja del abdomen y aumento del perímetro abdominal, con síntomas secundarios a la compresión intestinal o vesical. Las lesiones benignas se resecan con facilidad; las lesiones malignas producen una caquexia progresiva y la diseminación más allá de la cápsula puede ocasionar ascitis masiva, asociada o no a una ocupación difusa del peritoneo. La mayor parte de las pacientes se diagnostican cuando el tumor es grande y se ha diseminado, lo que explica el mal pronóstico en general.
- CA-125 es un marcador sérico de los carcinomas ováricos, pero no es sensible ni específico. Por eso, resulta más útil como herramienta para la monitorización de la progresión de la enfermedad que para el diagnóstico inicial.
- La detección selectiva para identificar a las pacientes de riesgo (p. ej., pacientes con mutaciones de *BRCA*) permite identificar a las candidatas a la ovariectomía profiláctica.

Tumores de células germinales (p. 1029)

Los tumores de células germinales representan el 15-20% de todos los tumores de ovario; la mayoría son *teratomas quísticos benignos*. Se parecen a los tumores de células germinales masculinos y se producen por la transformación neoplásica de células germinales totipotenciales capaces de diferenciarse en las tres capas de células germinales (fig. 22-3).

Teratomas (p. 1029)

- Los *teratomas maduros (benignos) (quistes dermoides)* (p. 1029) aparecen típicamente en mujeres jóvenes durante sus años fértiles. El cariotipo de prácticamente todos los teratomas benignos es 46,XX y posiblemente se originan a partir de un óvulo que ha sufrido la primera división meiótica. Los teratomas maduros son masas quísticas revestidas por epitelio escamoso, que se acompaña de estructuras anexiales, como pelos y glándulas sebáceas; con frecuencia se identifican estructuras dentarias y tejidos derivados de otras capas de células germinales (p. ej., cartílago, hueso, tiroides, tejidos neurales). Se trata de tumores bilaterales en el

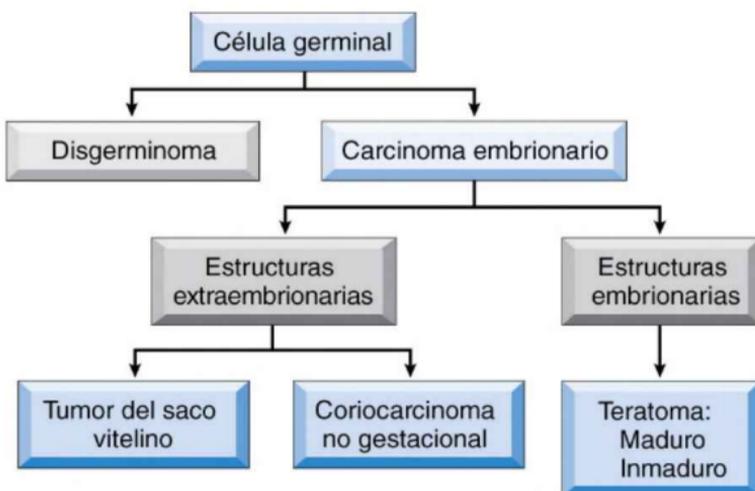


Figura 22-3 Histogenia y relaciones de los tumores originados en células germinales.

10-15% de los casos. La inmensa mayoría se curan extirpándolos; el 1% se transforman en malignos, especialmente en carcinoma epidermoide.

- Los *teratomas monodérmicos o especializados* (p. 1030) se diferencian siguiendo una sola línea de tejido anormal. La variante más frecuente es el estroma ovárico (*struma ovarii*), que está compuesto exclusivamente por tejido tiroideo maduro; otro tipo es el carcinóide ovárico.
- Los *teratomas inmaduros (malignos)* (p. 1030) son tumores poco frecuentes constituidos por elementos embrionarios (en lugar de adultos), que recuerdan a los tejidos fetales inmaduros. Aparecen sobre todo en adolescentes y mujeres jóvenes. Aunque crecen con rapidez y con frecuencia sobrepasan la cápsula, los tumores de bajo grado se asocian a un excelente pronóstico e incluso los tumores malignos de alto grado pueden responder bien a la quimioterapia.

Disgerminoma (p. 1030)

El disgerminoma es el equivalente ovárico del seminoma testicular. Representa el 2% de todos los carcinomas de ovario, pero supone la mitad de todos los tumores de células germinales malignos. Suceden en su mayoría entre los 20 y los 40 años y en general no producen clínica endocrina. La expresión en los disgerminomas de Oct3, Oct4 y el factor de transcripción Nanog mantiene su capacidad pluripotencial; estos tumores también expresan el receptor de tirosina cinasa c-KIT. Todos los disgerminomas son malignos, pero solo una tercera parte son muy agresivos; su buena sensibilidad a quimioterapia explica una supervivencia global superior al 80%.

Tumor del saco vitelino (p. 1031)

El tumor del saco vitelino (o *tumor del seno endodérmico*) es un tumor maligno poco frecuente derivado de la diferenciación de las células germinales a estructuras del saco vitelino. Histológicamente se reconocen estructuras glomerulares con un vaso central rodeado por células germinales dentro de un espacio quístico revestido por más células germinales (*cuero de Schiller-Duval*). Son llamativos los glóbulos hialinos intracelulares y extracelulares y pueden contener α -fetoproteína. Estos tumores afectan a niñas y mujeres jóvenes y crecen de forma agresiva, aunque responden a la quimioterapia, y la supervivencia es > 80%, independientemente del estadio de la enfermedad.

Coriocarcinoma (p. 1031)

El coriocarcinoma es otro ejemplo de diferenciación extraembrionaria de las células germinales malignas; la mayoría de estos tumores se combinan con otros tumores de células germinales. Histológicamente son idénticos a los tumores placentarios malignos y producen gonadotropinas coriónicas. Los coriocarcinomas de ovario son tumores muy agresivos, que producen metástasis extensas y son mucho más resistentes a la quimioterapia que sus equivalentes placentarios.

Tumores de los cordones sexuales/estroma (p. 1032)

Estos tumores se originan en el estroma del ovario, que a su vez deriva de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. Estos tumores producen con frecuencia estrógenos y andrógenos.

Tumores de células de la granulosa (p. 1032)

Los tumores de células de la granulosa representan el 5% de todos los tumores del ovario; están constituidos por diversas combinaciones de células de la teca y la granulosa. Existen mutaciones de *FOXL2* que codifica un factor de transcripción de las células de la granulosa virtualmente en todos los tumores de células de la granulosa del adulto, y dos tercios afectan a mujeres posmenopáusicas. La *inhibina* producida por las células de la granulosa puede ser un biomarcador útil para el diagnóstico y monitorización de estos tumores.

- Estas lesiones pueden producir grandes cantidades de estrógenos, por lo que pueden provocar un desarrollo sexual precoz e hiperplasia endometrial; predisponen al carcinoma de endometrio. En algunos casos los tumores de células de la granulosa producen andrógenos masculinizantes.

- Aunque del 5 al 25% de los tumores de la granulosa son malignos, la mayoría tienen un comportamiento indolente y la supervivencia a los 10 años alcanza el 85%. Los tecomas puros son casi siempre benignos.

Morfología (p. 1032)

- **Macroscópica:** suelen ser tumores unilaterales, sólidos y con un color blanco-amarillento.
- **Microscópica:** el componente de células de la granulosa corresponde a células cuboideas a poligonales pequeñas, que crecen formando cordones, láminas o hileras; en ocasiones se observan estructuras con forma de glándula con un material acidófilo (*cuerpo de Call-Exner*). Los componentes de la teca corresponden a láminas de células fusiformes que con frecuencia contienen gotículas de lípidos.

Fibromas, tecomas y fibrotecomas (p. 1033)

Los fibromas, tecomas y fibrotecomas representan el 4% de todas las neoplasias de ovario; la inmensa mayoría son benignas. Suelen ser masas unilaterales, sólidas, duras y de color blanco-grisáceo. El componente fibroma está constituido por fibroblastos bien diferenciados con escaso tejido conjuntivo colágeno; el componente tecoma corresponde a células fusiformes rechonchas con gotículas de lípidos.

Es curioso que el 40% de estos tumores se asocien a ascitis y, con menos frecuencia, hidrotórax derecho (*síndrome de Meigs*). Se pueden asociar también al síndrome del nevus de células basales (v. capítulo 25).

Tumores de células de Sertoli-Leydig (p. 1033)

Los tumores de células de Sertoli-Leydig recuerdan a las células testiculares y suelen provocar una masculinización o pérdida de la feminización. Suelen ser unilaterales y están constituidos por túbulos de células de Sertoli y/o células de Leydig en el seno de un estroma. Más del 50% de los casos muestran mutaciones de *DICER1*, un gen que codifica una endonucleasa esencial para el procesamiento del micro-ARN.

Otros tumores de los cordones sexuales/estroma (p. 1033)

- Los *tumores de células hiliares* (*tumores de células de Leydig puros*) son tumores poco frecuentes, unilaterales formados por células de Leydig; producen testosterona y ocasionan virilización.
- El *luteoma del embarazo* es un tumor poco frecuente que recuerda al cuerpo lúteo del embarazo; produce virilización en gestantes y en los fetos de sexo femenino.
- El *gonadoblastoma* es un tumor poco frecuente constituido por células germinales y derivados del estroma de los cordones sexuales; aparece en pacientes con una alteración del desarrollo sexual y en gónadas de naturaleza indeterminada (p. ej., personas de fenotipo masculino con testículos no descendidos y órganos internos femeninos). La mitad de estos casos padecen también un disgerminoma.

Tumores metastásicos (p. 1034)

Los tumores que producen metástasis en el ovario suelen ser de origen mülleriano (p. ej., útero, trompa de Falopio, ovario contralateral o peritoneo pélvico); el origen de las metástasis no müllerianas más frecuentes son los carcinomas de mama o tubo digestivo. Los *tumores de Krukenberg* son neoplasias ováricas (con frecuencia bilaterales) constituidas por células en anillo de sello productoras de mucina metastásicas, cuyo origen más frecuente es el estómago.

Trastornos de la gestación y la placenta (p. 1034)

Trastornos de la primera mitad de la gestación (p. 1035)

Aborto espontáneo (p. 1035)

El aborto espontáneo se define como la finalización de una gestación antes de las 20 semanas; el 10-15% de los embarazos conocidos clínicamente

(y un importante número de embarazos no conocidos) se interrumpen de forma espontánea. Las causas son:

- Maternas (p. ej., diabetes, defectos de la fase lútea y otros trastornos endocrinológicos).
- Fetales: el 50% presentan alteraciones cromosómicas y otra serie de ellos presentan defectos genéticos más sutiles.
- Defectos uterinos (p. ej., leiomiomas, pólipos o malformaciones).
- Trastornos sistémicos que afectan a los vasos maternos (p. ej., síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, coagulopatías o hipertensión).
- Infecciones (p. ej., toxoplasmosis, *Mycoplasma*, *Listeria* y varios virus).

Embarazo ectópico (p. 1036)

En el embarazo ectópico se produce la implantación del embrión fuera del útero, con frecuencia en las trompas de Falopio (90%), aunque también en el ovario o la cavidad abdominal; se describe en el 2% de embarazos. Los factores predisponentes son EIP con cicatrización (35-50% de las pacientes), dispositivos intrauterinos (aumento en dos veces del riesgo) y adherencias peritubáricas secundarias a endometriosis o cirugías previas; el 50% se localizan en trompas aparentemente normales.

Características clínicas (p. 1036)

El embarazo ectópico evoluciona de una de estas cuatro formas:

- Hemorragia intratubárica con formación de un *hematosálpinx*.
- Rotura tubárica con hemorragia intraperitoneal.
- Regresión espontánea con reabsorción de los productos de la concepción.
- Extrusión a la cavidad abdominal (aborto tubárico).

La rotura tubárica es una emergencia médica caracterizada por abdomen agudo y shock; el diagnóstico se debe sospechar por el incremento de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG), los hallazgos ecográficos y la presencia en una biopsia endometrial de cambios deciduales, sin vellosidades coriónicas.

Trastornos de la segunda mitad de la gestación (p. 1036)

Las consecuencias de las patologías placentarias oscilan desde un leve retraso del crecimiento intrauterino a la muerte del feto y también pueden precipitar una preeclampsia en la madre.

Placentas gemelares (p. 1036)

Los embarazos gemelares se deben a la fecundación de dos óvulos (dicigótico) o la división de un óvulo fecundado (monocigótico). Las placentas que se producen pueden ser monocoriónicas o dicoriónicas; un solo corion indica gemelos monocigóticos y, dependiendo del momento de la separación, podrán ser monoamnióticos o diamnióticos. Las placentas dicoriónicas siempre son diamnióticas y pueden aparecer en los gemelos monocigóticos o dicigóticos (fig. 22-4).

En los embarazos gemelares monocoriónicos las anastomosis vasculares pueden permitir que las circulaciones fetales compartan la sangre. Se produce el *síndrome de transfusión gemelogemelar* cuando se produce un flujo desequilibrado de sangre por una comunicación arteriovenosa; la disparidad que se genera de este modo en el volumen de sangre puede provocar la muerte de uno o ambos fetos.

Anomalías de la implantación placentaria (p. 1037)

- La *placenta previa* es una placenta implantada en el segmento uterino inferior o el cuello uterino y se asocia a una hemorragia grave durante el tercer trimestre. Cuando se tapa por completo el agujero cervical, será preciso el parto mediante cesáreas para evitar que se rompa la placenta y la madre se desangre durante el parto vaginal.
- La *placenta accreta* se produce porque no existe la decidua y la placenta se adhiere de forma directa al miómetro; en el momento del parto, la

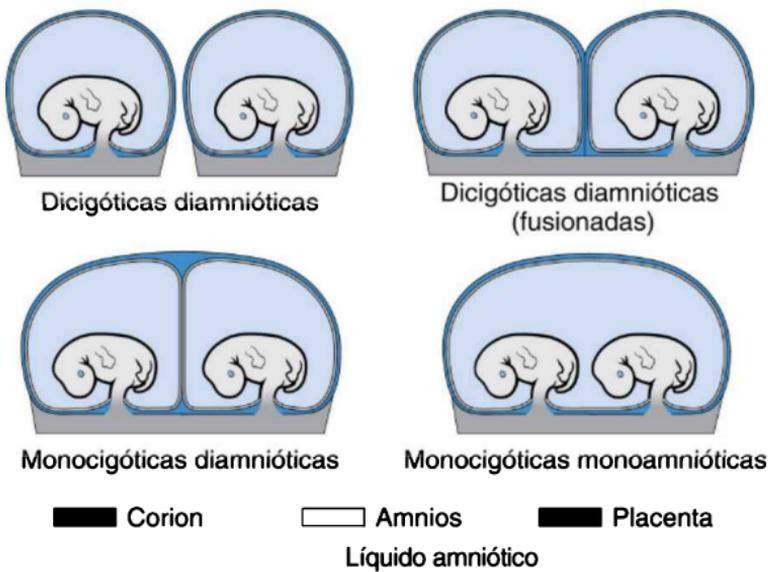


Figura 22-4 Representación esquemática de los distintos tipos de placentación gemelar y sus relaciones con las membranas. (Adaptado de Gersell D, Kraus FT: *Diseases of the placenta*. In Kurman R (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, NY: Springer, 1994, p 975-1048.)

placenta no se desprende y se puede producir una hemorragia con riesgo vital.

Infecciones placentarias (p. 1037)

- Las infecciones más frecuentes son las ascendentes a través del canal del parto (sobre todo bacterianas); pueden provocar una infección de las membranas coriónicas (*corioamnionitis aguda*), que es responsable de la rotura prematura de las membranas y de un parto prematuro. La inflamación afecta al corion-amnios y a los vasos del cordón umbilical y la lámina coriónica fetal.
- Las infecciones hematógenas se producen en presencia de una septicemia materna y entre sus causas están *Listeria*, los estreptococos y los gérmenes del grupo TORCH (p. ej., toxoplasmosis, rubéola, sífilis, citomegalovirus y herpes). Se caracterizan por inflamación de las vellosidades coriónicas (*villitis*).

Preeclampsia y eclampsia (p. 1037)

La *preeclampsia* es un síndrome caracterizado por hipertensión, proteinuria y edema; aparece en el 3-5% de los embarazos, en general durante el tercer trimestre. La *eclampsia* es una forma más grave asociada a convulsiones y coma. Las pacientes pueden cursar también con un cuadro de hipercoagulabilidad, insuficiencia renal y edema pulmonar; un 10% de ellas presentan el síndrome HELLP (del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets*, «hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia»; v. capítulo 18).

Patogenia (p. 1038)

Los síndromes se asocian a una disfunción sistémica del endotelio, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular por factores derivados de la placenta.

- **La alteración de la vasculatura placentaria:** en el embarazo normal, las células trofoblásticas fetales convierten las arterias espirales deciduales maternas de alta resistencia en unos vasos uteroplacentarios de alta capacitancia, que no tienen una capa de músculo liso. En la preeclampsia no se produce esta remodelación y la placenta no es capaz de satisfacer las necesidades de perfusión de la parte final del embarazo. La trombosis o necrosis fibrinoide de los vasos placentarios pueden tener las mismas consecuencias.

- **Disfunción endotelial y desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos.** En respuesta a la hipoxia la placenta isquémica libera una abundante cantidad de factores antiangiogénicos (sFlt-1 y endoglina), que reducen el desarrollo de los vasos placentarios.
- La presencia de sFlt-1 y endoglina placentarias en la circulación provocan también una disfunción generalizada del endotelio materno porque inhiben la producción de óxido nítrico y prostaciclina dependientes del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Entre las consecuencias de esta alteración está una hipertensión sistémica; la consiguiente disfunción endotelial produce también proteinuria, edema e hipercoagulabilidad.
- **Alteraciones de la coagulación:** posiblemente la hipercoagulabilidad se relaciona con una menor producción endotelial de PGI₂ (prostaciclina) y un aumento de la liberación de factores procoagulantes, atribuibles al antagonismo de VEGF por sFlt-1.

Morfología (p. 1039)

La placenta muestra numerosos infartos periféricos pequeños (con aceleración de la maduración de las vellosidades, sugestiva de isquemia crónica) y hematomas retroplacentarios.

Características clínicas (p. 1039)

La preeclampsia suele producirse después de la semana 34 de gestación; su aparición es típicamente insidiosa. El parto es el único tratamiento definitivo, pero las formas leves previas al término se pueden tratar de forma conservadora con monitorización y reposo en cama. En las formas graves el tratamiento antihipertensivo no modifica la evolución ni el pronóstico. La mayor parte de las pacientes con preeclampsia no sufre ninguna secuela permanente, aunque un 20% de ellas acaba desarrollando hipertensión y microalbuminuria y aumenta al doble el riesgo de enfermedad vascular cardíaca y del sistema nervioso central (SNC).

Enfermedad trofoblástica de la gestación (p. 1039)

La enfermedad trofoblástica gestacional es un espectro de tumores y lesiones seudotumorales, caracterizada por la proliferación de tejido trofoblástico.

Mola hidatidiforme (p. 1039)

La mola hidatidiforme se caracteriza por dilatación quística de las vellosidades coriónicas asociada a proliferación trofoblástica variable; puede ser una lesión precursora del coriocarcinoma. El riesgo de sufrir una mola es máximo en los extremos de la edad fértil; la incidencia en EE. UU. es 1 por cada 1.000-2.000 embarazos. Las molas no invasivas benignas se clasifican en *completas* y *parciales* en función de los datos histológicos, citogenéticos y de citometría de flujo (fig. 22-5; tabla 22-4).

- La **mola completa** (p. 1039) ocurre cuando un óvulo que ha perdido todos sus cromosomas es fecundado por uno o dos espermatozoides; por eso, todo el material genético es de origen paterno. Aproximadamente el 90% de las molas completas se deben a la duplicación del material genético de un solo espermatozoide y son 46,XX. Las demás derivan de dos espermatozoides y son 46,XX o 46,XY. Existe un riesgo del 2,5% de coriocarcinoma y del 15% de mola invasiva o persistente.
- La **mola parcial** (p. 1040) aparece cuando un óvulo con un contenido normal de cromosomas es fecundado por dos espermatozoides y de este modo presenta un material genético triploide. El cariotipo será 69,XXX o 69,XXY. No aumenta el riesgo de coriocarcinoma.

Morfología (p. 1040)

- **Macroscópica:** la mola corresponde a masas de estructuras a modo de racimos de uvas, quísticas, translúcidas y de pared delgada. Es raro

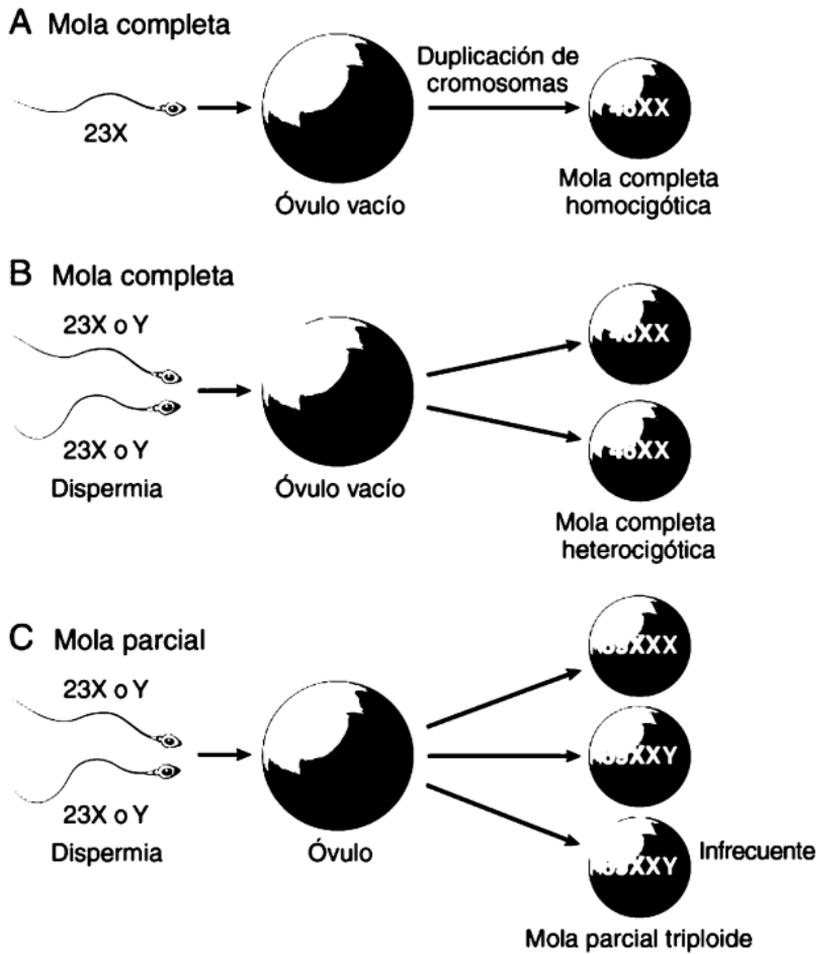


Figura 22-5 Origen de las molas hidatidiformes completas y parciales. A. La mayoría de las molas completas surgen de la fecundación de un óvulo vacío por parte de un solo espermatozoide cuyos cromosomas se duplican. B. Con menos frecuencia, las molas completas tienen su origen en la dispermia: dos espermatozoides fecundan un óvulo vacío. C. Las molas parciales se originan por la fecundación de un solo óvulo por dos espermatozoides.

TABLA 22-4 Características de la mola hidatidiforme parcial frente a la completa

Característica	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46,XX (46,XY)	Triploide
Edema de las vellosidades	Todas las vellosidades	Algunas vellosidades
Proliferación del trofoblasto	Difusa, circunferencial	Focal; ligera
Atipia	A menudo existe	Ausente
hCG sérica	Elevada	Menos elevada
hCG en el tejido	++++	+
Comportamiento	2% coriocarcinoma	Coriocarcinoma poco frecuente

hCG, gonadotropina coriónica humana.

encontrar partes fetales en las molas completas, pero son frecuentes en las molas parciales.

- **Microscópica:** las molas completas muestran degeneración hidrónica de las vellosidades, una vascularización inadecuada de las mismas y una proliferación importante del trofoblasto. Las molas parciales pueden asociarse a edema focal exclusivamente y tienen proliferación del trofoblasto ligera y focal.

Características clínicas (p. 1040)

La mola se diagnostica mediante ecografía o determinación de la hCG sérica, que suele mostrar unas concentraciones superiores a las observadas en un embarazo normal de edad gestacional parecida. Un legrado exhaustivo es un tratamiento adecuado para la mayoría de las molas; las determinaciones seriadas de hCG permiten identificar posibles molas invasivas o coriocarcinomas.

Mola invasiva (p. 1041)

Una mola invasiva penetra e incluso puede llegar a perforar la pared uterina y se asocia a proliferación de células del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto; las vellosidades pueden producir embolias a distancia, pero no crecen. Las molas invasivas se asocian a un incremento persistente de hCG. El tumor responde bien a la quimioterapia.

Coriocarcinoma (p. 1041)

El coriocarcinoma es un tumor maligno y se desarrolla en 1 de cada 20.000-30.000 embarazos en EE. UU. La mitad se origina sobre molas hidatidiformes, el 25%, en abortos previos, el 22%, en embarazos normales, y el resto, en embarazos ectópicos.

Morfología (p. 1041)

- *Macroscópica*: los tumores son masas grandes, blandas, carnosas y de color blanco-amarillento con áreas de necrosis y hemorragia.
- *Microscópica*: las lesiones comprenden una proliferación mixta de células del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. El tumor infiltra el endometrio subyacente, penetra en los vasos sanguíneos y linfáticos y puede producir diseminación metastásica extensa.

Características clínicas (p. 1041)

Los coriocarcinomas cursan con hemorragia y secreción vaginal, que pueden aparecer durante un embarazo en apariencia normal, después de un aborto o tras un legrado; los títulos de hCG están elevados por encima de los observados en la mola hidatidiforme. Es frecuente que existan metástasis extensas cuando se describe la lesión. Los coriocarcinomas gestacionales son muy sensibles a la quimioterapia y se consiguen tasas de remisión del 100%, con alta frecuencia de curación completa.

Tumor trofoblástico del lecho placentario (p. 1041)

Los tumores trofoblásticos del lecho placentario (TTLP) representan < 2% de todos los tumores trofoblásticos gestacionales; corresponde a una proliferación neoplásica de trofoblasto extraveloso (intermedio). La lesión se distingue del coriocarcinoma por la ausencia de células del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto y el tumor produce una cantidad menor de hCG. La mayoría produce exclusivamente infiltración local, pero el 10-15% provoca metástasis y la muerte.

23

Mama

La patología mamaria se comprende mejor a la luz de la anatomía normal (fig. 23-1). La mama está constituida por epitelio y estroma especializado, y ambos pueden dar origen a lesiones benignas o malignas. Hay que destacar que dos tipos celulares (derivados de las mismas células madre precursoras) revisten los conductos y los lobulillos: las *células mioepiteliales*, que se apoyan en la membrana basal y las *células epiteliales* luminales suprayacentes. El estroma también adopta dos formas: *estroma interlobulillar*, constituido por tejido adiposo y conjuntivo fibroso denso entremezclados, y *estroma intralobulillar*, que rodea a los ácinos constituido por células parecidas a fibroblastos específicas de la mama y que son sensibles a las hormonas. Las interacciones entre las células epiteliales y el estroma permiten la estructura y función normales de la mama.

Durante el embarazo, la arquitectura de la mama está constituida de forma casi completa por lobulillos con escaso estroma. Aunque las células epiteliales pueden sufrir cierto grado de apoptosis tras cesar la lactancia, los lobulillos solo regresan de forma parcial y los cambios permanentes en el tamaño y el número de los lobulillos pueden explicar la reducción del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tienen hijos en edades tempranas.

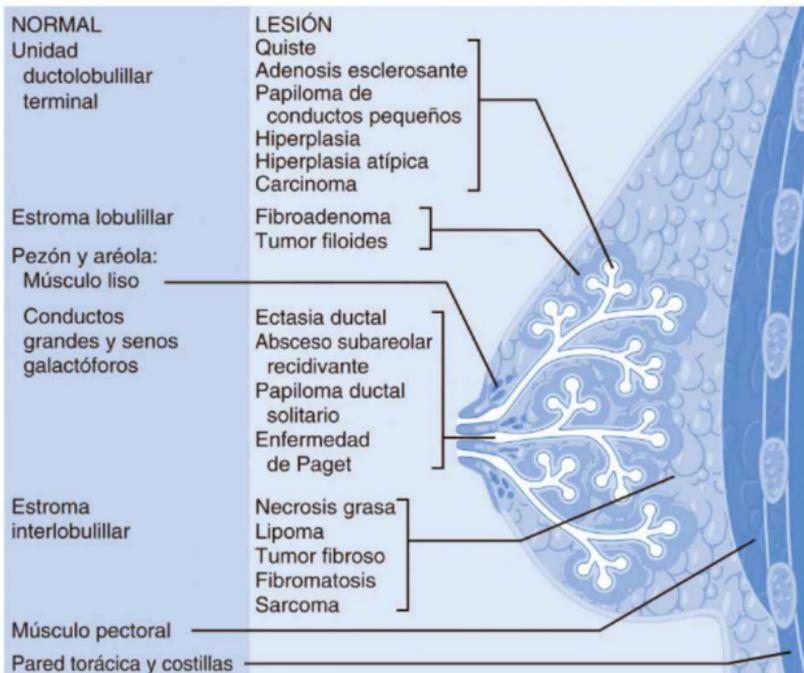


Figura 23-1 Orígenes anatómicos de las lesiones frecuentes de la mama.

Trastornos del desarrollo (p. 1044)

- Los *restos de la línea mamaria* (p. 1044) pueden dar lugar a pezones supernumerarios o tejido mamario sensible a las hormonas desde la axila al perineo. Este tipo de lesiones se convierten en motivo de consulta cuando aumentan de tamaño y ocasionan dolor antes de la menstruación.
- *Tejido mamario axilar accesorio* (p. 1045): en algunos casos, el tejido ductal normal alcanza el tejido subcutáneo de la axila o la pared torácica. Pueden presentarse como una masa en el contexto de una hiperplasia lactacional o generar un carcinoma fuera de la mama en sí misma.
- La *inversión congénita del pezón* (p. 1045) es frecuente y se suele corregir de forma espontánea durante el embarazo o mediante tracción; la *inversión adquirida del pezón* preocupa por el riesgo de asociarse a un carcinoma o trastorno inflamatorio.

Manifestaciones clínicas de enfermedad mamaria (p. 1045)

- El *dolor (mastalgia o mastodinia)* es un síntoma mamario frecuente. El dolor cíclico difuso puede deberse a edema premenstrual. El dolor no cíclico suele ser localizado y aparece de forma secundaria a una infección, traumatismo o quiste roto. Casi todas las masas dolorosas son benignas, aunque un 10% de los cánceres de mama debutan con dolor.
- Las *masas palpables* suelen medir más de 2 cm y son frecuentes; es necesario diferenciar las «tumefacciones» mamarias normales de una masa definida. La mayoría de las lesiones palpables son quistes, fibroadenomas y carcinomas, y el riesgo de cáncer aumenta con la edad; un 10% de las masas dominantes en mujeres menores de 40 años son cánceres, cifra que aumenta hasta un 60% en las mayores de 50 años.
- La *secreción por el pezón (telorrea)* es menos frecuente, pero debe hacer plantear un cáncer cuando es unilateral y espontánea; se produce telorrea asociada a cáncer en un 7% de los tumores malignos de mujeres menores de 60 años y un 30% de los cánceres en las mayores de 60. Las telorreas sanguinolentas o serosas se deben sobre todo a quistes o papilomas intraductales y la telorrea sanguinolenta benigna puede aparecer también durante la gestación. La secreción lechosa (galactorrea) fuera del embarazo se puede deber a adenomas hipofisarios productores de prolactina, hipotiroidismo, ciclos anovulatorios o algunos fármacos.
- Los principales *signos mamográficos* asociados a los carcinomas son las *densidades* y las *calcificaciones*. La mayor parte de las neoplasias (benignas y malignas) son más densas radiológicamente que el tejido mamario normal; la utilidad de la mamografía es que permite detectar lesiones de tan solo 1 cm. Las calcificaciones se forman sobre las secreciones, los restos necróticos o el estroma hialinizado, y se asocian a lesiones benignas y malignas. Las calcificaciones asociadas a los tumores malignos son típicamente pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas; el *carcinoma ductal in situ (CDIS)* se suele detectar como calcificaciones.
- La sensibilidad y especificidad de la mamografía aumentan con la edad por la progresiva sustitución del tejido mamario radiodenso, fibroso de las pacientes jóvenes por un estroma adiposo radiotransparente. A los 40 años las lesiones mamográficas solo son carcinomas en un 10% de los casos, cifra que aumenta hasta un 25% en las pacientes mayores de 50 años. Aunque se ha afirmado que el diagnóstico más precoz mediante la detección selectiva mamográfica ha reducido la mortalidad por cáncer de mama, los beneficios no han sido tan importantes como se esperaba. Aproximadamente un 10% de los carcinomas invasivos no se detectan en la mamografía. Además, un 70-80% de los cánceres que se detectan en la mamografía son ya invasivos y muchos ya han producido metástasis. Resulta irónico que los cánceres que con más probabilidad matan a las pacientes sean los que se detectan menos en la mamografía, dado que afectan típicamente a mujeres jóvenes

que no se someten a la detección selectiva habitual o se corresponden con tumores de rápido crecimiento que debutan entre dos mamografías. Por último, muchos cánceres detectados en la mamografía (10-30%) son indolentes clínicamente y no producirían daño alguno a la paciente (igual que sucede con muchos cánceres de próstata).

Trastornos inflamatorios (p. 1046)

La inflamación mamaria (*mastitis*) es poco frecuente, salvo durante la lactancia. El «carcinoma inflamatorio» imita un proceso inflamatorio porque obstruye los linfáticos dérmicos; se debería sospechar en una mujer no lactante con clínica sugestiva de mastitis.

Mastitis aguda (p. 1046)

Casi todos los casos se producen durante el primer mes de la lactancia cuando la mama resulta vulnerable a las infecciones bacterianas (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) a través de fisuras o grietas en el pezón. La mastitis aguda se suele resolver con antibióticos y manteniendo la lactancia.

Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos (p. 1046)

Este trastorno determina la descamación de la queratina con la consiguiente formación de tapones ductales; la dilatación y posterior rotura de los conductos determinan una intensa inflamación crónica granulomatosa, que se presenta como una masa subareolar dolorosa en ambos sexos (términos sinónimos: *absceso subareolar recidivante*, *metaplasia escamosa de los conductos galactóforos* y *enfermedad de Zuska*). El tabaquismo se asocia a un 90% de los casos, igual que la deficiencia de vitamina A. Pueden producirse infecciones bacterianas secundarias y los casos repetidos pueden complicarse con trayectos fistulosos periareolares y/o inversión del pezón. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de los conductos afectados.

Ectasia ductal (p. 1046)

La ectasia del conducto mamario suele cursar como una masa periareolar mal delimitada, en general indolora con telorrea viscosa blanquecina. Suele afectar a mujeres multíparas, de 50 a 70 años; no se asocia al tabaco. La lesión se caracteriza por el aumento de la densidad de las secreciones, la dilatación de los conductos sin metaplasia escamosa y la inflamación periductal, que puede ocasionar fibrosis y retracción de la piel.

Necrosis grasa (p. 1047)

La necrosis grasa debuta como una masa palpable indolora, engrosamiento o retracción de la piel, o densidades y/o calcificaciones mamográficas. Se asocia a traumatismos o cirugías previas. Histológicamente las lesiones progresan de una hemorragia con inflamación aguda y necrosis por licuefacción de la grasa a inflamación crónica con células gigantes y hemosiderina y tejido cicatricial.

Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)

(p. 1047)

Las lesiones debutan como masas solitarias o múltiples palpables y duras como una piedra. El estudio histológico muestra estroma colagenizado alrededor de unos conductos atróficos con un llamativo infiltrado linfocítico. La asociación a la diabetes mellitus de tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria sugiere etiología autoinmunitaria.

Mastitis granulomatosa (p. 1047)

Puede asociarse a enfermedades sistémicas (sarcoidosis, granulomatosis con polivascularitis), cuerpos extraños (p. ej., *piercings*) o infecciones

granulomatosas (p. ej., micobacterias u hongos). La *mastitis lobulillar granulomatosa* es una entidad poco frecuente que aparece en mujeres con hijos y que se atribuye a una respuesta de hipersensibilidad frente a los antígenos que se expresan durante la lactancia.

Lesiones epiteliales benignas (p. 1048)

Estas lesiones se clasifican según el riesgo de desarrollar un tumor maligno de mama (tabla 23-1); en la inmensa mayoría de los casos *no se acaba desarrollando un cáncer de mama*.

Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas) (p. 1048)

Estas lesiones no tienen potencial maligno alguno; son hallazgos frecuentes en las mamas con «tumefacciones».

Morfología (p. 1048)

- Los *quistes* se forman por dilatación y desplegamiento de los lobulillos y pueden coalescer para formar lesiones de mayor tamaño; se revisten por un epitelio atrófico plano o por células apocrinas metaplásicas y con frecuencia se asocian a calcificaciones.
- Se produce *fibrosis* por rotura de los quistes e inflamación.
- Se define *adenosis* como aumento de los números de ácinos en cada lobulillo; se produce normalmente durante la gestación y puede ser un hallazgo focal en mamas no lactantes. Los ácinos suelen estar aumentados de tamaño, pero no distorsionados y se revisten por epitelio cilíndrico que puede tener atipia (esta «atipia epitelial plana» es una proliferación clonal asociada a deleciones del cromosoma 16q); en ocasiones muestra calcificaciones.

TABLA 23-1 Lesiones epiteliales de la mama y riesgo de desarrollar carcinoma invasivo

Lesión patológica	Riesgo relativo (riesgo absoluto vital)*
Cambios mamarios no proliferativos (cambios fibroquísticos)	1 (3%)
Ectasia ductal	
Quistes	
Cambio apocrino	
Hiperplasia leve	
Adenosis	
Fibroadenoma sin características complejas	
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,5-2 (5-7%)
Hiperplasia moderada o florida	
Adenosis esclerosante	
Papiloma	
Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial)	
Fibroadenoma con características complejas	
Enfermedad proliferativa con atipia	4-5 (13-17%)
HDA	
HLA	
Carcinoma <i>in situ</i>	8-10 (25-30%)
CLIS	
CDIS	

*El riesgo relativo es el riesgo comparado con las mujeres sin ningún factor de riesgo. El riesgo absoluto vital corresponde al porcentaje de pacientes que se espera que desarrollen un carcinoma invasivo sin tratamiento.

- Los *adenomas de la lactancia* son masas palpables en mujeres gestantes o lactantes. Se trata de un tejido mamario de aspecto normal con cambios lactacionales; no son neoplásicos, sino que reflejan una respuesta local exagerada a las hormonas gestacionales.

Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia (p. 1048)

Estas lesiones se caracterizan por proliferación epitelial o estromal sin atipia arquitectural o citológica. No son clonales ni suelen asociarse a cambios genéticos, pero a pesar de ello muestran un pequeño aumento del riesgo de carcinoma posterior.

Morfología (p. 1049)

- La *hiperplasia epitelial* se define como la presencia de más de dos capas de células alrededor de los conductos y lobulillos.
- La *adenosis esclerosante* se traduce en un aumento del número de ácinos en cada lobulillo con distorsión central y compresión y dilatación periférica.
- Las *lesiones esclerosantes complejas* muestran componentes de adenosis esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial.
- Los *papilomas* reflejan un crecimiento epitelial y ejes fibrovasculares asociados dentro de conductos dilatados; más del 80% de los papilomas de los conductos grandes provocan telorrea.

Ginecomastia (p. 1049)

La ginecomastia puede ser uni- o bilateral y cursa como un aumento de tamaño subareolar de tipo botón; su importancia es que indica la existencia de un desequilibrio entre andrógenos y estrógenos. La ginecomastia puede producirse durante la pubertad, en el síndrome de Klinefelter, en relación con tumores productores de hormonas, en hombres con cirrosis o como efecto secundario de fármacos. Histológicamente se observa hiperplasia del epitelio y el estroma ductal; es raro que se formen lobulillos.

Enfermedad proliferativa de la mama con atipia (p. 1050)

Las lesiones son proliferaciones clonales con algunas de las características histológicas del *carcinoma in situ*, aunque no todas. Incluyen la hiperplasia ductal y lobulillar atípicas (HLA), que en ocasiones se asocian a calcificaciones radiológicas. Las aberraciones cromosómicas incluyen pérdida de 16q o ganancia de 17p; la HLA también pierde la expresión de la cadherina E.

Morfología (p. 1050)

- La *hiperplasia ductal atípica (HDA)* comparte algunos rasgos histológicos con el CDIS, pero su extensión es limitada.
- La *HLA* comparte rasgos del carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), pero las células no distienden más del 50% de los ácinos de un lobulillo.

Importancia clínica de las alteraciones epiteliales benignas (p. 1051)

La tabla 23-1 resume la relación epidemiológica entre los cambios histológicos y el consiguiente desarrollo de un carcinoma invasivo:

- Los cambios no proliferativos no incrementan el riesgo de cáncer.
- La enfermedad proliferativa se asocia a un aumento del riesgo que oscila entre 1,5 y 2 veces.
- La enfermedad proliferativa con atipia aumenta el riesgo 4-5 veces, aunque solo un 20% de estas mujeres desarrollan un cáncer de mama.

Carcinoma de mama (p. 1051)

El carcinoma de mama es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en las mujeres; una de cada ocho mujeres que llegara a los 90 años desarro-

llaría un cáncer de mama. Sin embargo, menos de un 20% de las mujeres con un carcinoma invasivo de mama fallecen por su causa.

La mayoría de los tumores malignos de la mama son adenocarcinomas; se dividen en tres subgrupos biológicos principales, con distintas respuestas al tratamiento y pronóstico:

- Positivos para receptores de estrógenos (RE), negativos para HER2 (50-65%).
- Positivos para HER2 (10-20% de los tumores; pueden ser positivos o negativos para RE).
- Negativos para RE y para HER2 (10-20% de los tumores).

Incidencia y epidemiología (p. 1052)

El cáncer de mama es infrecuente en las mujeres menores de 25 años; pasados los 30 años, la incidencia de cánceres positivos para RE aumenta con la edad, mientras que la frecuencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 se mantiene relativamente constante (fig. 23-2). La realización de detección selectiva mamográfica llevó a un aumento de la incidencia de cáncer de mama en los años ochenta; sin embargo, esto se asoció a una tendencia a una disminución del estadio clínico en el momento de presentación, que en este momento es principalmente el CDIS o la enfermedad estadio I sin metástasis ganglionares, y también a una reducción de la mortalidad. La incidencia de cáncer de mama es de cuatro a siete veces más alta en EE. UU. y Europa que en otros países. Sin embargo, las frecuencias están aumentando a nivel mundial, lo que se atribuye al menor número de embarazos, más tardíos y al abandono de la lactancia materna; se estima que en 2020 aproximadamente un 70% de los casos ocurrirán en los países en vías de desarrollo.

Factores de riesgo

- *Sexo*: solo un 1% de los cánceres de mama afectan a hombres.
- *Mutaciones en línea germinal*: un 5-10% de los cánceres de mama suceden en pacientes con mutaciones en línea germinal; el riesgo durante toda la vida supera un 90% en estos individuos.

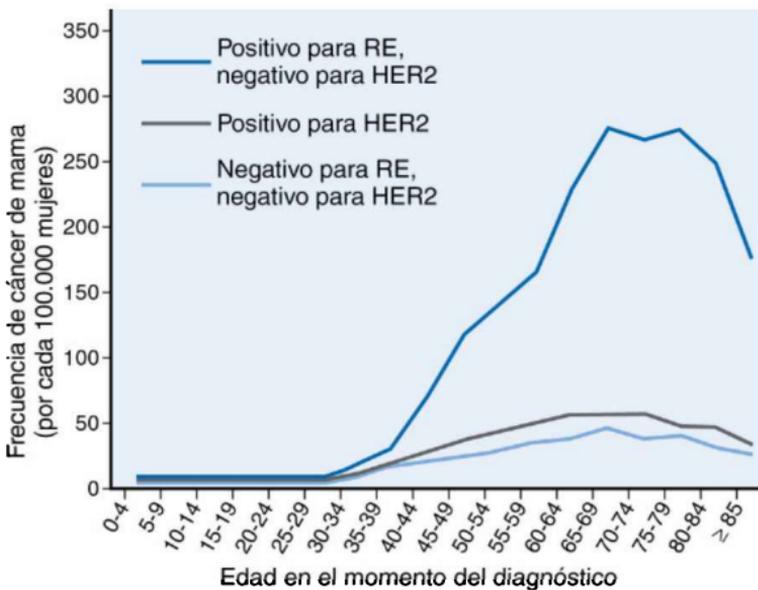


Figura 23-2 Incidencia de cánceres de mama positivos para RE, negativos para RE y positivos para HER2 según la edad; la frecuencia se expresa en casos por cada 100.000 mujeres. La incidencia de cánceres negativos para RE y positivos para HER2 es relativamente constante a partir de los 40 años. Por el contrario, los cánceres positivos para RE muestran un marcado aumento de la incidencia a partir de los 40 años con máximo a los 70-80 años.

- *Familiares de primer grado con cáncer de mama*: un 15-20% de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar de primer grado afectado (madre, hermana o hija), pero no presentan una mutación genética identificada. La mayor parte de este riesgo familiar posiblemente se deba a la interacción entre los genes de susceptibilidad de bajo riesgo y factores ambientales comunes.
- *Raza o etnia*: en EE. UU. las mujeres blancas no hispanas tienen la máxima incidencia, mientras que las nativas americanas tienen la menor. Las mujeres de raza negra suelen debutar con tumores malignos más avanzados y su mortalidad es más elevada, en parte por la variación de los genes de riesgo de cáncer.
- *Edad*: el riesgo alcanza el máximo entre 70 y 80 años (v. fig. 23-2).
- *Edad en la menarquia*: la menarquia precoz (antes de los 11 años) y la menopausia tardía incrementan el riesgo.
- *Edad al tener el primer hijo*: el embarazo a término en edades tempranas (antes de los 20 años) reduce a la mitad el riesgo relativo frente al de las mujeres nulíparas o que tienen su primer parto pasados los 35 años.
- *Enfermedades benignas de la mama*: los cambios proliferativos o la hiperplasia atípica incrementan el riesgo (v. tabla 23-1).
- *Exposición a estrógenos*: el tratamiento sustitutivo hormonal tras la menopausia aumenta el riesgo, algo que no sucede con los anticonceptivos orales. La reducción de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía o bloqueo hormonal reduce el riesgo de cáncer de mama hasta un 75%.
- *La densidad de la mama, la exposición a la radiación y la existencia de un carcinoma de endometrio o de la mama contralateral* (que posiblemente reflejan exposiciones prolongadas a estrógenos) aumentan el riesgo.
- *Dieta*: el consumo intenso de alcohol aumenta el riesgo, pero el riesgo de cáncer no se asocia a ningún tipo específico de alimento.
- *Obesidad*: la obesidad en mujeres menores de 40 años reduce el riesgo porque aumenta los ciclos anovulatorios, mientras que la obesidad posmenopáusica incrementa el riesgo porque aumenta la síntesis de estrógenos.
- *Ejercicio*: la actividad física se asocia a un pequeño efecto protector.
- *Lactancia*: cuanto mayor sea la duración de la lactancia, mayor será la reducción del riesgo global; la lactancia suprime la ovulación y puede permitir la diferenciación terminal de las células luminales.

Etiología y patogenia (p. 1054)

Los principales factores de riesgo de cáncer de mama son genéticos y hormonales; por eso, se pueden dividir los tumores en casos hereditarios asociados a mutaciones en la línea germinal y casos esporádicos relacionados con exposición hormonal con mutaciones *de novo*.

Cáncer de mama familiar (p. 1054)

Las mutaciones en línea germinal son la base de un 12% de los cánceres de mama; se debe sospechar la etiología hereditaria cuando la paciente tiene múltiples familiares de primer grado afectados, en los cánceres premenopáusicos o en casos de familiares con determinados tumores malignos específicos (v. más adelante) (tabla 23-2). Los principales genes de susceptibilidad son los supresores de tumores con papeles en la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la regulación de la apoptosis. Sin embargo, los genes de alto riesgo de cáncer de mama conocidos solo explican un 25% de todos los cánceres de mama familiares.

Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* explican un 80-90% de los tumores malignos de mama que se pueden atribuir a una mutación monogénica y aproximadamente un 3% de todos los cánceres de mama. La penetrancia oscila entre un 30 y 90%, según la mutación específica, y estos tumores suelen ser poco diferenciados; la mayoría son positivos para RE y negativos para HER2. Las mutaciones en *BRCA* incrementan también el riesgo de carcinomas de ovario, próstata y páncreas. Las mutaciones de *CHEK2*,

TABLA 23-2 Mutaciones «monogénicas» más frecuentes asociadas a la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama

Gen (localización) Síndrome (incidencia)*	% de cánceres hereditarios «monogénicos»†	Riesgo de cáncer de mama a los 70 años‡	Cambios en cáncer de mama esporádico	Otros cánceres asociados	Funciones	Comentarios
<i>BRCA1</i> (17q21) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de cada 860)	52% (~2% de todos los cánceres de mama)	40-90%	Mutaciones infrecuentes; inactivado por metilación en el 50% de algunos subtipos (p. ej., medulares y metaplásicos)	Cáncer de ovario, mama en hombres (pero inferior al de <i>BRCA2</i>), próstata, páncreas, trompa de Falopio	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas del ADN de doble cadena	Los carcinomas de mama suelen ser poco diferenciados y triple negativos (de tipo basal) y tienen mutaciones de <i>p53</i>
<i>BRCA2</i> (13q12-13) Cáncer de mama y ovario familiar (1 de cada 740)	32% (~1% de todos los cánceres de mama)	30-90%	Mutaciones y pérdida de expresión poco frecuentes	Cáncer de ovario y mama en hombres, próstata, páncreas, estómago, melanoma, vesícula biliar, conducto biliar y faringe	Supresor de tumores, regulación de la transcripción, reparación de roturas del ADN de doble cadena	Las mutaciones bialélicas en la línea germinal producen una forma rara de anemia de Fanconi (v. capítulo 7)
<i>p53</i> (17p13.1) Li-Fraumeni (1 de cada 5.000)	3% (< 1% de todos los cánceres de mama)	> 90%	Mutaciones en el 20%, LOH en el 30-42%; más frecuente en cánceres triple negativos	Sarcoma, leucemia, tumores cerebrales, carcinoma corticosuprarrenal, otros	Supresor de tumores con funciones críticas en el control del ciclo celular, replicación del ADN, reparación del ADN y apoptosis	<i>p53</i> es el gen mutado con más frecuencia en los cánceres de mama esporádicos
<i>CHEK2</i> (22q12.1) Variante de Li-Fraumeni (1 de cada 100)	5% (~1% de todos los cánceres de mama)	10-20%	Mutaciones poco frecuentes (< 5%); pérdida de expresión de proteínas en al menos un tercio de los casos por mecanismos desconocidos	Próstata, tiroides, riñón, colon	Cinasa de los puntos de control de los ciclos celulares, reconocimiento y reparación de las lesiones del ADN, activación de <i>BRCA1</i> y <i>p53</i> mediante fosforilación	Puede aumentar el riesgo de cáncer de mama tras la exposición a la radiación

*Frecuencia de heterocigóticos en la población de EE. UU.; la incidencia de mutaciones génicas es más alta en algunas poblaciones étnicas (p. ej., las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son más frecuentes en los judíos askenazies).

†Definido como cánceres de mama familiares que muestran un patrón de herencia compatible con un efecto mayor de un único gen.

‡El riesgo varía según la mutación específica y posiblemente se vea modificado por otros genes.

LOH, pérdida de heterocigosidad.

TP53, *PTEN* y *LKB1/STK11* explican de forma colectiva menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios.

Cáncer de mama esporádico (p. 1055)

La exposición hormonal es el principal factor de riesgo para los cánceres esporádicos; además, la mayor parte de ellos son positivos para RE y afectan a pacientes posmenopáusicas. La exposición hormonal incrementa el número de células diana al estimular crecimiento de la mama; al fomentar la proliferación, las hormonas también aumentan el riesgo de que las células sufran mutaciones en el ADN. Los metabolitos de los estrógenos también pueden producir directamente mutaciones o generar radicales libres que lesionen el ADN.

Mecanismos moleculares de la carcinogénesis y la progresión del tumor (p. 1055)

Las mutaciones directoras más frecuentes afectan a *PIK3CA* (que codifica la fosfatidilinositol 3 cinasa, componente de la vía de transmisión de señales distales de los receptores de los factores de crecimiento), *HER2*, *MYC* y *CCND1* (que codifica la ciclina D1), *TP53* y (en los cánceres familiares) *BRCA1* y *BRCA2*. Se han identificado tres vías genéticas fundamentales, que producen distintos tipos de tumores malignos (fig. 23-3):

- Los *cánceres positivos para RE y negativos para HER2* representan un 50-65% de los casos. Con frecuencia se asocian a ganancias de 1q, pérdidas de 16q y mutaciones activadoras de *PIK3CA*. Los cánceres positivos para RE se llaman «luminales»; recuerdan a las células luminales normales de la mama en cuanto a los patrones de expresión de ARNm y varios genes se regulan por los estrógenos.
- Los *cánceres positivos para HER2* representan un 20% de los casos; se asocian a amplificación del gen *HER2* en el cromosoma 17q y pueden tener RE positivos o negativos. El patrón de expresión génica que domina corresponde a los genes relacionados con la proliferación regulados por las vías de transmisión de señales distales del receptor tirosina cinasa de *HER2*.
- Los *cánceres negativos para RE y HER2* suponen un 15% de los casos y se generan a través de vías independientes de la expresión de genes regulada por RE y de las amplificaciones del gen *HER2*. Se trata del tipo de tumor más frecuente en las pacientes con mutaciones en línea germinal de *BRCA1* y también muestra una mayor frecuencia en las pacientes de raza negra. Los tumores esporádicos de este tipo suelen presentar mutaciones con pérdida de función de *TP53*; las mutaciones de *BRCA1* son infrecuentes, pero en los tumores esporádicos puede existir un silenciamiento de *BRCA1* por mecanismos epigenéticos. Estos tumores tienen un patrón de expresión del ARNm de «tipo basal», que incluye muchos genes expresados en las células mioepiteliales normales.

El desarrollo de las neoplasias epiteliales de la mama depende también de las interacciones con las células estromales; un aumento del estroma fibroso es tanto un marcador de riesgo como un factor con importancia biológica en la carcinogénesis, que posiblemente genera un microambiente permisivo al desarrollo y crecimiento de los tumores. La angiogénesis y la inflamación asociada a los tumores se suelen asociar a los carcinomas, ya desde la fase de *in situ*.

Tipos de carcinoma de mama (p. 1057)

Más del 95% corresponden a adenocarcinomas; pueden ser «*in situ*» (proliferación limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal), pero un 70% serán invasivos (atravesan la membrana basal con capacidad metastásica) en el momento de detección clínica. Los distintos tipos histológicos tienen diversas implicaciones clínicas, biológicas y pronósticas características.

Los términos *ductal* y *lobulillar* describen subgrupos de carcinomas *in situ* e invasivos, pero los cánceres de mama en realidad se originan en las células de la unidad terminal ducto-lobulillar. Los *carcinomas in situ*

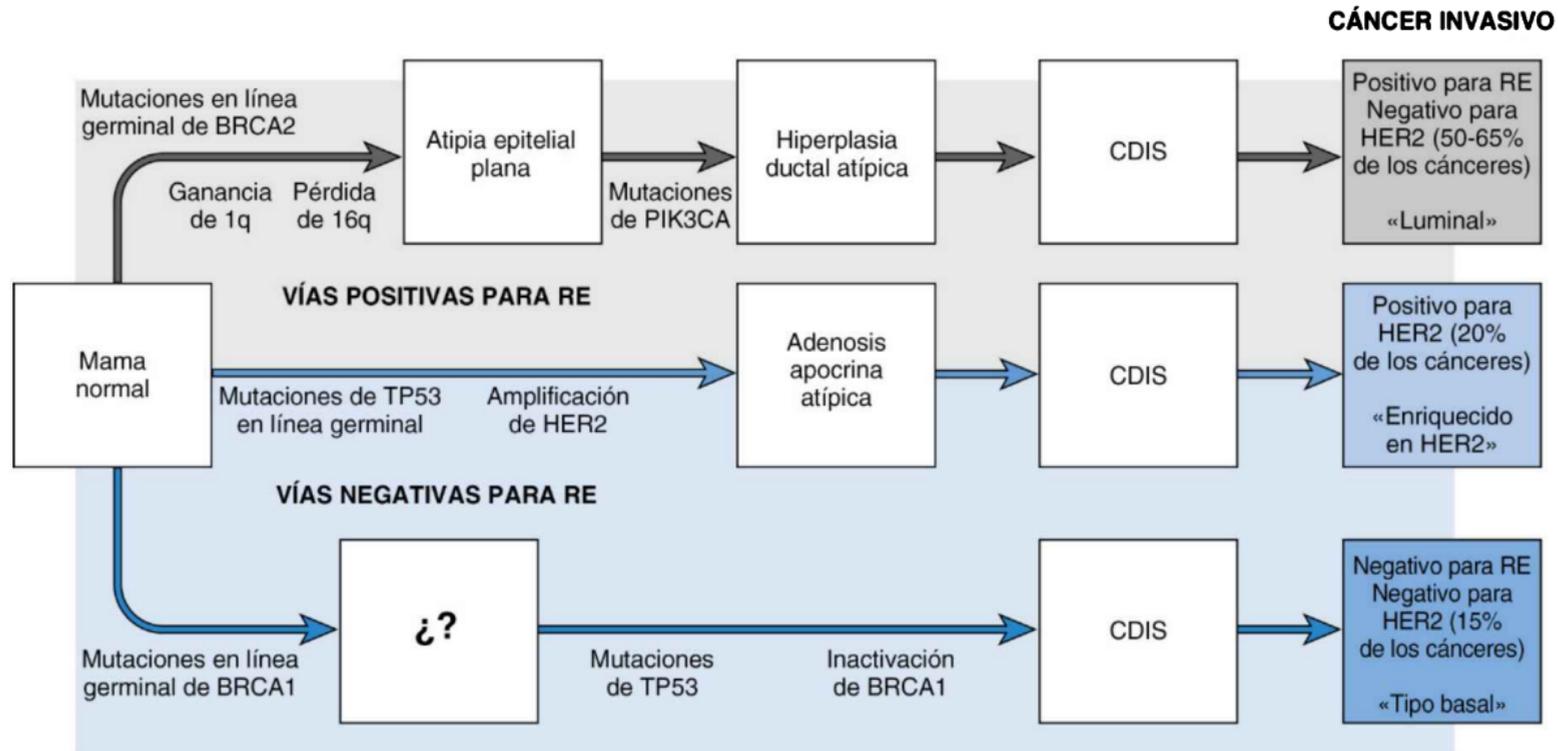


Figura 23-3 Principales vías de desarrollo del cáncer de mama. La vía más frecuente (*arriba*) produce los carcinomas positivos para RE. Las lesiones precursoras reconocidas son la atipia epitelial plana y la hiperplasia atípica. Una vía menos frecuente (*abajo*) conduce a los carcinomas negativos para RE y HER2. El recuadro con las interrogaciones indica que no se ha reconocido ninguna lesión precursora, quizá porque la lesión progresa con rapidez a carcinoma. La tercera vía (*centro*) son los cánceres positivos para HER2, que pueden ser positivos o negativos para RE. La amplificación del gen *HER2* está descrita también en un subgrupo de lesiones apocrinas atípicas, que pueden ser precursoras. Cada subtipo molecular tiene un perfil de expresión génica característico, que se denomina luminal, enriquecido en HER2 y de tipo basal. Véanse detalles en el texto.

se clasificaron originalmente como CDIS o CLIS por el parecido de los espacios afectados a los conductos o lobulillos normales; sin embargo, estos patrones de crecimiento no se relacionan con la célula de origen sino que reflejan diferencias en la genética y biología de las células tumorales.

Carcinoma *in situ* (p. 1057)

Carcinoma ductal *in situ* (p. 1057)

El CDIS es una proliferación clonal maligna de células epiteliales limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal; el CDIS puede diseminarse a través del sistema ductal y producir lesiones extensas que llegan a afectar a todo un sector de la mama. Actualmente representa un 15-30% de todos los cánceres de mama en las poblaciones con buenos programas de detección selectiva; la mayoría se detectan en la mamografía y se asocian a calcificaciones, más que a fibrosis periductal. Es bilateral en un 10-20% de los casos. Sin tratamiento, el CDIS de bajo grado progresa a un carcinoma invasivo con una tasa del 1% anual. La mastectomía resulta curativa en más del 95% de las pacientes; la resección seguida de radioterapia se asocia a una frecuencia levemente superior de recidiva que depende del grado, el tamaño y los márgenes. Sea cual sea el tratamiento, un 1-3% de las pacientes con un CDIS morirán por cáncer de mama.

Morfología (p. 1057)

- El *comedocarcinoma* (CDIS de tipo comedoniano) se caracteriza por conductos y lobulillos dilatados por láminas de células pleomorfas de alto grado con zonas de necrosis central.
- El *CDIS no comedoniano* corresponde a una población monomorfa de células con grados nucleares variables; los patrones pueden ser cribiforme, sólido, papilar y micropapilar.
- La *enfermedad de Paget* del pezón es infrecuente (1-4% de los casos); las células malignas se extienden desde el CDIS ductal a la piel del pezón sin atravesar la membrana basal. Estas células rompen la barrera epitelial y permiten la fuga del líquido extracelular, lo que determina una erupción eritematosa con una costra descamativa.

Carcinoma lobulillar *in situ* (p. 1059)

El CLIS es una proliferación clonal de células dentro de los conductos y lobulillos, que crecen con un patrón con escasa cohesión, que se explica por la pérdida de las proteínas del complejo de adhesión de la catenina o la cadherina E. El CLIS representa un 1-6% de todos los cánceres de mama y siempre es un hallazgo incidental en biopsia porque no se asocia a calcificaciones ni a respuesta estromal visible en la mamografía; es bilateral en un 20-40% de los casos y la inmensa mayoría afectan a las mujeres premenopáusicas. Sin tratamiento, el CLIS evoluciona a un carcinoma invasivo con una tasa aproximada del 1% anual. El tratamiento puede ser mastectomía o tamoxifeno, pero actualmente es más habitual realizar un seguimiento clínico estrecho y mamografía de detección selectiva.

Morfología (p. 1059)

Las lesiones están constituidas por una población uniforme de células poco cohesivas, a menudo con mucina intracelular que da origen a células en anillo de sello. La mayoría expresan RE y *receptores de progesterona* (RP), pero no sobreexpresan HER2.

Carcinoma invasivo (infiltrante) (p. 1060)

Los carcinomas invasivos presentan distintos aspectos morfológicos; un tercio muestran rasgos característicos que con frecuencia se asocian a un comportamiento con importancia clínica (v. más adelante), mientras que los demás se agrupan como «ductales» o «sin tipo especial». Una serie de patrones específicos de expresión de genes y proteínas permite la clasificación molecular (tabla 23-3):

TABLA 23-3 Subtipos moleculares del cáncer de mama invasivo

Características definitorias	Positivo para RE, negativo para HER2	Positivo para HER2 (positivo o negativo para RE*)	Negativo para RE,[†] negativo para HER2	
Frecuencia	~40-55% (baja proliferación)	~10% (alta proliferación)	~20%	~15%
Incluidos los tipos histológicos especiales	Carcinoma lobulillar, tubular, mucinosos bien o moderadamente diferenciados	Lobulillar poco diferenciado	Algunos apocrinos	Medular, [‡] adenoideo quístico, [‡] secretor, [‡] metaplásico
Grupos típicos de pacientes	Mujeres ancianas, hombres; cánceres detectados mediante la mamografía de cribado	Portadores de la mutación <i>BRCA2</i>	Mujeres jóvenes, mujeres de raza no blanca, portadoras de la mutación <i>TP53</i> (positivos para RE)	Mujeres jóvenes, portadoras de mutación <i>BRCA1</i> , mujeres negras e hispanas
Patrón metastásico	Óseas (70%) más frecuentes que viscerales (25%) o cerebrales (< 10%)	Óseas (80%) más frecuentes que viscerales (30%) o cerebrales (10%)	Son frecuentes las óseas (70%), viscerales (45%) y cerebrales (30%)	Son frecuentes las óseas (40%), viscerales (35%) y cerebrales (25%)
Patrón de recidiva	Tardía, > 10 años, posible supervivencia a largo plazo con metástasis	Intermedio	Habitualmente a corto plazo, < 10 años, infrecuente la supervivencia con metástasis	En general corta, < 5 años, supervivencia con metástasis poco frecuente
Respuesta completa a la quimioterapia	< 10%	~10%	Positivos para RE: 15% Negativos para RE: > 30%	~30%

*Aproximadamente la mitad de los cánceres positivos para HER2 son positivos para RE y la mitad negativos. La expresión de RE y RP tiende a ser baja en este grupo.

[†]Este grupo también se denomina carcinomas «triple negativo».

[‡]Algunos tipos histológicos especiales presentan un pronóstico más favorable que este grupo en conjunto.

- Los carcinomas positivos para RE y negativos para HER2 («luminales», 50-65%) son la variante más frecuente de carcinoma invasivo de mama; se divide en dos subgrupos en función de la tasa de proliferación:
 - Baja proliferación (40-55%) que comprende la mayor parte de los cánceres de mama en pacientes ancianas y es el tipo que con más frecuencia se detecta en la mamografía. La firma de expresión génica viene dominada por los genes regulados por los RE y, en consecuencia, responden bien al tratamiento hormonal (sin que la quimioterapia adyuvante aporte beneficios sustanciales). Estas lesiones se asocian a la mínima incidencia de recidivas locales, con frecuencia se curan con la cirugía y es poco frecuente que metastaticen, a menudo tras un período de retraso prolongado (más de 6 años).
 - Los tumores con alta proliferación (10%) se suelen asociar a mutaciones en línea germinal de *BRCA2* con una carga de aberraciones cromosómicas asociadas mayor. A diferencia de los carcinomas positivos para RE de bajo grado, un 10% de estos carcinomas muestran una respuesta completa a la quimioterapia.
- Los carcinomas positivos para HER2 (aproximadamente un 20% de los cánceres) son el segundo tipo más frecuente de carcinoma invasivo de mama; estos tumores son más frecuentes en las mujeres jóvenes y de raza no blanca. La mitad de los carcinomas positivos para HER2 también expresan RE; un 50% de los cánceres que se asocian a mutaciones en línea germinal de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) son positivos para RE y HER2. Estos cánceres tienen típicamente complejas translocaciones inter-cromosómicas, alto nivel de amplificación de *HER2* y una elevada carga mutacional. Más de un tercio de estos carcinomas responden por completo a anticuerpos que bloquean la actividad de HER2 (trastuzumab). Se puede encontrar resistencias adquiridas o primarias a estos anticuerpos por la expresión de una forma truncada de HER2, que no tiene el sitio de unión del trastuzumab, pero conservan la actividad cinasa, o también por la regulación al alza de las vías distales, como la vía PI3 cinasa. Los carcinomas positivos para HER2 pueden producir metástasis en fases tempranas cuando son pequeños, a menudo viscerales y cerebrales.
- Los tumores negativos para RE y HER2 (carcinoma triple negativo «de tipo basal»; 15% de los cánceres) son el tercer subtipo más importante. Afectan típicamente a mujeres jóvenes premenopáusicas, negras y también a las que tienen mutaciones de *BRCA1*. Dada la elevada capacidad proliferativa de estas lesiones, suelen presentarse como masas nuevas que aparecen en el intervalo entre las pruebas de detección selectiva mamográfica. Comparten una serie de parecidos genéticos con los carcinomas serosos de ovario, incluida la asociación a mutaciones en línea germinal de *BRCA1*. Estos cánceres pueden producir metástasis siendo pequeños. Sin embargo, un 30% responden por completo a la quimioterapia. Son frecuentes las recidivas locales (en general en los primeros 5 años), incluso después de la mastectomía. Las metástasis a distancia indican mal pronóstico.

Morfología (p. 1062)

El aspecto mamográfico y macroscópico de los carcinomas invasivos varía en función de la reacción estromal:

- Suelen ser masas duras irregulares y radiodensas por la desmoplasia.
- Con menos frecuencia están constituidos por láminas de células tumorales con escasa reacción estromal o glándulas neoplásicas dispersas o células tumorales aisladas que infiltran el tejido fibroadiposo (difícil visualizarlos en la mamografía).
- Los carcinomas invasivos que se presentan en la mamografía como calcificaciones sin densidad asociada suelen medir menos de 1 cm de diámetro.

Los carcinomas más grandes pueden infiltrar el músculo pectoral, alcanzar la dermis y ocasionar fijación de la piel con formación de hoyuelos o retracción del pezón.

Para la gradación se emplea la *escala histológica de Nottingham*, que tiene en consideración la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis:

- Grado I (bien diferenciado): patrón tubular con núcleos pequeños, redondeados y baja actividad proliferativa.
- Grado II (moderadamente diferenciado): algo de formación de túbulos, pero con presencia de cúmulos sólidos o células aisladas invasivas con mitosis y un mayor grado de pleomorfismo nuclear.
- Grado III (poco diferenciado): infiltra como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos grandes e irregulares, muchas mitosis y áreas de necrosis tumoral.
 - *Carcinoma positivo para RE y negativo para HER2*: pueden encontrarse muchos patrones morfológicos, cuyos grados varían desde bien a poco diferenciados.
 - *Carcinoma positivo para HER2*: la mayoría son poco diferenciados y no tienen un patrón morfológico específico.
 - *Carcinoma negativo para RE y HER2*: casi todos son poco diferenciados; muchos tienen un margen compresivo con fibrosis o necrosis central.

Tipos histológicos especiales de carcinoma invasivo (p. 1064)

Existen múltiples subtipos histológicos de carcinoma invasivo con morfologías definitorias y características biológicas relativamente únicas; con frecuencia tienen aberraciones genéticas propias.

El *carcinoma lobulillar* suele debutar como una masa palpable o densidad mamográfica; sin embargo, en un 25% de los casos el tumor infiltra con escasa desmoplasia, lo que dificulta su detección. La característica histológica distintiva es la presencia de células tumorales invasivas no cohesivas (a menudo con morfología de anillo de sello), sin formación de túbulos. La mayor parte de los casos tienen una pérdida bialélica de *CDH1* (que codifica la cadherina E). Las metástasis suelen afectar al peritoneo y el retroperitoneo, las leptomeninges (meningitis carcinomatosa), el tubo digestivo, los ovarios y el útero. Las mutaciones de *CDH1* en línea germinal también incrementan el riesgo de carcinoma de células en anillo de sello gástrico.

Los *carcinomas medulares* son típicamente negativos para RE y HER2 y se presentan como masas bien delimitadas con mínima desmoplasia. A menudo muestran rasgos típicos de los carcinomas asociados a *BRCA1* (un 13% de los cánceres en portadoras de *BRCA1* son de tipo medular y un 60% tienen características medulares [v. tabla 23-3]). Aunque la mayor parte de los carcinomas medulares no presentan mutaciones en línea germinal de *BRCA1*, dos tercios tienen una hipermetilación del promotor de *BRCA1*, lo que reduce la expresión del mismo. Este subtipo se asocia a un pronóstico relativamente mejor que otros carcinomas poco diferenciados; los infiltrados de linfocitos intratumorales se asocian a una mejora de la supervivencia y mayor respuesta a la quimioterapia.

El *carcinoma inflamatorio* es un tumor que debuta como una mama edematosa eritematosa por extensa invasión y destrucción de linfáticos; el pronóstico global es malo.

Cáncer de mama en hombres (p. 1066)

El carcinoma de mama en los hombres es infrecuente (1% de todos los cánceres de mama). Los factores de riesgo y pronóstico son parecidos a los descritos en las mujeres (p. ej., familiares de primer grado, aumento de la exposición a estrógenos). El cáncer de mama masculino se asocia mucho a *BRCA2* (existen mutaciones de *BRCA2* en un 60-76% de las familias en las que un hombre tiene cáncer de mama); las mutaciones de *BRCA1* se asocian con menos frecuencia. En los hombres y las mujeres los tipos histológicos de cáncer de mama son los mismos. Dada la escasa cantidad de tejido mamario de los hombres, los carcinomas suelen infiltrar la piel y el tórax de forma más precoz y por eso debutan en estadios más avanzados. Sin embargo, si se ajusta por estadio, el pronóstico es parecido en ambos sexos.

Factores pronósticos y predictivos (p. 1066)

Los factores pronósticos incluyen la extensión del tumor (estadio tumoral) y la biología del cáncer. Existe una elevada correlación entre los cinco estadios (0 a IV) definidos por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) y la supervivencia (tabla 23-4). La biología molecular de los cánceres de mama ha mejorado la capacidad de predecir el pronóstico (fig. 23-4).

- **Carcinoma invasivo frente a carcinoma in situ:** por definición el carcinoma *in situ* no tiene potencial metastásico; por eso, el tratamiento adecuado del CDIS suele resultar curativo. Las muertes asociadas al CDIS se explican por la aparición posterior de un carcinoma invasivo o por la existencia de áreas ocultas de infiltración.
- **Metástasis a distancia:** cuando existe metástasis a distancia es poco probable la curación, aunque se pueden conseguir remisiones a largo plazo y tratamiento paliativo.
- **Metástasis ganglionares:** cuando no existen metástasis a distancia el estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante. Cuando no existe afectación ganglionar por el cáncer, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años alcanza un 70-80%; esta cifra se reduce hasta el 35-40% cuando se afectan 1-3 ganglios y al 10-15% cuando hay más de 10 ganglios afectados. La mayor parte de los cánceres de mama drenan en uno o dos «ganglios centinelas» de la axila ipsolateral, que se pueden identificar con un colorante o un trazador radiactivo. Las mujeres con ganglio centinela negativo pueden evitarse la morbilidad de la disección radical de la axila. Es

TABLA 23-4 Supervivencia según el estadio del cáncer

Estadio*	T: cáncer primario	N: ganglios linfáticos	M: metástasis a distancia	Supervivencia a los 10 años (%)
0	CDIS o CLIS	Sin metástasis	Ausentes	92
I	Carcinoma invasivo ≤ 2 cm	Sin metástasis o solo micrometástasis	Ausentes	87
II	Carcinoma invasivo > 2 cm	1-3 GL positivos	Ausentes	65
	Carcinoma invasivo > 2 cm pero ≤ 5 cm	0-3 GL positivos	Ausentes	
III	Carcinoma invasivo > 5 cm	GL negativos o positivos	Ausentes	40
	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	≥ 4 GL positivos	Ausentes	
	Carcinoma invasivo con afectación cutánea o de la pared torácica, o carcinoma inflamatorio	GL negativos o positivos	Ausentes	
IV	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	GL negativos o positivos	Presentes	5

*AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition, Chapter 32, Breast, pp. 347-369, New York, Springer, 2010. Los grupos que se recogen en la tabla se basan en las características del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares. En los pocos casos de mujeres con afectación de los ganglios linfáticos de la arteria mamaria interna o supraclaviculares se establecen criterios de estadificación adicionales. CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobulillar *in situ*; GL, ganglios linfáticos.

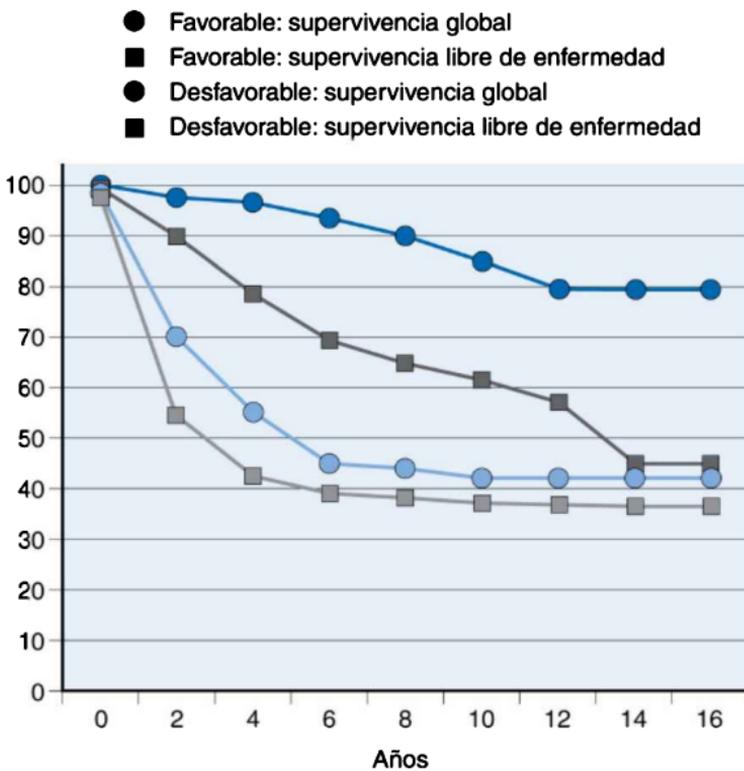


Figura 23-4 El tipo biológico del cáncer de mama predice el resultado clínico. Se muestran la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para el tipo biológico más favorable (bien diferenciado, positivo para RE, negativo para HER2 y con baja proliferación) y menos favorable (poco diferenciado, negativo para RE y/o positivo para HER2).

notable recordar que un 10-20% de las pacientes sin metástasis ganglionares acaban desarrollando metástasis a distancia, quizá por siembra hematogena o por metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna.

- **Tamaño del tumor:** el tamaño del tumor es un factor pronóstico independiente y también predice la probabilidad de metástasis. Las mujeres con carcinomas menores de 1 cm y sin afectación ganglionar tienen una supervivencia superior al 90% a los 10 años y esta cifra disminuye a un 77% en los cánceres que superan 2 cm.
- **Enfermedad localmente avanzada:** los carcinomas que infiltran la piel o el músculo esquelético suelen ser grandes y se asocian a un peor pronóstico.
- **Carcinoma inflamatorio:** la afectación de los linfáticos dérmicos indica un pronóstico muy malo y la supervivencia a los 3 años solo es del 3-10%.
- **Invasión linfovascular (ILV):** se trata de un factor de mal pronóstico en las mujeres sin metástasis ganglionares y un factor de riesgo de recidiva local.

Otros factores pronósticos relacionados con la biología del tumor incluyen:

- **Subtipo molecular** en función de la expresión de RE y HER2.
- **Tipos histológicos especiales:** en general, los carcinomas clasificados como un tipo especial (p. ej., tubular, mucinoso o medular) tienen un pronóstico mejor que los no clasificados. Sin embargo, los carcinomas metaplásicos o micropapilares indican un mal pronóstico.
- **Malignidad histológica.**
- **Tasa de proliferación:** una tasa de proliferación elevada es un factor de mal pronóstico, aunque estos tumores pueden ser más sensibles a quimioterapia. La proliferación es más importante en los cánceres positivos para RE y negativos para HER2 porque los tumores negativos para RE y/o positivos para HER2 suelen tener tasas proliferativas elevadas.
- **RE y RP:** la expresión de receptores hormonales predice la capacidad de responder al tratamiento hormonal, pero también indica falta de sensibilidad a la quimioterapia convencional. Por el contrario, los tumores que

no expresan receptores hormonales no suelen responder a las hormonas y son más sensibles a la quimioterapia.

- *HER2/neu*: la sobreexpresión indica mal pronóstico, pero predice la respuesta a trastuzumab.

Los *abordajes terapéuticos actuales* incluyen combinaciones de cirugía (mastectomía o cirugía conservadora de la mama) y radioterapia postoperatoria, asociadas a tratamiento hormonal sistémico, quimioterapia o ambos.

Tumores del estroma (p. 1068)

El estroma intralobulillar específico de la mama origina tumores mamarios bifásicos (estroma y epitelio), fibroadenomas y tumores filoides; el estroma interlobulillar origina los mismos tipos de tumores benignos y malignos que otros tipos de estroma (p. ej., lipomas y sarcomas).

Fibroadenoma (p. 1069)

Los fibroadenomas son los tumores benignos más frecuentes de la mama femenina y suelen aparecer durante los años fértiles y regresan y se calcifican tras la menopausia; no se han identificado cambios citogenéticos constantes. Los fibroadenomas pueden cursar clínicamente como masas elásticas, bien delimitadas, palpables; densidades mamográficas ovoideas, o calcificaciones mamográficas. El epitelio del fibroadenoma responde a hormonas y los tumores pueden aumentar de tamaño durante la gestación. Algunos fibroadenomas son hiperplasias policlonales del estroma lobulillar, que responden a estímulos específicos (p. ej., ciclosporina).

Tumores filoides (p. 1069)

Los tumores filoides suelen aparecer después de los 60 años y aparecen típicamente como masas palpables. El estroma suele sobrecrecer al componente epitelial y conformar hendiduras y grietas, y generar protrusiones bulbosas; el aumento de la celularidad, la actividad mitótica, el sobrecrecimiento del estroma y los márgenes invasivos diferencian estas lesiones de los fibroadenomas. La alteración citogenética más frecuente es la ganancia del cromosoma 1q. La frecuencia de cambios cromosómicos y la sobreexpresión del factor de transcripción de la homeocaja HOXB13 aumentan con el grado y en general se asocia a un comportamiento más agresivo. La mayor parte de los tumores filoides pueden curarse mediante una resección local amplia; son infrecuentes las metástasis ganglionares y a distancia.

Lesiones del estroma interlobulillar (p. 1070)

Los tumores del estroma interlobulillar están constituidos por células estromales sin un componente epitelial. Incluyen la *hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma* y las *fibromatosis* (fibroblastos y miofibroblastos), *miofibroblastomas* (miofibroblastos) y lipomas.

Tumores malignos del estroma interlobulillar (p. 1070)

Los tumores malignos del estroma interlobulillar son infrecuentes; el más habitual es el angiosarcoma, que se origina como tumor primario en mujeres jóvenes sometidas a radioterapia por un cáncer de mama. Los angiosarcomas primarios suelen ser de alto grado y se asocian a mal pronóstico.

Otros tumores malignos de la mama (p. 1070)

Pueden originarse tumores malignos (idénticos a sus equivalentes en otras localizaciones) en la piel de la mama o las estructuras anexiales. La mama puede ser origen de linfomas primarios o afectarse por linfomas sistémicos, la mayoría difusos de células B grandes. Las metástasis en la mama son infrecuentes y se originan típicamente en un carcinoma de mama contralateral; las metástasis de origen distinto de la mama suelen proceder de melanomas y cánceres de ovario.

Sistema endocrino

La transmisión de señales endocrinas se produce mediante la acción de las hormonas secretadas sobre las células diana, que se encuentran alejadas del lugar de la síntesis; las respuestas del tejido diana suelen incluir una *inhibición* mediante retroalimentación sobre la producción de la hormona original.

Los trastornos endocrinos se deben a lo siguiente:

- Producción excesiva o escasa de una hormona.
- Lesiones de tipo masa que pueden no ser funcionales o bien asociarse a un aumento anormal de las concentraciones de hormonas.

Hipófisis (p. 1074)

La hipófisis, junto con el hipotálamo, tiene un papel esencial en la regulación de la mayor parte de las otras glándulas endocrinas. Está constituida por dos componentes distintos desde un punto de vista morfológico y funcional:

- **Lóbulo anterior (adenohipófisis; 80% de la hipófisis).** Los factores hipotálamicos que llegan a la adenohipófisis mediante una circulación portal condicionan la producción hormonal por los cinco tipos fundamentales de células adenohipofisarias (fig. 24-1):
 - **Somatótropas:** hormona de crecimiento (GH).
 - **Mamosomatótropas:** GH y prolactina (PRL).
 - **Lactótropas:** (PRL).
 - **Corticótropas:** hormona adrenocorticotropa (ACTH), proopiomelanocortina (POMC) y hormona estimuladora de los melanocitos (MSH).
 - **Tirótropas:** hormona estimuladora del tiroides (TSH).
 - **Gonadótropas:** hormona estimuladora de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH).
- El **lóbulo posterior (neurohipófisis)** está constituido por células gliales modificadas (*pituiticos*) y prolongaciones axónicas que se extienden desde el hipotálamo; la oxitocina y la vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) sintetizadas en el hipotálamo se almacenan en las terminales axónicas. La oxitocina estimula la contracción de las células musculares lisas en el útero gestante y alrededor de los conductos galactóforos de la mama; la ADH participa en la regulación del agua.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hipofisarios (p. 1075)

- El **hiperpituitarismo** (aumento de la producción hormonal) se debe a adenomas de la adenohipófisis (la causa más frecuente), hiperplasia, tumores malignos, secreción hormonal por tumores no hipofisarios o trastornos hipotalámicos.
- El **hipopituitarismo** (menor producción hormonal) se puede deber a lesiones isquémicas, cirugía, radioterapia, inflamación o adenomas hipofisarios no funcionales (pero compresivos).

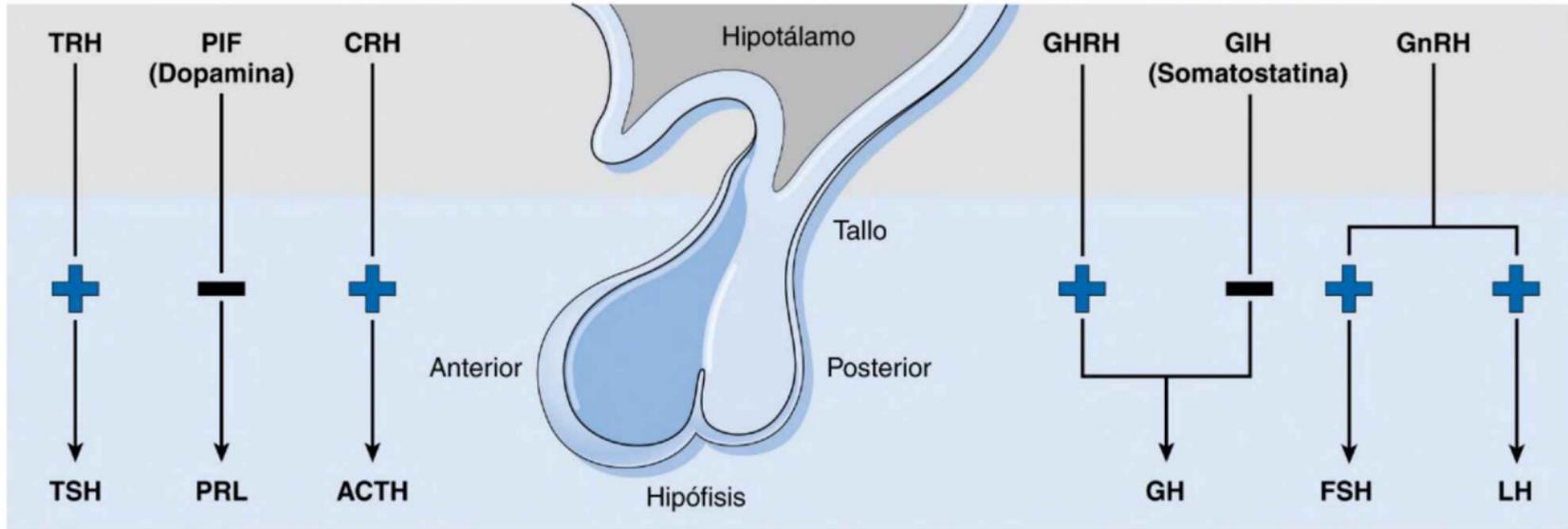


Figura 24-1 Hormonas liberadas por la hipófisis anterior. La adenohipófisis (hipófisis anterior) libera seis hormonas que están reguladas por distintos factores de liberación hipotalámicos estimulantes e inhibidores: TSH (tirotrona), PRL, ACTH (corticotropina), GH (somatotropina), FSH y LH. Los factores de liberación estimulantes son TRH, CRH, GHRH y GnRH. Los factores hipotalámicos inhibidores son PIF y GIH. *CRH*, hormona liberadora de corticotropina; *GHRH*, hormona liberadora de hormona de crecimiento; *GIH*, factor inhibidor de la hormona de crecimiento o somatostatina; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *PIF*, factor inhibidor de prolactina o dopamina.

- Los *efectos de masa locales* son la compresión del nervio óptico, la diplopía y las alteraciones del campo visual (clásicamente una *hemianopsia bitemporal*), y la hipertensión intracraneal con cefaleas, náuseas y vómitos. Los efectos de tipo masa pueden aparecer de forma gradual o abrupta; estos últimos se asocian a un aumento de tamaño de la glándula secundaria a una hemorragia aguda en un adenoma (*apoplejía hipofisaria*).
- Las *lesiones de la neurohipófisis* se manifiestan con un aumento o reducción de ADH.

Adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo (p. 1075)

Los adenomas hipofisarios funcionales suelen estar constituidos por un solo tipo celular, que produce una hormona predominante (tabla 24-1); GH y PRL es la combinación de dos hormonas más frecuente. Por el contrario, los adenomas hipofisarios pueden ser no funcionales y producir hipopituitarismo por destrucción del parénquima normal. Los *microadenomas* son < 1 cm, mientras que los *macroadenomas* son > 1 cm. Los tumores no funcionales suelen ser macroadenomas y el motivo de consulta suele ser el efecto de masa (p. ej., alteraciones del campo visual o hipertensión intracraneal). La prevalencia en la población de adenomas hipofisarios es del 14%, con una incidencia máxima a los 35-60 años: la inmensa mayoría son microadenomas clínicamente silentes.

Patogenia (p. 1076; tabla 24-2)

La mayoría de los adenomas se deben a mutaciones esporádicas; un 5% se relacionan con un defecto genético hereditario.

- Las mutaciones espontáneas de la subunidad α de la proteína G estimuladora G_s (codificada por el gen *GNAS*) se describen en el 40% de los adenomas somatotropos (y una fracción menor de adenomas corticotropos); estas mutaciones provocan una activación constitutiva de $G_s\alpha$ con generación persistente de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y proliferación incontrolada. Las mutaciones de *GNAS* no se encuentran en los adenomas tirótropos, lactótropos y gonadótropos porque su proliferación no se regula por vías dependientes de AMPc.

TABLA 24-1 Clasificación de los adenomas hipofisarios

Tipo de célula hipofisaria	Hormona	Síndrome asociado*
Corticotropa	ACTH y otros péptidos derivados de POMC	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Somatotropa	GH	Gigantismo (niños) Acromegalia (adultos)
Lactotropa	PRL	Galactorrea y amenorrea (en mujeres) Disfunción sexual, infertilidad
Mamosomatotropa	PRL, GH	Rasgos combinados del exceso de GH y PRL
Tirótropa	TSH	Hipertiroidismo
Gonadotropa	FSH, LH	Hipogonadismo, efecto de masa e hipopituitarismo

*Obsérvese que los adenomas no funcionales de cada grupo producen típicamente efecto de masa asociado a hipopituitarismo por la destrucción del parénquima normal.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; POMC, proopiomelanocortina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

Adaptado de Ezzat S, Asa L: Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors, *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 2:200-230, 2006.

TABLA 24-2 Alteraciones genéticas en los tumores hipofisarios

Gen	Función de la proteína	Mecanismo de alteración	Tumor hipofisario asociado más frecuentemente
Aumento de función			
GNAS	GNAS codifica la subunidad α de la proteína G estimulante, Gs α . Las mutaciones oncógenas de GNAS activan constitutivamente la Gs α , induciendo regulación al alza de la actividad del AMPc intracelular	Mutación activadora	Adenomas GH
<i>PRKAR1A</i> *	<i>PRKAR1A</i> codifica un regulador negativo de la proteína cinasa (PKA), un mediador anterógrado de la señalización de AMPc. La pérdida de regulación de PKA causa actividad inapropiada del AMPc	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>PRKAR1A</i> presentes en el complejo de Carney autosómico dominante	Adenomas GH y PRL
Ciclina D1	Proteína reguladora del ciclo celular; favorece la transición G1-S	Sobreexpresión	Adenomas agresivos
<i>HRAS</i>	Ras regula múltiples vías oncógenas, como proliferación, supervivencia celular y metabolismo	Mutación activadora	Carcinomas hipofisarios
Descenso de función			
<i>MEN1</i> *	<i>MEN1</i> codifica la menina, una proteína con funciones destacadas en la supresión tumoral, como la represión del factor de transcripción oncógeno JunD y la modificación de histonas	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>MEN1</i> (MEN de tipo 1)	Adenomas GH, PRL y ACTH
<i>CDKN1B</i> (p27/KIP1)*	La proteína p27 es un regulador negativo del ciclo celular	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>CDKN1B</i> (síndrome «de tipo MEN-1»)	Adenomas ACTH
Proteína de interacción con receptor aril-hidrocarburo (AIP)*	Receptor de aril-hidrocarburos y factor de transcripción activado por ligandos	Las mutaciones en la línea germinal de <i>AIP</i> causan síndrome de predisposición a adenoma hipofisario (PAP)	Adenomas GH (especialmente en pacientes de menos de 35 años)
Rb	La proteína Rb es un regulador negativo del ciclo celular (v. capítulo 7)	Metilación del promotor del gen <i>Rb</i>	Adenomas agresivos

*Alteraciones genéticas asociadas a una predisposición *familiar* a los adenomas hipofisarios.

Adaptado parcialmente de Boikos SA, Stratakis CA: Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 16:R80-R87, 2007.

- Una serie de mutaciones en línea germinal se asocian a los adenomas familiares, pero se describen de forma poco frecuente en los adenomas esporádicos:
 - Las mutaciones en *MEN1* (que afectan a la proteína supresora de tumores *menina*) son la base de la neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome MEN-1; v. más adelante).
 - *CDKN1B* codifica el regulador del punto de control del ciclo celular p27; las mutaciones dan lugar a un «síndrome parecido al de MEN-1».
 - La *subunidad reguladora 1α de la proteína cinasa A (PRKARIA)* codifica un supresor de tumor que regula la actividad de la proteína cinasa A, en la parte distal de la vía de transmisión de señales mediada por AMPc. Está mutada en el *síndrome de Carney*, trastorno autosómico dominante asociado a tumores hipofisarios y en otros órganos endocrinos.
 - *AIP* codifica la *proteína que interactúa con el receptor de aril-hidrocarburo*, un supresor de tumores; las mutaciones se asocian con frecuencia a adenomas productores de GH y acromegalia.

Morfología (p. 1077)

- **Macroscópica:** los tumores suelen ser solitarios y forman masas definidas blandas en la silla turca. Los adenomas más grandes pueden comprimir o infiltrar las estructuras adyacentes (*adenomas invasivos*).
- **Microscópica:** los adenomas suelen estar constituidos por una población de células monomorfas, uniforme, distribuidas en láminas, cordones o nidos con escasa matriz extracelular. Se puede realizar inmunohistoquímica para identificar el producto hormonal. Puede observarse atipia nuclear, necrosis y hemorragia, pero no implican malignidad; sin embargo, un subgrupo de adenomas con aumento de la actividad mitótica (> 3%) se asocian a mutaciones de *p53*, sobreexpresión de ciclina D1 o silenciamiento epigenético del gen del retinoblastoma (*Rb*), y tienen tendencia a comportarse de forma más agresiva.

Adenoma lactótrofo (p. 1078)

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionales más frecuentes (30%). Incluso los microadenomas pueden secretar suficiente PRL para ocasionar una hiperprolactinemia; además las concentraciones séricas de PRL suelen correlacionarse con el tamaño del adenoma. La hiperprolactinemia puede producir amenorrea (25% de los casos), galactorrea, pérdida de la libido e infertilidad.

La hiperprolactinemia es normal durante el embarazo. Además de por los adenomas, la hiperprolactinemia patológica se puede deber a una *hiperplasia de las células lactótropas*, que se produce por bloqueo de la inhibición normal de la secreción de PRL por la dopamina. Este proceso se puede deber a lesiones en las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas, sección del tallo hipofisario (p. ej., traumatismo craneal) o por fármacos que bloquean los receptores de dopamina; cualquier masa supraselar puede alterar las vías inhibitorias normales del hipotálamo. En consecuencia, una elevación leve de PRL (incluso en pacientes con un adenoma hipofisario) no implica necesariamente que el tumor secreta esta sustancia.

Adenomas somatotropos (p. 1079)

Los tumores secretores de GH son el segundo adenoma funcional más frecuente. La hipersecreción de GH estimula la producción hepática del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1), que produce muchas de las manifestaciones clínicas; los efectos dependen de la edad de aparición. Si los adenomas somatotropos aparecen *antes* del cierre de las epífisis, el incremento de GH produce un *gigantismo* caracterizado por un aumento generalizado del tamaño corporal con brazos y piernas desproporcionadamente largos. Si el incremento de GH se produce *después* del cierre de las epífisis, los pacientes presentan una *acromegalia* con aumento de tamaño de la cabeza, manos, pies, mandíbula, lengua y partes blandas. El exceso de GH se asocia también a disfunción gonadal, diabetes mellitus, debilidad muscular, hipertensión, artritis, insuficiencia cardíaca congestiva y aumento del riesgo de tumores malignos digestivos.

El diagnóstico se basa en la demostración de un incremento de las concentraciones de GH e IGF-1 séricas; la prueba más sensible es la falta de supresión de la producción de GH con una carga oral de glucosa. Los tumores se pueden extirpar quirúrgicamente o se puede reducir la secreción de GH con tratamiento farmacológico mediante análogos de somatostatina o antagonistas del receptor de GH. El control eficaz de las concentraciones de GH consigue una recesión gradual del sobrecrecimiento tisular y la resolución de las alteraciones metabólicas.

Adenomas corticótropos (p. 1079)

Los adenomas corticótropos son típicamente microadenomas en el momento del diagnóstico, porque la producción de ACTH provoca síntomas precoces en relación con un hipercortisolismo suprarrenal (*enfermedad de Cushing*). Además de los adenomas, una serie de trastornos distintos pueden producir incrementos de las concentraciones de cortisol (*síndrome de Cushing*, que se comenta en el epígrafe sobre patología suprarrenal). La extirpación quirúrgica de las suprarrenales condiciona una pérdida de la retroalimentación inhibitoria sobre las células corticótrofas hipofisarias y puede inducir la formación de grandes adenomas destructivos (*síndrome de Nelson*); estos pueden provocar también una hiperpigmentación por los efectos sobre los melanocitos de otros productos derivados del precursor de ACTH.

Otros adenomas de la hipófisis anterior (p. 1080)

- Los *adenomas gonadótropos* (10-15% de los adenomas hipofisarios) son más habituales en hombres y mujeres de mediana edad. Como producen hormonas de forma algo variable y los productos de secreción no determinan síntomas reconocibles, la mayor parte de los tumores solo se detectan cuando alcanzan un tamaño suficiente como para ocasionar síntomas neurológicos. La alteración de la producción de LH es la deficiencia de gonadótropas más frecuente; en los hombres la reducción consiguiente de las concentraciones de testosterona sérica se traduce en una pérdida de energía y de la libido, mientras que en las mujeres premenopáusicas la consecuencia es una amenorrea.
- Los *adenomas tirótropos* (1% de los adenomas hipofisarios) son causas poco frecuentes de hipertiroidismo.
- Entre los *adenomas hipofisarios no funcionales* (25-30% de los adenomas hipofisarios) se encuentran variantes no secretoras («silentes») de adenomas funcionales, además de adenomas verdaderamente negativos para hormonas; estos últimos son infrecuentes. Los pacientes con adenomas no funcionales suelen consultar por los efectos de la masa.
- Los *carcinomas hipofisarios* son bastante raros (< 1%); la mayoría son funcionales (secretores de PRL o ACTH con mayor frecuencia). Para poder diagnosticar un carcinoma, se deben demostrar metástasis.

Hipopituitarismo (p. 1080)

El hipopituitarismo puede deberse a enfermedades del hipotálamo, la hipófisis o ambos. Se produce hipofunción cuando se pierde un 75% del parénquima. Las manifestaciones clínicas dependen de la hormona que falta. Las causas son las siguientes:

- *Tumores y otras lesiones con efecto de masa* en la silla (adenomas, metástasis o quistes), que pueden producir lesiones por compresión en la hipófisis normal adyacente.
- *Lesión cerebral traumática y/o hemorragia subaracnoidea.*
- *Cirugía o radiación hipofisaria.* La extirpación quirúrgica de un adenoma hipofisario puede extirpar de forma inadvertida suficiente cantidad de tejido normal para producir un hipopituitarismo; la radioterapia para prevenir el crecimiento del tumor residual puede ocasionar lesiones en el tejido no adenomatoso.
- La *apoplejía hipofisaria* puede aparecer de forma dramática con cefalea muy intensa de aparición súbita, diplopía e hipopituitarismo; se trata

de una emergencia neuroquirúrgica dado que en los casos graves puede precipitar el colapso cardiovascular y la muerte súbita.

- El *síndrome de Sheehan* se debe a un infarto súbito del lóbulo anterior de la hipófisis en el contexto de una hemorragia obstétrica o en un shock. Se produce porque la hipófisis aumenta de tamaño hasta casi duplicarlo durante el embarazo, pero esto sucede sin el correspondiente aumento de la perfusión vascular. Se puede producir entonces una isquemia franca sin una pérdida sustancial de sangre o reducción de la presión de perfusión. La necrosis isquémica de la hipófisis se puede producir también en otros procesos, como la coagulación intravascular diseminada o drepanocitosis, hipertensión intracraneal, traumatismos o shock.
- Los *quistes de la hendidura de Rathke* pueden acumular un líquido proteináceo y expandirse.
- El *síndrome de la silla turca vacía* puede producirse en cualquier trastorno que destruya parcial o totalmente la hipófisis:
 - En la *silla turca vacía primaria*, los defectos en el diafragma selar permiten que la aracnoides y el líquido cefalorraquídeo se hernien hacia la silla y provoquen una compresión hipofisaria. Los pacientes que se afectan clásicamente son mujeres multigrávidas obesas. Además de hipopituitarismo, los pacientes pueden presentar alteraciones del campo visual e hiperprolactinemia secundarias a la pérdida de los trayectos inhibidores hipotalámicos.
 - En el *síndrome de la silla turca vacía secundario*, la cirugía o la radioterapia causan un espacio vacío; el hipopituitarismo se debe al tratamiento o a un infarto espontáneo.
- Los *defectos genéticos* son poco frecuentes; los mejor descritos son mutaciones en el gen homeocaja específico de la hipófisis *PIT1*, que provoca deficiencias de GH, PRL y TSH.
- Las *lesiones hipotalámicas* interfieren en la distribución de los factores liberadores de hormonas hipofisarias y también pueden reducir la secreción de ADH, con la consiguiente diabetes insípida (v. más adelante). Estas lesiones hipotalámicas incluyen *tumores*, que pueden ser benignos (p. ej., craneofaringioma) o malignos; la mayoría de estos últimos son metástasis de otros tumores, como los carcinomas de mama y pulmón.
- *Enfermedades inflamatorias e infecciones*.

Síndromes hipofisarios posteriores (p. 1081)

- La secreción inadecuada de *oxitocina* no se ha asociado a alteraciones clínicas.
- La *deficiencia de ADH (diabetes insípida)* provoca *hipernatremia* por una reabsorción ineficaz de agua en el riñón; los pacientes consultan por poliuria y polidipsia. Se puede deber a un traumatismo craneal, tumores, trastornos inflamatorios o cirugía sobre la hipófisis o el hipotálamo.
- El *síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)* determina una *hiponatremia* por una reabsorción excesiva de agua en el riñón; los pacientes consultan por edema cerebral y la consiguiente disfunción neurológica. Las causas más frecuentes son la secreción ectópica de ADH por tumores malignos (sobre todo carcinoma de células pequeñas de pulmón), enfermedades pulmonares no neoplásicas (p. ej., tuberculosis, neumonía) y lesiones del hipotálamo, la neurohipófisis o ambos.

Tumores supraselares hipotalámicos (p. 1082)

Estos tumores pueden provocar una hipofunción o hiperfunción de la adenohipófisis y/o una diabetes insípida; las lesiones más frecuentes son gliomas (v. capítulo 28) y craneofaringiomas. Los *craneofaringiomas* se originan en los restos de la bolsa de Rathke, crecen lentamente y son responsables del 1-5% de todos los tumores intracraneales. La distribución de edad es bimodal, con un pico de incidencia entre los 5 y los 15 años de edad, y el segundo en mayores de 65 años. Los niños suelen consultar por deficiencias endocrinológicas (p. ej., retraso del crecimiento, mientras que los adultos lo hacen por alteraciones visuales y cefaleas). Incluso los

tumores que infiltran localmente tienen un excelente pronóstico. Su transformación en malignos es infrecuente.

Morfología (p. 1082)

- **Macroscópica:** los tumores tienen 3-4 cm de diámetro medio y son típicamente quísticos o multiloculados.
- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por una mezcla de epitelio escamoso y estroma; se reconocen dos variantes:
 - El *craneofaringioma adamantinoso* es más frecuente en los niños. Estas lesiones se suelen calcificar. Se reconoce un retículo «esponjoso» con formación de empalizadas periféricas de epitelio y queratina laminar compacta («queratina húmeda»). Los quistes situados dentro de estos tumores contienen un líquido rico en colesterol, pardo-amarrillento denso, que se ha comparado con el «aceite de maquinaria».
 - El *craneofaringioma papilar* es más frecuente en adultos. Estas lesiones se calcifican en pocas ocasiones; están constituidas por láminas y papilas de epitelio escamoso bien diferenciado sin presencia de queratina o quistes.

Glándula tiroides (p. 1082)

- La unión de TSH a los receptores epiteliales del tiroides condiciona la activación de una proteína G_s acoplada y el aumento del AMPc intracelular.
- El AMPc elevado induce la proliferación epitelial, la síntesis de tiroglobulina y la liberación sistémica de tiroxina (T_4) (con menor cantidad de triyodotironina [T_3]).
- T_4 y T_3 circulan ligadas a una globulina transportadora de tiroxina (TBG).
- La mayor parte de la T_4 libre se desyodina a T_3 , que se une a los receptores tiroideos nucleares (RT) en las células diana con una afinidad 10 veces superior que T_4 y muestra una actividad superior.
- Los complejos RT-hormona tiroidea regulan la transcripción de los genes diana mediante la unión a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE); el resultado es un aumento global del metabolismo basal con importante incremento de la síntesis de proteínas y del catabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos.
- Los *bociógenos* reducen la síntesis de T_4/T_3 , lo que incrementa la liberación de TSH y esto a su vez determina un aumento de tamaño del tiroides hiperplásico (*bocio*).
- El propiltiouracilo bloquea la oxidación del yoduro (bloqueando así la producción de hormona tiroidea) e inhibe la desyodación de T_4 a T_3 ; las dosis altas de yoduro inhiben la proteólisis de la tiroglobulina.
- Las *células parafoliculares* (C) secretan *calcitonina*; esta bloquea la reabsorción de calcio por los osteoclastos, por lo que aumenta el depósito de calcio en el esqueleto.

Hipertiroidismo (p. 1083)

La *tirotoxicosis* es un estado hipermetabólico causado por un aumento de las concentraciones circulantes de T_3 y T_4 libres; se suele deber a una hiperreactividad tiroidea primaria (*hipertiroidismo*). Las causas son:

- Hiperplasia tiroidea (enfermedad de Graves; 85% de los casos).
- Bocio multinodular hiperfuncional.
- Adenoma tiroideo hiperfuncional.

Las causas secundarias son adenomas hipofisarios tirótrofos, el exceso de hormona tiroidea exógena (p. ej., como tratamiento del hipotiroidismo) y los procesos inflamatorios tiroideos.

Evolución clínica (p. 1083)

Los síntomas y signos del hipertiroidismo se relacionan con el estado hipermetabólico que se genera y con la hiperactividad del sistema nervioso simpático:

- **Cardíaco:** el aumento de la contractilidad cardíaca y el incremento de las necesidades periféricas de oxígeno pueden producir cardiomegalia, taquicardia, palpitaciones y arritmias (sobre todo fibrilación auricular); puede llegarse a una insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en pacientes con una cardiopatía de base.
- **Ocular:** mirada fija y amplia con retraso de los párpados en relación con la hiperestimulación simpática del músculo elevador del párpado superior; los pacientes con enfermedad de Graves pueden tener también una oftalmopatía por depósito (v. más adelante).
- **Neuromuscular:** la hiperactividad del sistema nervioso simpático (con aumento del tono β -adrenérgico) provoca temblor, hiperactividad, labilidad emocional, ansiedad, incapacidad de concentrarse e insomnio. También se produce con frecuencia debilidad de los músculos proximales y reducción de la masa muscular.
- **Cutáneo:** el aumento del flujo y la vasodilatación periférica hacen que la piel esté húmeda, caliente y enrojecida; en la enfermedad de Graves puede aparecer también una dermatopatía infiltrante.
- **Digestivo:** la hipermotilidad, la malabsorción y la diarrea se deben a la hiperestimulación simpática.
- **Esquelético:** el aumento de la resorción ósea ocasiona osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas.
- **Crisis tiroidea:** se define así un hipertiroidismo grave de aparición abrupta; suele afectar a pacientes con enfermedad de Graves en relación con un aumento agudo de las catecolaminas circulantes (p. ej., secundario a una lesión, cirugía, infección u otro estrés exógeno) y se trata de una emergencia médica por el riesgo de arritmia mortal.
- La tirotoxicosis en los ancianos puede quedar atenuada por las distintas comorbilidades, produciendo el denominado *hipertiroidismo apático*; el diagnóstico se establece durante una valoración de laboratorio de un adelgazamiento o deterioro cardiovascular de causa poco clara.

Las concentraciones séricas de TSH son la prueba de diagnóstico selectivo más útil para el hipertiroidismo; TSH está disminuido incluso en los estadios más precoces y se suele asociar a un aumento de la concentración de T_4 libre sérica. Los tratamientos consisten en el bloqueo β para reducir el tono adrenérgico, el propiltiouracilo o agentes parecidos para bloquear la síntesis hormonal y la conversión periférica de T_4 a T_3 , y yodo para bloquear la proteólisis de tiroglobulina; el yodo radiactivo puede producir la ablación del epitelio tiroideo en un período de 6-18 semanas.

Hipotiroidismo (p. 1085)

El hipotiroidismo se produce por cualquier trastorno estructural o funcional, que interfiera en la producción adecuada de hormona tiroidea o, con menos frecuencia, con la capacidad de responder a la misma de los órganos terminales (tabla 24-3); aparece un hipotiroidismo franco en 0,3% de la población y la enfermedad subclínica en más del 4%. El hipotiroidismo del adulto se asocia a un retraso insidioso de la actividad física y mental, acompañado de fatiga, intolerancia al frío y apatía; la reducción de la actividad simpática determina una disminución de la sudoración y estreñimiento. El hipotiroidismo durante el período neonatal condiciona graves trastornos del desarrollo (*cretinismo*; v. más adelante). Los niños mayores con hipotiroidismo muestran signos y síntomas intermedios entre los cretinos y los adultos hipotiroideos.

- El *hipotiroidismo primario* (inmensa mayoría de los casos) se puede asociar a aumento de tamaño del tiroides (bocio).
 - En las regiones del mundo con suficiente cantidad de yodo, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la *tiroiditis autoinmunitaria* (con mayor frecuencia la *tiroiditis de Hashimoto*); los pacientes muestran típicamente autoanticuerpos antimicrosómicos, antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina circulantes. Pueden aparecer de forma aislada o como parte del *síndrome poliendocrino autoinmunitario* (SPA; v. comentario en «Glándulas suprarrenales»).

TABLA 24-3 Causas de hipotiroidismo

Primario

Defectos congénitos en el desarrollo tiroideo (*PAX8*, *FOXE1*, mutaciones en el receptor de TSH) (infrecuente)
 Síndrome de resistencia a hormona tiroidea (mutaciones *THRB*) (infrecuente)
 Postablación
 Cirugía, terapia con radioyodo o radiación externa
 Hipotiroidismo autoinmunitario
 Tiroiditis de Hashimoto*
 Deficiencia de yodo*
 Fármacos (litio, yoduros, ácido *p*-aminosalicílico)*
 Defecto biosintético congénito (bocio dishormonógeno)* (poco frecuente)

Secundario (central)

Insuficiencia hipofisaria (infrecuente)
 Insuficiencia hipotalámica (infrecuente)

*Asociado a un aumento de tamaño del tiroides (=hipotiroidismo bociógeno). La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablación representan la mayoría de los casos de hipotiroidismo en países industrializados.

FOXE1, secuencia tenedor E1; *PAX8*, secuencia 8 pareada; *THRB*, receptor β de hormona tiroidea.

- Otras causas de hipotiroidismo primario son el bocio endémico asociado a la deficiencia de yodo en la dieta y el consumo de bociógenos.
- Las causas genéticas incluyen mutaciones en los genes que afectan al desarrollo tiroideo (p. ej., *PAX8*) o mutaciones inactivadoras del receptor de TSH.
- Cirugía o radiación sobre la glándula tiroidea o trastornos infiltrantes.
- El *hipotiroidismo secundario* se debe a una deficiencia de TSH (o, en menos ocasiones, a una deficiencia de la hormona liberadora de tirotrópina [TRH]).

El aumento de la concentración de TSH es la prueba de detección selectiva más sensible para el hipotiroidismo primario debido a la pérdida de la inhibición por retroalimentación de la producción de TRH y TSH; las concentraciones de T_4 están reducidas en cualquier proceso que cursa con hipotiroidismo. Las manifestaciones clínicas son el *cretinismo*, cuando la deficiencia de hormona tiroidea se produce *intraútero* y durante la primera infancia, y *mixedema* en niños mayores y adultos.

Cretinismo (p. 1085)

El cretinismo se asocia a una deficiencia de yodo en la dieta y al bocio (forma endémica), y a déficits menos frecuentes en la síntesis hormonal (forma esporádica). Hay alteraciones del desarrollo del esqueleto y del sistema nervioso central (SNC), con retraso mental, talla baja, hernia umbilical y características faciales toscas, como ojos muy separados y una lengua grande y protruyente. Las hormonas tiroideas maternas atraviesan la placenta y son fundamentales para el desarrollo del encéfalo fetal normal durante el período previo al desarrollo del tiroides fetal. Así, la gravedad del retraso mental depende del momento de la deficiencia *intrauterina*; la deficiencia de hormonas tiroideas maternas en fases más avanzadas del embarazo puede permitir un desarrollo normal del cerebro.

Mixedema (p. 1086)

El término *mixedema* se aplica a los casos de hipotiroidismo que aparecen en la adolescencia o la edad adulta. Además de retrasar la actividad física y mental, los hallazgos incluyen edema periorbitario, aspecto tosco de la piel y los rasgos faciales, cardiomegalia con insuficiencia congestiva y perfil lipídico que fomenta la aterogenia; los pacientes pueden sufrir también derrame pericárdico, pérdida del cabello y acumulación de sustancia fundamental rica en mucopolisacáridos en la dermis (*mixedema*) y otros tejidos.

Tiroiditis (p. 1086)

Las manifestaciones de la inflamación del tiroides (*tiroiditis*) van desde un dolor intenso (p. ej., tiroiditis infecciosa) hasta una disfunción tiroidea con escasa inflamación (tiroiditis linfocítica subaguda).

Tiroiditis de Hashimoto (p. 1086)

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria que condiciona destrucción del parénquima e insuficiencia tiroidea progresiva. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo en los lugares con suficientes concentraciones de yodo; es una causa importante de bocio no endémico en los niños. Es más prevalente entre los 45 y los 65 años, con un predominio en mujeres que varía entre 10:1 y 20:1. Se encuentra un 40% de concordancia en gemelos monocigóticos; la mitad de los hermanos asintomáticos de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan anticuerpos antitiroideos circulantes.

Patogenia (p. 1086)

La tiroiditis de Hashimoto se produce de forma secundaria a la pérdida de autotolerancia frente a los antígenos tiroideos; se ignoran los acontecimientos que la desencadenan, pero esta enfermedad guarda relación con polimorfismos genéticos en las proteínas que regulan de forma negativa las respuestas de los linfocitos T (antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos [CTLA-4] y proteína tirosina fosfatasa 22 [PTPN22]), lo que puede determinar alteraciones en los linfocitos T reguladores. Las lesiones autoinmunitarias vienen mediadas por anticuerpos circulantes frente a la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea, los linfocitos T citotóxicos CD8+ y/o la activación por citocinas de T_H1 de los macrófagos. Las lesiones se acompañan de una pérdida progresiva del epitelio tiroideo, infiltrados mononucleares y fibrosis.

Morfología (p. 1086)

- *Macroscópica*: el tiroides muestra un aumento de tamaño difuso con parénquima pálido y cápsula intacta.
- *Microscópica*: las lesiones muestran un infiltrado exuberante de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con ocasionales centros germinales; se reconocen folículos atróficos con citoplasma eosinófilo granular en las células foliculares residuales (*células de Hürthle*, una respuesta metaplásica). La fibrosis puede ser abundante.

Evolución clínica (p. 1087)

La tiroiditis de Hashimoto se presenta como un aumento de tiroides indoloro, que se suele asociar a cierto grado de hipotiroidismo. El hipertiroidismo (*hashitoxicosis*) puede aparecer en las fases precoces, pero es transitorio. Los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., diabetes de tipo 1, suprarrenalitis autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren). Existe un pequeño riesgo de aparición de un linfoma no hodgkiniano de tipo B.

Tiroiditis linfocítica subaguda (indolora) (p. 1087)

Se trata de una causa poco frecuente de hipertiroidismo, que afecta principalmente a mujeres de mediana edad; se describe un proceso parecido hasta en el 5% de las mujeres durante el posparto. En ambas entidades se describen anticuerpos antitiroideos y posiblemente se correspondan con variantes de la tiroiditis de Hashimoto.

Morfología (p. 1088)

El tiroides parece macroscópicamente normal. El estudio histológico muestra infiltrados linfocíticos con centros germinales y rotura de los folículos, pero sin fibrosis ni metaplasia de células de Hürthle.

Evolución clínica (p. 1088)

Los pacientes consultan por bocio indoloro y/o hipertiroidismo; un tercio de los pacientes evolucionan a un hipotiroidismo franco.

Tiroiditis granulomatosa (p. 1088)

Llamada también *tiroiditis de De Quervain*, este proceso es mucho menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto. Suele afectar a mujeres (4:1) de entre 40 y 50 años.

Patogenia (p. 1088)

La tiroiditis subaguda se explica por una infección vírica o proceso inflamatorio posvívico, que determina una lesión del epitelio folicular mediada por los linfocitos T citotóxicos. Dado que la respuesta inmunitaria se inicia por el virus, es autolimitada.

Morfología (p. 1088)

- **Macroscópica:** se observa un aumento variable de tamaño de la glándula, simétrico o irregular.
- **Microscópica:** entre las lesiones precoces se observa la rotura del folículo tiroideo con infiltrado de neutrófilos. Posteriormente aparecen infiltrados linfocíticos, de macrófagos y células plasmáticas alrededor de los folículos tiroideos lesionados con fibrosis y ocasionales células gigantes multinucleadas.

Evolución clínica (p. 1088)

La tiroiditis granulomatosa es la causa más frecuente de dolor tiroideo. Cualquier hipertiroidismo es transitorio y mejora en 2-6 semanas; la función tiroidea normal se suele recuperar en 6-8 semanas.

La *tiroiditis de Riedel* es un proceso fibrosante poco frecuente de etiología desconocida asociada a la sustitución del parénquima tiroideo por un tejido fibroso denso, que penetra la cápsula y se extiende hacia las estructuras cervicales contiguas. Puede encontrarse fibrosis en otras localizaciones (p. ej., retroperitoneo) y posiblemente la tiroiditis de Riedel sea una manifestación de la enfermedad autoinmunitaria sistémica relacionada con inmunoglobulina IgG4 (v. capítulo 6).

Enfermedad de Graves (p. 1089)

Se trata de la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno; la tríada clínica incluye:

- Hipertiroidismo debido a un aumento de tamaño difuso hiperfuncional del tiroides.
- Oftalmopatía infiltrante con el consiguiente exoftalmos.
- En una minoría de los pacientes existe una dermatopatía infiltrante localizada.

Las mujeres se afectan 10 veces más que los hombres; la incidencia máxima se produce entre los 20 y los 40 años, y la enfermedad afecta hasta el 2% de las mujeres norteamericanas. Existe una tasa de concordancia entre gemelos idénticos del 30-40% y la susceptibilidad genética se relaciona con polimorfismos de CTLA-4 y PTPN22; los pacientes muestran riesgo de desarrollar otros trastornos autoinmunitarios.

Patogenia (p. 1089)

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario causado principalmente por autoanticuerpos antirreceptor de TSH (TSHR). La *inmunoglobulina estimuladora del tiroides* se liga a TSHR e imita la acción de TSH, provocando la liberación de T_3 y T_4 ; es relativamente específica de la enfermedad de Graves y ocurre en el 90% de los casos. Algunos pacientes tienen *anticuerpos bloqueantes* de TSHR que pueden causar hipotiroidismo.

La autoinmunidad contribuye también a la característica *oftalmopatía infiltrante*, con exoftalmos (protrusión del ojo); los fibroblastos preadipocíticos orbitarios expresan TSHR, por lo que se convierten en otra diana para el ataque autoinmunitario. Los tejidos conjuntivos retroorbitarios y los músculos extraoculares se expanden por lo siguiente:

- Marcada infiltración por células mononucleares, principalmente linfocitos T.
- Edema inflamatorio con tumefacción de los músculos extraoculares.
- Acumulación de los componentes de la matriz extracelular, como ácido hialurónico y sulfato de condroitina.
- Aumento del número de adipocitos.

Morfología (p. 1089)

- *Macroscópica*: el tiroides está aumentado de tamaño de forma simétrica con una cápsula intacta y parénquima blando.
- *Microscópica*: las lesiones muestran una hiperplasia epitelial folicular difusa, que se traduce en un apilamiento en forma de pliegues papilares irregulares. El coloide está bastante reducido. En el parénquima interfolicular se encuentra un tejido linfoide hiperplásico con aumento del número de vasos.

Entre los cambios del tejido extratiroideo se observa una hiperplasia linfoide generalizada. La oftalmopatía y la dermopatía (más frecuente en las pantorrillas; llamado *mixedema pretibial*) se caracterizan por infiltración linfocítica y acumulación de glucosaminoglucanos hidrófilos.

Evolución clínica (p. 1089)

Existe un aumento de las concentraciones de T₄ y T₃ y la de TSH se reduce. Las manifestaciones clínicas se deben a la tirotoxicosis, la hiperplasia tiroidea difusa, la oftalmopatía y la dermopatía. La oftalmopatía puede ser autolimitada o progresar a una proptosis grave a pesar del control del hipertiroidismo. Los pacientes se tratan con bloqueo β y medidas para reducir la síntesis de hormonas tiroideas (p. ej., propiltiouracilo).

Bocio difuso y multinodular (p. 1090)

El incremento de tamaño del tiroides (*bocio*) es la manifestación más frecuente de la enfermedad tiroidea; indica una alteración de la síntesis de hormona tiroidea con la consiguiente producción de TSH e hiperplasia folicular para recuperar el estado eutiroideo. Si la hiperplasia compensadora no consigue compensar esta alteración de la síntesis hormonal, se producirá un *hipotiroidismo con bocio*.

Bocio no tóxico difuso (simple) (p. 1090)

En esta forma se produce una afectación difusa de toda la glándula sin nódulos; los folículos aumentados de tamaño están llenos de coloide, motivo por el cual se emplea como término alternativo el nombre *bocio coloideo*.

- Los *bocios endémicos* se producen en regiones geográficas con bajos niveles de yodo (p. ej., Alpes, Andes e Himalaya). Cuando se administran suplementos de yodo en la dieta, la frecuencia y la gravedad de este proceso se reducen de forma significativa; a pesar de todo, el consumo de dietas con abundantes sustancias bociógenas (p. ej., verduras crucíferas como la mandioca y la col) puede precipitar también un bocio simple.
- Los *bocios esporádicos* son menos frecuentes; muestran un predominio sorprendente en mujeres jóvenes. Las causas son ingesta de sustancias bociógenas o defectos hereditarios en la síntesis de hormonas tiroideas.

Morfología (p. 1091)

Se reconocen dos estadios en la evolución del bocio difuso:

- Estado hiperplásico:
 - *Macroscópica*: la glándula tiroides muestra un aumento de tamaño difuso y simétrico.
 - *Microscópica*: se reconoce hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular; algunos folículos están distendidos, mientras que otros son pequeños.

- *Estadio involutivo coloide* (cuando se cubren las necesidades de hormonas tiroideas):
 - *Macroscópica*: la superficie de corte es brillante, parda y translúcida.
 - *Microscópica*: se reconoce una involución variable del epitelio folicular que da lugar a una glándula aumentada de tamaño y con abundante coloide.

Evolución clínica (p. 1091)

Clínicamente, la mayoría de los pacientes con bocio simple son eutiroideos; por tanto, las manifestaciones clínicas se relacionan fundamentalmente con el efecto de masa. Las concentraciones de TSH están incrementadas.

Bocio multinodular (p. 1091)

Los episodios repetidos de estimulación e involución en un bocio difuso determinan los *bocios multinodulares* con aumento de tamaño irregular, que puede llegar a ser extremo. Los bocios multinodulares se producen por variaciones en las respuestas de las células foliculares a la estimulación hormonal; las mutaciones adquiridas en la vía de transmisión de señales de TSH (que condicionan su activación constitutiva) pueden determinar al final también la formación de nódulos con un crecimiento autónomo.

Morfología (p. 1092)

- *Macroscópica*: los bocios multinodulares son glándulas multilobuladas, con un aumento de tamaño asimétrico, que puede llegar a ser masivo (> 2.000 g). La expansión irregular puede provocar una compresión lateral sobre la tráquea y el esófago o puede aparecer como una masa solitaria. En la superficie de corte se reconoce una cantidad variable de coloide gelatinoso pardo, hemorragia focal, fibrosis, calcificación y cambio quístico.
- *Microscópica*: se encuentra un grado variable de acumulación de coloide, epitelio aplanado inactivo mezclado con hiperplasia del epitelio folicular y zonas interpuestas de cicatrización y hemorragia.

Evolución clínica (p. 1092)

- La clínica viene dominada por el efecto de masa (en ocasiones complicado por la expansión aguda secundaria a una hemorragia); se puede producir una deformidad estética, compresión esofágica con disfagia, compresión traqueal y obstrucción de la vena cava superior.
- La mayoría de los pacientes son eutiroideos o muestran un hipertiroidismo subclínico (que se traduce en una reducción de TSH). Sin embargo, en el 10% de los pacientes se puede desarrollar un nódulo hiperfuncional y provocar hipertiroidismo (bocio multinodular tóxico o *síndrome de Plummer*); este cuadro no se asocia a una oftalmopatía y dermatopatía infiltrante como en la enfermedad de Graves.

Neoplasias del tiroides (p. 1092)

Se encuentran nódulos tiroideos solitarios en el 1 al 10% de la población de EE. UU. (con proporciones significativamente superiores en las regiones endémicas bociógenas); la relación mujer:hombre es de 4:1 y la incidencia aumenta a lo largo de la vida. Aunque menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios son malignos, esto representa 15.000 casos nuevos de carcinoma de tiroides cada año en EE. UU.; la mayor parte son indolentes y la supervivencia a los 20 años es 90%. El riesgo de malignidad aumenta con:

- Nódulos solitarios más que nódulos múltiples.
- Nódulos en personas jóvenes (< 40 años).
- Nódulos en hombres más que en mujeres.
- Antecedentes de radioterapia en cabeza y cuello.
- Nódulos que no captan el yodo radiactivo en los estudios radiológicos (*nódulos fríos*).

Adenomas (p. 1093)

Los adenomas tiroideos son masas solitarias definidas derivadas del epitelio folicular (*adenomas foliculares*). La mayoría no son funcionales y es raro que sean precursores de un tumor maligno.

Patogenia (p. 1093)

Las mutaciones somáticas con ganancia de función de los componentes de la vía de transmisión de señales del receptor de TSH (habitualmente TSHR o GNAS) determinan una proliferación autónoma y son la base de aproximadamente el 50% de los adenomas tóxicos; estos cambios son poco frecuentes en los tumores malignos de tiroides. Se describen mutaciones de *RAS* o la subunidad fosfatidilinositol 3 cinasa (*PIK3CA*) en el 20% de los adenomas no funcionales (estas mutaciones también son frecuentes en los carcinomas foliculares).

Morfología (p. 1093)

- **Macroscópica:** la mayor parte de los adenomas son lesiones solitarias, bien delimitadas y encapsuladas, blanquecino-grisáceas a pardo-rojizas (según la celularidad y el contenido en coloide), que en ocasiones presentan fibrosis, hemorragia o calcificación.
- **Microscópica:** las células que constituyen esta lesión forman folículos de aspecto uniforme que contienen coloide; el epitelio muestra escasa variabilidad nuclear o actividad mitótica y el patrón de crecimiento folicular suele ser distinto al existente en el tiroides no neoplásico adyacente. Los *adenomas de células de Hürthle (oxifilo)*, que muestran células granulares eosinófilas, se comportan como los adenomas convencionales. Los adenomas foliculares se distinguen por su cápsula intacta y bien formada; los carcinomas foliculares presentan invasión capsular y/o vascular.

Características clínicas (p. 1093)

La mayor parte de las lesiones debutan como masas indoloras dominantes. Los adenomas no funcionales captan menos yodo radiactivo que el tiroides normal adyacente («nódulo frío»), aunque < 10% de los nódulos fríos acaban siendo malignos. Como la integridad capsular es un rasgo distintivo fundamental, el diagnóstico definitivo solo se puede establecer tras un estudio histológico detenido de la pieza de resección.

Carcinomas (p. 1094)

El carcinoma de tiroides representa el 1,5% de todos los tumores malignos en EE. UU. La mayor parte afectan a adultos, con un ligero predominio en mujeres; la inmensa mayoría corresponden a lesiones bien diferenciadas originadas en el epitelio folicular tiroideo.

- Carcinoma papilar (> 85%).
- Carcinoma folicular (5-15%).
- Carcinomas anaplásicos (indiferenciados) (< 5%).
- Carcinoma medular (5%; no derivado del epitelio folicular).

Patogenia (p. 1094)

- **Factores genéticos:** los tumores malignos derivados del epitelio tiroideo se asocian a mutaciones con ganancia de función de las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y PI3 cinasa/AKT; estas alteraciones determinan una activación constitutiva de las células sin necesidad de unión del ligando TSH (fig. 24-2).
- Los *carcinomas papilares:* se asocian a mutaciones de la vía de la MAP cinasas:
 - Los reordenamientos de los receptores de las tirosina cinasas *RET* o *NTRK1* colocan el dominio cinasa de estos receptores bajo el control transcripcional de los genes que están activos de forma constitutiva en el epitelio tiroideo. *RET* tiene más de 15 posibles compañeros de fusión; existen proteínas de fusión nuevas *RET/carcinoma papilar* de tiroides (*RET/PTC*) en el 20 al 40% de los carcinomas tiroideos

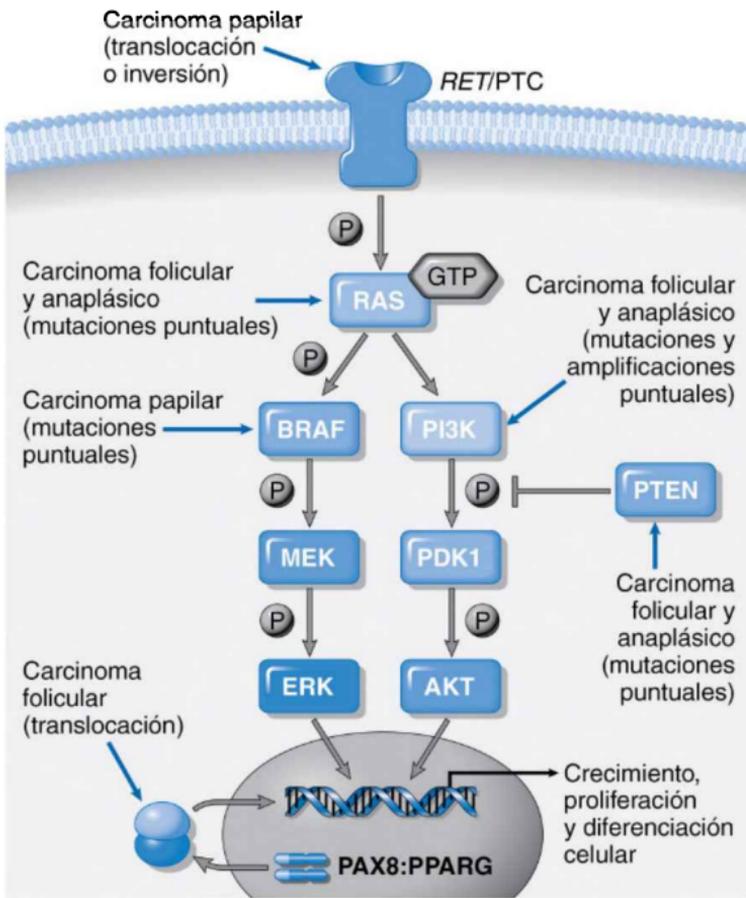


Figura 24-2 Alteraciones genéticas en las neoplasias malignas foliculares de la glándula tiroides.

papilares, mientras que se producen proteínas de fusión parecidas con *NTRK1* en el 5 al 10%. La expresión constitutiva de estas proteínas determina la activación mantenida de la MAP cinasa.

- Las mutaciones con ganancia de función de *BRAF* se describen en el 30 al 50% de los carcinomas papilares de tiroides y también condicionan la activación constitutiva de las MAP cinasas.
- Los *carcinomas foliculares* se asocian a:
 - Las mutaciones con ganancia de función de *RAS* o *PIK3CA*, amplificación de *PIK3CA* o mutaciones con pérdida de función del gen supresor de tumores *PTEN* (*PTEN* regula de forma negativa la vía) determinan la activación constitutiva de la vía *PI3* cinasa/*AKT* y se asocian hasta al 50% de los carcinomas foliculares.
 - La translocación $t(2;3)(q13;p25)$ fusiona *PAX8* (un gen homeocaja del tiroides) con el gen del receptor activado por proliferador del peroxisoma (*PPARG*), que codifica un receptor hormonal nuclear implicado en la diferenciación celular. Esta alteración se describe hasta en el 30-50% de los carcinomas foliculares.
- Los *carcinomas anaplásicos (indiferenciados)* muestran mutaciones en *RAS* o *PIK3CA*, además de mutaciones en *p53* o β -catenina, que pueden contribuir a su conducta agresiva.
- Los *carcinomas medulares de tiroides* se originan en las células para-foliculares C del tiroides. Existen variantes familiares en la MEN de tipo 2 (v. más adelante), que se asocian a mutaciones activadoras en la línea germinal del protooncogén *RET*; se describen mutaciones parecidas en *RET* en la mitad de los carcinomas medulares esporádicos.
- **Factores ambientales:** el principal factor de riesgo es la *exposición a radiación ionizante*, sobre todo durante las dos primeras décadas de

la vida. La *deficiencia de yodo* se asocia a una mayor frecuencia de carcinomas foliculares.

Carcinoma papilar (p. 1095)

El carcinoma papilar aparece sobre todo entre los 25 y los 50 años; representan la inmensa mayoría de los carcinomas de tiroides en pacientes con antecedentes de radiación.

Morfología (p. 1095)

- **Macroscópica:** los tumores son lesiones solitarias o multifocales; pueden ser delimitados o infiltrar el parénquima adyacente. Son frecuentes las calcificaciones, la fibrosis y los cambios quísticos. Los carcinomas papilares de tiroides convencionales < 1 cm y limitados al tiroides se denominan *microcarcinomas papilares*; estos suelen ser hallazgos incidentales en una pieza de resección quirúrgica.
- **Microscópica:** se describen más de una docena de variantes histológicas, a menudo asociadas a mutaciones particulares; las lesiones pueden ser desde papilares (con ejes fibrovasculares densos) a foliculares (*variante folicular* de carcinoma papilar) o esclerosantes y el comportamiento clínico puede ser ligeramente distinto. Se reconoce de forma variable presencia de *cuerpos de psamoma* (calcificaciones concéntricas) y focos de invasión linfática. El diagnóstico definitivo se basa en los rasgos nucleares, incluso en ausencia de arquitectura papilar:
 - Núcleos hipocromáticos vacíos («ojos de Anita la huerfanita») y hendiduras nucleares.
 - Inclusiones intranucleares eosinófilas (invaginaciones del citoplasma).

Evolución clínica (p. 1097). La mayor parte de los carcinomas papilares debutan como nódulos tiroideos aislados asintomáticos y «fríos», aunque la primera manifestación pueden ser las metástasis en ganglios cervicales. Las lesiones tiroideas se desplazan libremente durante la deglución y, macroscópicamente, no se pueden distinguir de los nódulos benignos; la presencia de ronquera, disfagia, tos o disnea sugiere una enfermedad avanzada. La supervivencia a los 10 años supera el 95%; los factores desfavorables son la edad > 40 años, la extensión extratiroidea y las metástasis a distancia.

Carcinoma folicular (p. 1097)

El carcinoma folicular es tres veces más frecuente en mujeres, con una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años; existe una prevalencia mayor en áreas con deficiencia de yodo en la dieta.

Morfología (p. 1097)

- **Macroscópica:** los tumores son nódulos solitarios, que pueden estar bien delimitados o ser infiltrantes. Para distinguir un carcinoma folicular mínimamente invasivo de un adenoma folicular es preciso muestrear ampliamente la superficie de contacto entre el tiroides y el tumor.
- **Microscópica:** no aparecen los rasgos nucleares del carcinoma papilar. La mayor parte de los tumores adoptan un patrón microfolicular, con folículos relativamente uniformes llenos de coloide, que recuerdan al tiroides normal. Otros patrones son la arquitectura trabecular o en lámina y en algunas variantes se encuentra un gran número de células de Hürthle.

Evolución clínica (p. 1098). La mayoría debutan como nódulos indoloros, de crecimiento lento y «fríos». La invasión linfática es poco frecuente, aunque las metástasis hematógenas a huesos, pulmones e hígado sí lo son. El pronóstico depende del estadio y la extensión de la invasión: los carcinomas foliculares mínimamente invasivos se asocian a supervivencias > 90% a los 10 años, mientras que el carcinoma invasivo con metástasis tiene una mortalidad del 50% a los 10 años. El tratamiento incluye resección, yodo radiactivo para la ablación de las lesiones metastásicas y administración

de hormona tiroidea para reducir la TSH que pudiera estimular el epitelio maligno.

Carcinoma anaplásico (indiferenciado) (p. 1098)

El carcinoma anaplásico (indiferenciado) es una variante agresiva (las tasas de mortalidad se aproximan al 100%) que afecta sobre todo a pacientes > 65 años y se asocia a un carcinoma de tiroides bien diferenciado previo o simultáneo.

Morfología (p. 1098). *Microscópica*: estas neoplasias están constituidas por células muy anaplásicas, con presencia de células gigantes grandes y pleomorfas y células fusiformes de aspecto sarcomatoso.

Evolución clínica (p. 1098). Los tumores suelen debutar como grandes masas de crecimiento rápido y, cuando se diagnostican, ya suelen haber invadido las estructuras cervicales o provocando metástasis en el pulmón. La muerte suele ser secundaria a un crecimiento agresivo local.

Carcinoma medular (p. 1098)

El carcinoma medular es una neoplasia neuroendocrina derivada de las células parafoliculares; estas secretan *calcitonina* (y también pueden producir serotonina, ACTH y péptido intestinal vasoactivo [VIP]). La mayoría de los casos (70%) son esporádicos, mientras que los demás aparecen con síndromes MEN-2 o carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* están implicadas tanto en la forma esporádica como en los casos familiares.

Morfología (p. 1099)

- *Macroscópica*: los tumores esporádicos suelen ser solitarios; la bilateridad y multicentricidad es típica de los casos familiares. Los tumores son firmes, pardo-grisáceos e infiltrantes, con ocasionales focos de hemorragia y necrosis.
- *Microscópica*: las células son poligonales a fusiformes y se disponen en nidos, trabéculas y ocasionales folículos. Es frecuente encontrar *depósitos de amiloide* en el estroma (derivados de la calcitonina alterada). En los casos familiares se encuentra una hiperplasia multifocal de las células C, que falta típicamente en los casos esporádicos.

Evolución clínica (p. 1099)

- Los casos esporádicos suelen debutar como una masa tiroidea, asociada en ocasiones a disfagia o ronquera. Las manifestaciones iniciales pueden ser paraneoplásicas en relación con la secreción hormonal (diarrea por VIP o síndrome de Cushing por ACTH); la hipocalcemia es rara a pesar del aumento de las concentraciones de calcitonina. La secreción de antígeno carcinoembrionario es un biomarcador útil para valorar la carga tumoral y seguir la eficacia terapéutica.
- Los casos familiares pueden aparecer como neoplasias tiroideas o extra-tiroideas o en la detección selectiva de los familiares asintomáticos de pacientes afectados.
- Los carcinomas medulares que aparecen en el contexto de MEN-2B son más agresivos y producen metástasis con más frecuencia que los tumores esporádicos o los síndromes familiares de otro tipo.

Malformaciones congénitas (p. 1100)

Los *quistes del conducto tirogloso* son restos del desarrollo derivados de la migración tiroidea desde el agujero ciego lingual. Pueden aparecer a cualquier edad, principalmente como masas en la línea media anterior a la tráquea. Los quistes situados en la parte alta del cuello se revisten de epitelio escamoso estratificado, mientras que los más inferiores se revisten de epitelio acinar tiroideo. Es frecuente encontrar infiltrados linfocíticos llamativos. Las sobreinfecciones pueden ocasionar abscesos cavitados; en raras ocasiones son origen de un carcinoma.

Glándulas paratiroides (p. 1100)

La actividad de las paratiroides viene controlada por la concentración de calcio circulante libre (ionizado); el aumento del calcio inhibe la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), mientras que la hipocalcemia estimula la producción de PTH. La PTH aumenta las concentraciones de calcio mediante:

- Regulación de la diferenciación de los osteoclastos (y de la resorción ósea) al aumentar la expresión en los osteoblastos del receptor activador para el ligando del NF- κ B (RANKL), que se liga a RANK en los precursores de los osteoclastos.
- Aumento de la reabsorción de calcio en los túbulos renales.
- Aumento de la conversión de la vitamina D a la forma activa 1,25-dihidroxilada en el riñón.
- Aumento de la excreción urinaria de fosfato.
- Aumento de la absorción de calcio a nivel digestivo.

Los tumores malignos que produce una proteína relacionada con la PTH (PTHrP) como síndrome paraneoplásico son la causa más frecuente de hipercalcemia con repercusión clínica; el hiperparatiroidismo primario es una causa más frecuente de hipercalcemia asintomática. Además de aumentar la expresión de RANKL por los osteoblastos, PTHrP inhibe también la expresión de la osteoprotegerina, un «receptor señuelo», que normalmente se liga a RANKL y bloquea sus interacciones con RANK (tabla 24-4).

Hiperparatiroidismo (p. 1101)

- *Hiperparatiroidismo primario*: hiperproducción autónoma de PTH, en general originada en un adenoma o hiperplasia paratiroidea.
- *Hiperparatiroidismo secundario*: hipersecreción compensadora de PTH secundaria a una hipocalcemia prolongada (p. ej., debida a una insuficiencia renal crónica).
- *Hiperparatiroidismo terciario*: hipersecreción persistente de PTH después de corregir la hipocalcemia (p. ej., tras un trasplante renal).

Hiperparatiroidismo primario (p. 1101)

Es un trastorno endocrino frecuente (25 casos por cada 100.000 habitantes en EE. UU.) y es una causa importante de hipercalcemia; la mayor parte de los casos son esporádicos y afectan a pacientes mayores de 50 años con un predominio femenino de 4:1. Las causas son:

- Adenoma: 85-95% (la mayoría son monoclonales).
- Hiperplasia primaria: 5-10% (la mayoría son monoclonales, también).
- Carcinoma de paratiroides: 1%.

TABLA 24-4 Causas de hipercalcemia

[PTH] alta	[PTH] baja
Hiperparatiroidismo	Hipercalcemia del cáncer*
Primario (adenoma > hiperplasia)*	Intoxicación por vitamina D
Secundario†	Inmovilización
Terciario†	Diuréticos tiacídicos
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Enfermedad granulomatosa (sarcoidosis)

*El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia global. El cáncer es la causa más frecuente de hipercalcemia *sintomática*. El hiperparatiroidismo primario y el cáncer representan casi el 90% de los casos de hipercalcemia.

†El hiperparatiroidismo secundario y terciario se asocian con más frecuencia a insuficiencia renal progresiva.

[PTH], concentración de hormona paratiroidea.

Los *adenomas solitarios* son la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario; dos defectos adquiridos tienen influencia en su patogenia:

- La *sobreexpresión de ciclina D1* se asocia al 40% de los adenomas esporádicos de paratiroides; la mitad de estos aproximadamente se producen por la reubicación del gen de la *ciclina D1* adyacente a la región 5' que flanquea al gen de la *PTH*.
- Las mutaciones de *MEN1* (un gen supresor de tumores) que condicionan su inactivación homocigótica se describen en el 20-30% de los adenomas esporádicos.

Los *síndromes familiares* son una causa mucho menos frecuente de hiperparatiroidismo primario:

- *Síndrome MEN-1*: los adenomas y la hiperplasia de paratiroides se pueden asociar a mutaciones en la línea germinal de *MEN1*.
- El *síndrome MEN-2* se debe a mutaciones activadoras del receptor para la tirosina cinasa *RET*.
- La *hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)* es un trastorno autosómico dominante derivado de las mutaciones con pérdida de función en el *gen receptor sensible al calcio (CASR)* de la paratiroides.

Morfología (p. 1102)

Los cambios morfológicos afectan a las glándulas paratiroides y otros órganos afectados por la hipercalcemia.

- Adenomas de paratiroides:
 - *Macroscópica*: los tumores son casi todos nódulos solitarios, bien delimitados, marrón parduzco, con un peso medio de 0,5-5 g y rodeados de una delicada cápsula; el resto de las glándulas suelen ser de tamaño normal o algo más pequeñas por la inhibición por retroalimentación secundaria a la hipercalcemia.
 - *Microscópica*: las lesiones están constituidas principalmente por células principales (fuente de PTH) dispuestas en láminas uniformes, trabéculas o folículos; pueden existir focos de células oxífilas (empaquetadas con mitocondrias) y no es infrecuente encontrar una atipia llamativa. El tejido adiposo es escaso.
- Hiperplasia primaria:
 - *Macroscópica*: se afectan todas las glándulas, aunque no siempre de forma uniforme; el peso combinado no suele superar 1 g.
 - *Microscópica*: la hiperplasia de células principales afecta a las glándulas de forma difusa o multinodular. No se reconoce tejido adiposo.
- El carcinoma de paratiroides no resulta fácil de distinguir desde un punto de vista macro- o microscópico del adenoma.
 - *Macroscópica*: típicamente una glándula está aumentada de tamaño por la presencia de una masa irregular blanquecino-grisácea, que en ocasiones supera 10 g.
 - *Microscópica*: las células tumorales suelen ser uniformes y no muy distintas de las células paratiroides normales; el diagnóstico de malignidad se realiza por la invasión local y/o presencia de metástasis.
- Otros órganos:
 - Entre los cambios esqueléticos están la activación de los osteoclastos con resorción ósea. En los casos graves, el hueso afectado muestra una corteza delgada con aumento del tejido fibroso medular y focos de hemorragia y formación de quistes (*osteítis fibrosa quística*).
 - La hipercalcemia induce la *nefrolitiasis*, la calcificación intersticial y tubular renal (*nefrocalcinosis*) y las *calcificaciones metastásicas* a distintos niveles.

Evolución clínica (p. 1102)

- El *hiperparatiroidismo asintomático* se diagnostica habitualmente mediante una determinación habitual del calcio sérico; las concentraciones de

PTH sérica están aumentadas de forma inadecuada para la concentración de calcio sérico (por el contrario, en la hipercalcemia secundaria a enfermedades no paratiroides, las concentraciones de PTH son bajas).

El cáncer es una causa menos frecuente de hipercalcemia; puede asociarse a tumores sólidos y lesiones malignas hematológicas, sobre todo mieloma múltiple. En un 80% de los casos, los tumores osteolíticos inducen hipercalcemia por secreción de PTHrP (actúa igual que PTH e induce la reabsorción del hueso por los osteoclastos); el 20% restante induce hipercalcemia por las metástasis óseas con posterior reabsorción del hueso mediada por citocinas.

- El *hiperparatiroidismo primario sintomático* se asocia tradicionalmente a una constelación de síntomas: dolores óseos, cálculos renales, dolores abdominales y alteraciones psíquicas:
 - Se produce enfermedad y dolor óseo con fracturas secundarias a la osteoporosis y la osteítis fibrosa quística.
 - Se describe nefrolitiasis (cálculos renales) en el 20% de los pacientes; el dolor es secundario a una uropatía obstructiva. La insuficiencia renal crónica puede provocar poliuria y polidipsia.
 - Las alteraciones digestivas son estreñimiento, náuseas, úlceras pépticas, pancreatitis y cálculos biliares.
 - Entre las alteraciones del SNC se encuentran depresión, obnubilación e incluso convulsiones.
 - Otras alteraciones son debilidad, fatiga y calcificaciones de las válvulas cardíacas.

Hiperparatiroidismo secundario (p. 1103)

El hiperparatiroidismo secundario se debe a cualquier proceso que causa hipocalcemia crónica que determina una hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides; *la insuficiencia renal es la causa más frecuente*. La insuficiencia renal activa la retención de fosfato con la consiguiente hiperfosfatemia y el aumento del fosfato reduce de forma directa la concentración sérica de calcio determinando una hipersecreción compensadora de PTH. La nefropatía condiciona también una menor 1-hidroxilación de la vitamina D, lo que altera la absorción digestiva de calcio y también esta falta de vitamina D elimina los mecanismos inhibidores mediante retroalimentación normales sobre la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides y los huesos muestran las mismas alteraciones morfológicas (aunque en general menos graves) que en otras causas de hiperparatiroidismo. Las calcificaciones metastásicas de los vasos pueden ocasionar unas lesiones isquémicas importantes en la piel y otros órganos (*calcifilaxia*). El hiperparatiroidismo secundario responde a la corrección de la enfermedad renal de base o la administración de suplementos de vitamina D con quelantes de fosfatos para reducir la hiperfosfatemia.

En ocasiones se produce una actividad paratiroidea autónoma tras un hiperparatiroidismo prolongado (*hiperparatiroidismo terciario*), cuyo tratamiento es la resección quirúrgica.

Hipoparatiroidismo (p. 1104)

Las causas de hipoparatiroidismo son las siguientes:

- Quirúrgicas (p. ej., tiroidectomía o tratamiento del hiperparatiroidismo).
- Hipoparatiroidismo autoinmunitario asociado al APS de tipo I (v. más adelante).
- Hipoparatiroidismo autosómico dominante debido a mutaciones con ganancia de función del gen *CASR* (que determinan un aumento de sensibilidad del receptor para el calcio).
- Hipoparatiroidismo familiar aislado, secundario a mutaciones primarias de PTH que afectan al procesamiento de los precursores (autosómica dominante) o mutaciones con pérdida de función del gen *GCM2 responsable del desarrollo de las paratiroides* (autosómicas recesivas).
- Ausencia congénita de todas las glándulas (p. ej., síndrome de DiGeorge).

Las manifestaciones se relacionan con la cronicidad y gravedad de la hipocalcemia:

- La *tetania* (caracterizada por irritabilidad neuromuscular) es la característica de la hipocalcemia; los síntomas van desde calambres musculares y espasmos carpopedios a estridor laríngeo y convulsiones.
- *Cambios del estado mental* (p. ej., ansiedad, depresión o psicosis).
- *Manifestaciones intracraneales*, como calcificaciones de los ganglios basales, trastornos del movimiento parecidos al Parkinson e hipertensión intracraneal.
- *Cambios oculares*, como calcificación del cristalino y formación de cataratas.
- *Defectos de conducción cardíaca*, que condicionan una prolongación característica del intervalo QT.
- *Defectos del desarrollo dental* (cuando el hipoparatiroidismo se produce en fases precoces del desarrollo), como hipoplasia y una formación inadecuada del esmalte y la raíz.

Seudohipoparatiroidismo (p. 1105)

La patogenia se relaciona con mutaciones de *GNAS1*, que codifica una proteína G defectuosa que normalmente es responsable de mediar la actividad de PTH. Los tejidos diana muestran una relativa resistencia a la PTH y esto determina hipocalcemia, hiperfunción compensadora de la paratiroides y distintas alteraciones esqueléticas y del desarrollo. Dado que la misma proteína G media la acción de TSH y LH/FSH, se puede producir también hipotiroidismo e hipogonadismo.

Páncreas endocrino (p. 1105)

El páncreas contiene aproximadamente un millón de *islotos de Langerhans*, que están constituidos por cuatro tipos de células mayores y dos menores.

- Tipos mayores:
 - Las *células β secretan insulina*, que regula el uso de glucosa por los tejidos.
 - Las *células α secretan glucagón*, que estimula la lipólisis y la gluconeólisis y la gluconeogenia hepática, al tiempo que contrarrestan la liberación de insulina.
 - Las *células δ secretan somatostatina*, que suprime la liberación tanto de insulina como de glucagón.
 - Las *células PP secretan polipéptido pancreático*, que estimula la secreción de enzimas gástricas e intestinales e inhibe la motilidad intestinal.
- Tipos menores:
 - Las *células D1 sintetizan VIP*, que induce la gluconeólisis y la hiperglucemia y estimula la secreción de líquido en el tubo digestivo.
 - Las *células enterocromafines sintetizan serotonina*, que estimula la motilidad intestinal.

Diabetes mellitus (p. 1105)

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos que comparten *el rasgo común de la hiperglucemia*. El efecto neto es un trastorno crónico del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, con complicaciones a largo plazo que afectan a los vasos, riñones, ojos y los nervios; es la principal causa de nefropatía terminal, ceguera en adultos y amputación no traumática de las extremidades inferiores. En EE. UU. > 25 millones de personas (8% de la población) padecen diabetes y cada año se diagnostican 1,9 millones de casos nuevos; cuesta unos 174.000 millones de dólares cada año y es una de las 10 principales causas de muerte. A escala mundial unos 346 millones de personas están afectadas y la mortalidad es del 40-80%, según los recursos sanitarios.

Diagnóstico (p. 1105)

La glucemia se mantiene normalmente entre 70 y 120 mg/dl. La diabetes mellitus se diagnostica cuando se demuestran aumentos de la glucemia con cualquiera de estos cuatro criterios:

- Glucemia medida al azar ≥ 200 mg/dl, con los signos y síntomas clásicos (v. más adelante).
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en más de una determinación.
- Alteraciones de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG; es decir glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h de una carga convencional de hidratos de carbono).
- Concentración de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1C}) $\geq 6,5\%$ (Hb_{A1C} es una modificación glucosilada de la hemoglobina que se produce por mecanismo no enzimático en presencia de metabolitos de la glucosa).

Los individuos con glucosa en ayunas de 100-126 mg/dl, valores de la PTOG entre 140 a 200 mg/dl o concentraciones de Hb_{A1C} del 5,7-6,4% tienen una alteración de la tolerancia a la glucosa y se consideran «prediabéticos». Estos pacientes tienen un 25% de riesgo de progresión a diabetes franca en 5 años y muestran un riesgo significativo de sufrir complicaciones cardiovasculares.

Clasificación (p. 1106)

Las causas de diabetes mellitus se enumeran en la tabla 24-5; la inmensa mayoría se encuentra dentro de una de estas dos clases principales (tabla 24-6):

- La *diabetes mellitus de tipo 1* es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por la destrucción de las células β pancreáticas y una destrucción absoluta de la insulina. Representa el 5-10% de todos los casos y es la causa más frecuente en pacientes menores de 20 años.
- La *diabetes mellitus de tipo 2* se produce por una combinación de resistencia periférica a la insulina y respuestas compensadoras inadecuadas por las células β pancreáticas («deficiencia relativa de insulina»). Supone el 90-95% de los casos y la inmensa mayoría de los pacientes presentan sobrepeso.

Homeostasis de la glucosa (p. 1107)

La homeostasis normal de la glucosa está muy regulada por tres procesos interrelacionados: la producción hepática de glucosa, la captación de glucosa por los tejidos periféricos (principalmente el músculo esquelético) y las acciones de la insulina y las hormonas contrarreguladoras (p. ej., glucagón). Durante el ayuno, la baja concentración de insulina y alta concentración de glucagón mantienen la glucemia al facilitar la gluconeogenia y la glucogenólisis hepática, además de reducir la síntesis de glucógeno. Tras la ingesta, el incremento de la insulina y la reducción del glucagón conducen a la captación y utilización de la glucosa (sobre todo en el músculo esquelético) y a la síntesis de glucógeno hepático.

Regulación de la liberación de insulina (p. 1107)

En la *fase inmediata* de liberación de insulina un incremento de la glucosa determina un aumento de la captación por las células β gracias al transportador de glucosa independiente de la insulina GLUT-2 (fig. 24-3); cuando se metaboliza la glucosa, aumenta el trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, lo que inhibe la actividad del canal de K^+ sensible al ATP y esto condiciona una despolarización de la membrana, con entrada del Ca^{2+} extracelular y liberación de la insulina de depósitos preformados. El estímulo persistente determina también un aumento de la síntesis de insulina.

La ingesta de alimentos por vía oral induce la liberación de hormonas *incretinas* (polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa [GIP] y el péptido I similar al glucagón [GLP-1]; v. más adelante), que incrementan

TABLA 24-5 Clasificación de la diabetes mellitus

1. *Diabetes mellitus de tipo 1* (destrucción de célula β que habitualmente provoca una deficiencia absoluta de insulina)
 - Mediada por inmunidad
 - Idiopática
2. *Diabetes mellitus de tipo 2* (combinación de resistencia a la insulina y disfunción de célula β)
3. *Defectos genéticos de la función de la célula β*
 - Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) causada por mutaciones en:
 - Factor nuclear del hepatocito 4 α (*HNF4A*), MODY1
 - Glucocinasa (*GCK*), MODY2
 - Factor nuclear del hepatocito 1 α (*HNF1A*), MODY3
 - Homeosecuencia pancreática y duodenal 1 (*PDX1*), MODY4
 - Factor nuclear del hepatocito 1 β (*HNF1B*), MODY5
 - Factor de diferenciación neurógena 1 (*NEUROD1*), MODY6
 - Diabetes neonatal (mutaciones activadoras en *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican Kir6.2 y SUR1, respectivamente)
 - Diabetes y sordera heredadas de la madre (MIDD) por mutaciones del ADN mitocondrial (m.3243A→G)
 - Defectos en la conversión de proinsulina
 - Mutaciones del gen de insulina
4. *Defectos genéticos en la acción de la insulina*
 - Resistencia a la insulina de tipo A
 - Diabetes lipotrófica, incluidas mutaciones en *PPARG*
5. *Defectos pancreáticos exocrinos*
 - Pancreatitis crónica
 - Pancreatectomía/traumatismo
 - Neoplasia
 - Fibrosis quística
 - Hemocromatosis
 - Pancreatopatía fibrocalculosa
6. *Endocrinopatías*
 - Acromegalia
 - Síndrome de Cushing
 - Hipertiroidismo
 - Feocromocitoma
 - Glucagonoma
7. *Infecciones*
 - Citomegalovirus
 - Virus de Coxsackie B
 - Rubéola congénita
8. *Fármacos*
 - Glucocorticoides
 - Hormona tiroidea
 - Interferón α
 - Inhibidores de la proteasa
 - Agonistas β -adrenérgicos
 - Tiacidas
 - Ácido nicotínico
 - Fenitoína
 - Vacor
9. *Síndromes genéticos asociados a diabetes*
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Klinefelter
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Prader-Willi
10. *Diabetes mellitus gestacional*

American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31(Suppl. 1):S55-S60, 2008.

TABLA 24-6 Diabetes mellitus de tipos 1 y 2

Diabetes mellitus de tipo 1	Diabetes mellitus de tipo 2
Clínica	
Inicio: habitualmente infancia y adolescencia	Inicio: habitualmente en adultos; aumento de incidencia en infancia y adolescencia
Peso normal o pérdida de peso antes del diagnóstico	La inmensa mayoría son obesos (80%)
Reducción progresiva de las concentraciones de insulina	Aumento de la insulina en la sangre (precoz); descenso moderado o insulina normal (tardía)
Autoanticuerpos frente a los islotes circulantes (antiinsulina, anti-GAD, anti-ICA512)	Ausencia de autoanticuerpos frente a los islotes
Cetoacidosis diabética en ausencia de tratamiento con insulina	Coma hiperosmolar no cetósico más frecuente
Genética	
Asociación principal a genes del CPH de clase I y II; también vinculada a polimorfismos de <i>CTLA4</i> y <i>PTPN22</i> , y <i>VNTR</i> en el gen de la insulina	Sin asociación con HLA; vinculado a presuntos genes diabéticos y relacionados con la obesidad (<i>TCF7L2</i> , <i>PPARG</i> , <i>FTO</i> , etc.)
Patogenia	
Disfunción en la selección de linfocitos T y regulación que induce alteración de la tolerancia a los autoantígenos de los islotes	Resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, fallo de compensación por las células β Múltiples factores asociados a la obesidad (ácidos grasos no esterificados circulantes, mediadores inflamatorios, adipocitocinas) vinculados con la resistencia a la insulina
Patología	
Insulinitis (infiltrado inflamatorio de linfocitos T y macrófagos)	Sin insulinitis; depósitos de amiloide en los islotes
Depleción de células β , atrofia de los islotes	Ligera depleción de células β

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; *HLA*, antígeno leucocítico humano; *VNTR*, número variable de tándems repetidos.

la secreción de insulina por las células β , reducen la secreción de glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico (facilitando la saciedad):

- *GIP*, secretada por las «células K» enteroendocrinas en la parte proximal del intestino delgado.
- *GLP-1*, secretada por las «células L» en el íleon distal y el colon.

La *GIP* y la *GLP-1* circulantes se degradan por dipeptidil peptidasas (*DPP*), sobre todo por *DPP-4*.

El «efecto incretina» se amortigua de forma importante en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, lo que ha llevado a desarrollar dos nuevas clases de fármacos para estos individuos: *agonistas del receptor de GLP-1* e inhibidores de *DPP-4*.

Acción de la insulina y vías de señalización de la insulina (p. 1108)

La principal función metabólica de la insulina es aumentar el transporte de glucosa al interior de las células diana, sobre todo el músculo esquelético y los adipocitos; la captación de glucosa por la mayor parte de los demás tipos celulares es independiente de la insulina. Tras internalizarse, la

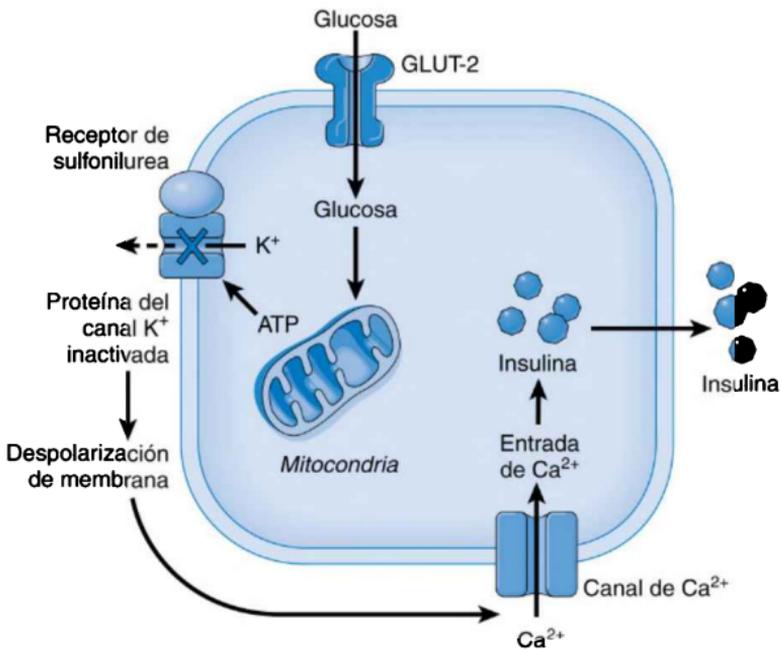


Figura 24-3 Fase inmediata de la secreción de insulina. La glucosa entra en las células β de los islotes a través del transportador de glucosa GLUT-2 independiente de la insulina. La consiguiente producción de ATP inhibe un canal de K⁺ receptor (un heterodímero del receptor de sulfonilurea [SUR1] y la proteína de los canales de K⁺ Kir6.2) y condiciona la despolarización de la membrana con entrada de Ca²⁺. El aumento de calcio intracelular provoca la liberación de la insulina almacenada. Los hipoglucemiantes orales de tipo sulfonilurea se unen a la proteína receptora SUR1 e intervienen en la despolarización de la membrana con la consiguiente liberación de insulina.

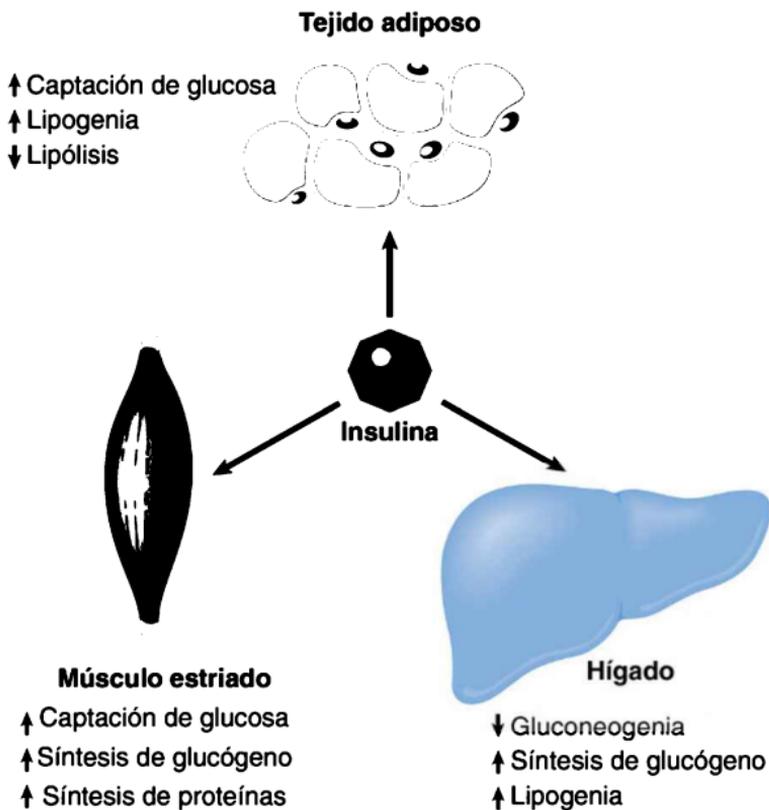


Figura 24-4 Acciones metabólicas de la insulina en el músculo estriado, tejido adiposo e hígado.

glucosa se puede almacenar en forma de glucógeno (músculo esquelético) o lípidos (tejido adiposo), u oxidarse para generar ATP. La insulina inhibe el catabolismo de los lípidos por los adipocitos, se inhibe la degradación del glucógeno y se estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas, al tiempo que se reduce la degradación de las mismas; también es mitogénica para varios tipos celulares (fig. 24-4).

La insulina actúa a través de un receptor heterodimérico para la insulina; la unión estimula la actividad cinasa del receptor e induce la fosforilación de varias proteínas sustrato para el receptor de la insulina (IRS) con activación de las cascadas distales, entre las que se encuentran las vías PI3 y MAP cinasa. Esto condiciona en último término la activación de la vía AKT y esta culmina con el desplazamiento de la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 a la membrana plasmática; la consecuencia final es el aumento del transporte de glucosa. Diversas fosfatasa (p. ej., tirosina fosfatasa 1B y PTEN) pueden regular de forma negativa esta cascada de activación.

Patogenia de la diabetes mellitus de tipo 1 (p. 1109)

Esta forma de diabetes se produce por una destrucción autoinmunitaria de las células β de los islotes. Aunque la clínica suele aparecer de forma súbita (cuando se han destruido > 90% de las células β), el proceso autoinmunitario comienza muchos años antes de que la enfermedad sea evidente. La patogenia combina una susceptibilidad genética con agresiones ambientales.

- **Susceptibilidad genética:** con diferencia la asociación genética más importante (50% de la susceptibilidad) se puede atribuir al *locus* antígeno leucocítico humano (HLA) del complejo mayor de histocompatibilidad (CPH) de clase II. Aproximadamente el 90-95% de los pacientes de raza blanca con diabetes de tipo 1 tienen unos haplotipos HLA-DR3 o DR4 (frente al 40% de los sujetos normales) y la asociación a un haplotipo DQ8 representa el máximo riesgo hereditario. Entre los polimorfismos distintos del CPH asociados con susceptibilidad a la enfermedad se encuentra el propio gen de la insulina, CTLA-4 y PTPN22; las mutaciones del gen *regulador autoinmunitario* (AIRE) que codifica un regulador inmunitario causan el síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo I (SPA1).
- **Factores ambientales:** varios agentes víricos se han relacionado como posibles factores activadores del ataque autoinmunitario, como los virus de Coxsackie, la parotiditis, el citomegalovirus y la rubéola. Un mecanismo postulado es la «imitación molecular», de forma que los virus producen proteínas que inducen respuestas inmunitarias en el anfitrión, que reaccionan de forma cruzada con los tejidos propios.
- **Mecanismos de destrucción de las células β** (p. 1110): la alteración inmunitaria fundamental es el fallo de la autotolerancia de los linfocitos T:
 - Los linfocitos T_H1 CD4+ producen lesiones tisulares mediante la liberación de citocinas (p. ej., IFN- γ y TNF) y activan a los macrófagos.
 - Los linfocitos T citotóxicos CD8+ matan de forma directa a las células β .
 - Los autoanticuerpos frente a las células de los islotes y la insulina también pueden estar implicados; los antígenos de las células β son la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y el autoantígeno 512 de las células de los islotes. En los niños susceptibles que no han desarrollado una diabetes, los autoanticuerpos frente a las células de los islotes pueden ser predictivos del desarrollo de una diabetes.

Patogenia de la diabetes mellitus de tipo 2 (p. 1111)

Esta forma de diabetes es una compleja enfermedad multifactorial; no existen evidencias sugestivas de una etiología autoinmunitaria.

- **Factores genéticos:** importantes como se pone de manifiesto en más del 90% de concordancia en los gemelos monocigóticos; los familiares de primer grado muestran un riesgo 5-10 veces superior al de los pacientes sin antecedentes familiares. Al menos 30 *loci*, muchos de ellos asociados a la *secreción de insulina*, incrementan el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus de tipo 2 a lo largo de la vida.

- *Factores ambientales*: el factor de riesgo más importante es la obesidad, sobre todo la central o visceral; más del 80% de los pacientes diabéticos de tipo 2 son obesos. El sedentarismo es otro factor de riesgo independiente. La pérdida de peso y el ejercicio aumentan la sensibilidad a la insulina y son medidas no farmacológicas que se suelen probar en los casos leves de diabetes mellitus de tipo 2.
- *Defectos metabólicos en la diabetes*; los dos hallazgos clave son:
 - Resistencia a la insulina (menor respuesta del tejido muscular y adiposo y el hígado a la insulina); este hallazgo antecede al desarrollo de la hiperglucemia y se suele asociar a una hiperfunción compensadora de las células β con hiperinsulinemia.
 - Secreción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina e hiperglucemia (disfunción de las células β).

Resistencia a la insulina (p. 1111)

La resistencia a la insulina se traduce una menor captación de glucosa por el músculo esquelético, una reducción de la glucólisis hepática y de la oxidación de los ácidos grasos y la incapacidad para suprimir la gluconeogénesis hepática. Están implicados los defectos de la vía de transmisión de señales de la insulina, incluida una menor fosforilación de las tirosinas en el receptor de insulina y las proteínas IRS en los tejidos periféricos, que reducen el transportador de glucosa de la superficie celular GLUT-4.

- *Obesidad y resistencia a la insulina* (p. 1112): el riesgo de diabetes aumenta al hacerlo el índice de masa corporal; la obesidad central (grasa abdominal) se relaciona de forma más estrecha con la resistencia a la insulina que la obesidad periférica (grasa glútea y subcutánea).
- *Ácidos grasos libres (AGL) no esterificados*: están muy aumentados en el músculo y el hígado de los obesos y pueden colapsar las vías de oxidación de los ácidos grasos, con la consiguiente acumulación de productos intermedios potencialmente «tóxicos», como ceramida y diacilglicerol; estos pueden condicionar una fosforilación aberrante de serina/treonina (*no de la tirosina*) en el receptor de la insulina y las proteínas IRS, que *atenuan* las respuestas de transmisión de señales por la insulina. Los AGL pueden competir también con la glucosa por la oxidación, lo que condiciona una inhibición por retroalimentación de la glucólisis.
- *Adipocinas*: la grasa es una fuente de citocinas, incluidas algunas proglucemiantes (p. ej., resistina y proteína transportadora de retinol 4) y antiglucemiantes (p. ej., leptina y adiponectina). Estas últimas mejoran la sensibilidad tisular a la insulina porque incrementan la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), de forma que inducen la oxidación de los ácidos grasos (es importante recordar que AMPK es la diana para el hipoglucemiante oral, metformina). Las concentraciones de adiponectina están reducidas en la obesidad.
- *Inflamación*: un exceso de AGL en los macrófagos y las células β puede activar los inflamomas, complejos multiproteínicos citoplásmicos que generan interleucina (IL)-1 β (v. capítulo 6). A su vez, IL-1 β media la producción de otras citocinas proinflamatorias que se liberan hacia la circulación y fomentan la resistencia a la insulina.

Disfunción de células β (p. 1112)

En la diabetes de tipo 2 se describe un aumento de la función de las células β como medida compensadora para contrarrestar la resistencia a la insulina y mantener la euglucemia. Sin embargo, al final se «agota» la capacidad aumentada y el estado hiperinsulinémico da paso a un estado de insuficiencia relativa de insulina. Los mecanismos incluyen un exceso de AGL («lipotoxicidad») y la hiperglucemia crónica («glucotoxicidad»), que comprometen la función de las células β . La reducción de la secreción de GIP y GLP-1 también subyace a un «efecto incretina» con reducción de la secreción de insulina. Se encuentran depósitos de amiloide en los islotes de más del 90% de los diabéticos, pero se desconoce si se trata de una causa o un efecto del «agotamiento» de las células β .

Formas monogénicas de diabetes (p. 1112)

Son poco frecuentes y se deben a un defecto primario de la función de las células β de la transmisión de señales por parte del receptor de la insulina (v. tabla 24-5).

- Los *defectos genéticos en la función de las células β* (p. 1112) influyen sobre la masa de estas células y/o la producción de insulina (sin pérdida de células β) y son responsables del 1-2% de los casos de diabetes. Las causas son heterogéneas, pero se caracterizan por:
 - Herencia autosómica dominante de alta penetración.
 - Inicio precoz, en general antes de los 25 años e incluso durante el período neonatal.
 - Ausencia de obesidad.
 - Ausencia de autoanticuerpos frente a las células β .

La *diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY)* es el subgrupo más amplio de esta categoría. Se han reconocido seis defectos genéticos específicos con pérdida de función (v. tabla 24-5), entre los que se encuentran mutaciones de la glucocinasa que bloquean la entrada de la glucosa al ciclo glucolítico y, por tanto, aumentan el umbral de glucosa necesario para activar la liberación de insulina.

La *diabetes permanente neonatal* se produce por mutaciones con ganancia de función de las subunidades del canal de K^+ sensible al ATP de la célula β (v. fig. 24-3); estas determinan una activación constitutiva del canal e hiperpolarización de la membrana, evitando la liberación de insulina y ocasionando una diabetes hipoinsulinémica.

El síndrome de *diabetes y sordera heredada de la madre* se debe a mutaciones del ADN mitocondrial; las alteraciones en la síntesis del ATP de las células β reducen la liberación de insulina. Los pacientes presentan también una hipoacusia neurosensible bilateral.

- *Defectos genéticos en las respuestas a la insulina* (p. 1113). En raras ocasiones las mutaciones que afectan a la síntesis del receptor, la unión de la insulina o la transmisión de señales intracelulares pueden ocasionar una resistencia a la insulina grave y diabetes. Estos pacientes pueden mostrar también una *acantosis nigricans* (máculas cutáneas hiperpigmentadas sedosas) y, en las mujeres, ovarios poliquísticos y aumento de los andrógenos. La *diabetes lipotrófica* es una hiperglucemia asociada a pérdida del tejido adiposo subcutáneo.

Diabetes y embarazo (p. 1113)

La diabetes gestacional afecta a mujeres con una diabetes previa que quedan embarazadas o en mujeres que eran euglucémicas con anterioridad y que desarrollan un trastorno de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo (diabetes «gestacional»); aproximadamente un 5% de las gestaciones en EE. UU. se complican por una hiperglucemia y la frecuencia es paralela a la creciente incidencia global de obesidad y diabetes. El embarazo es un estado «diabetógeno»; el entorno hormonal facilita la resistencia a la insulina, de forma que en pacientes que tienen alguna susceptibilidad (por factores genéticos o ambientales) se puede desarrollar una diabetes gestacional *de novo*. Cuando existe una hiperglucemia en el período pre-concepcional, los fetos tendrán un aumento del riesgo de *muerte previa al parto* y *malformaciones congénitas*. Una diabetes mal controlada durante el embarazo puede ocasionar un peso excesivo al nacer (*macrosomía*) y también secuelas a largo plazo, como obesidad y diabetes. Aunque la diabetes gestacional se resuelve típicamente tras el parto, la mayor parte de las mujeres afectadas acaban desarrollando una diabetes franca en 10-20 años.

Características clínicas de la diabetes (v. tabla 24-6; p. 1113)

La diabetes mellitus de tipo 1 puede suceder a cualquier edad; inicialmente las necesidades de insulina exógena pueden ser mínimas por la secreción endógena de insulina (*período de luna de miel*). Posteriormente se agotan todas las reservas de células β y se produce un incremento espectacular de

las necesidades de insulina. La transición de una alteración de la tolerancia a la glucosa a la diabetes franca puede ser abrupta y en algunos casos se desencadena por el aumento de las necesidades de insulina (p. ej., una infección).

Aunque los diabéticos de tipo 2 son típicamente mayores de 40 años y con frecuencia obesos, la obesidad y el sedentarismo están aumentando la frecuencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes. Los síntomas pueden incluir fatiga sin motivo aparente, mareo o visión borrosa, pero el diagnóstico se suele establecer en una analítica habitual en personas asintomáticas.

- La *triada clásica de la diabetes* (p. 1113) incluye poliuria, polidipsia y polifagia, aunque también se puede encontrar una cetoacidosis diabética

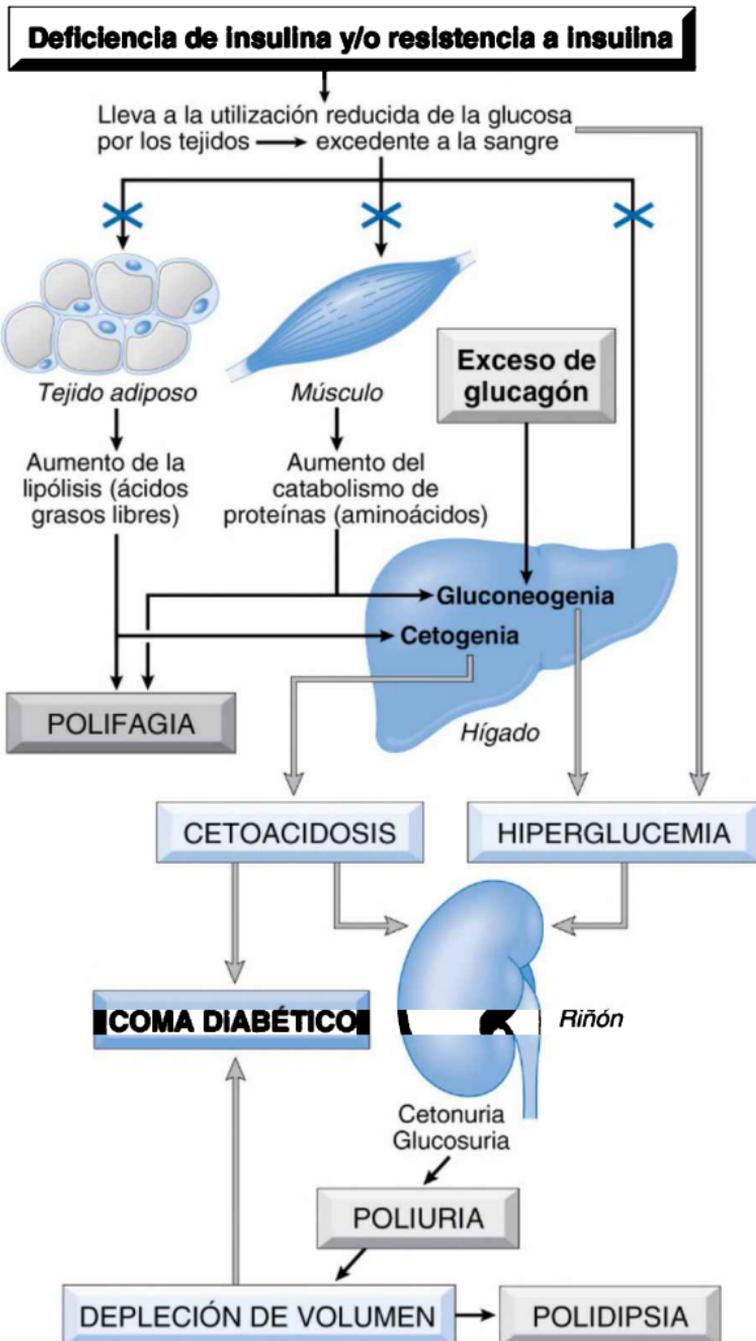


Figura 24-5 Secuencia de alteraciones metabólicas subyacentes a las manifestaciones clínicas de la diabetes. Una deficiencia absoluta de insulina provoca un estado catabólico que culmina en cetoacidosis e intensa depleción de volumen. Si no se aplica tratamiento, esto causa un compromiso del sistema nervioso central suficiente para llevar al coma y finalmente a la muerte.

(CAD) (fig. 24-5). Todo ello se debe a un estado *catabólico* debido a una insuficiencia de insulina (y la acción sin contraposición del glucagón, la GH y la adrenalina), que influye sobre el metabolismo de la glucosa, la grasa y las proteínas:

- La grasa o el músculo no pueden captar la glucosa y se agotan las reservas hepáticas y musculares de glucógeno (glucogenólisis) al tiempo que cesa la síntesis de glucógeno. La consiguiente hiperglucemia supera el umbral renal de la reabsorción y se produce glucosuria, que induce una diuresis osmótica que condiciona la pérdida de agua y electrolitos (*poliuria*) y la consiguiente aparición de sed por acción de los osmoreceptores encefálicos (*polidipsia*); el catabolismo de las proteínas y las grasas aporta los ladrillos para la gluconeogenia, pero genera un equilibrio energético negativo que aumenta el apetito (*polifagia*).
- A pesar de este aumento del apetito, predominan los efectos catabólicos, con la consiguiente pérdida de peso y debilidad muscular. La combinación de polifagia y pérdida de peso resulta paradójica y siempre debería llevar a sospechar una diabetes.
- *Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes* (p. 1113): la CAD es una complicación grave de la diabetes mellitus de tipo 1 (v. fig. 24-5); es menos frecuente y grave en la diabetes de tipo 2 (por la existencia de unas concentraciones bajas de insulina residual). El factor que con más frecuencia precipita una CAD es la ausencia de insulina, aunque otros factores de estrés también pueden aumentar la producción de adrenalina, que bloquea la acción de la insulina y estimula la secreción de glucagón. La deficiencia de insulina, asociada al exceso de glucagón, produce los siguientes efectos:
 - Disminución de la utilización periférica de glucosa con aumento de la gluconeogenia, que determina una hiperglucemia grave, diuresis osmótica y deshidratación.
 - Activación de las vías cetógenas, con degradación de las reservas de grasa por la lipoproteína lipasa, que genera AGL y degradación de las proteínas con aumento de los aminoácidos cetógenos; el posterior metabolismo hepático produce *cuerpos cetónicos* (ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico), responsables de *ketonemia* y *ketonuria*. Si la excreción urinaria de cetonas se compromete por la deshidratación, se producirá una *cetoacidosis metabólica* sistémica.
 - Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga, náuseas y vómitos, dolor abdominal grave, un olor afrutado característico (por la acetona) y una respiración profunda y laboriosa (denominada también *respiración de Kussmaul*). La CAD prolongada puede alterar el nivel de conciencia y llevar al coma; para revertirlo, se debería administrar insulina, corregir la acidosis y tratar todos los factores de base precipitantes (p. ej., infección).

Aunque los diabéticos de tipo 2 no desarrollan típicamente CAD, pueden presentar un *síndrome hiperosmótico hiperosmolar (SHH)* relacionado con una deshidratación grave en relación con una diuresis osmótica mantenida. La ausencia de cetoacidosis y sus síntomas (náuseas, vómitos, respiración de Kussmaul) puede retrasar la intervención médica hasta que existe una deshidratación grave con alteración del estado mental.

Resulta irónico que la complicación metabólica aguda más frecuente en ambos tipos de diabetes sea la *hipoglucemia*. Esta puede ocurrir por la omisión de una comida, por un esfuerzo físico excesivo, por la administración de un exceso de insulina o durante el ajuste de las dosis de medicación. Los síntomas y signos incluyen mareos, confusión, sudoración, palpitaciones y taquicardia; si persiste la hipoglucemia, puede llevar a una pérdida de conciencia.

Complicaciones crónicas de la diabetes (p. 1115)

La morbilidad secundaria a la diabetes de larga evolución de cualquier naturaleza se puede explicar por la *enfermedad macrovascular* (ateroesclerosis acelerada), que da lugar a infarto de miocardio, ictus o gangrena de las extremidades, y a la *enfermedad microvascular* (disfunción capilar),

responsable de la nefropatía, retinopatía y neuropatía. La hiperglucemia es un factor fundamental, aunque la resistencia a la insulina y la dislipidemia también pueden contribuir.

- La formación de los productos terminales de la glucación avanzada (AGE) (p. 1115) se produce mediante interacciones no enzimáticas entre los grupos amino de las proteínas y los metabolitos derivados de la glucosa; la velocidad natural basal de formación de AGE se acelera de forma importante por la hiperglucemia. Los AGE se ligan a unos receptores específicos (RAGE) presentes en la pared vascular y las células inflamatorias y así se activa la liberación de citocinas proinflamatorias, se generan especies reactivas del oxígeno, se incrementa la actividad procoagulante y se induce la proliferación del músculo liso vascular y la síntesis de la matriz. Los AGE pueden, además, formar enlaces cruzados de forma directa con las proteínas de la matriz, lo que condiciona el depósito de proteínas, una pérdida de la elasticidad de la pared vascular, una reducción de la adhesión endotelial, la presencia de unas membranas basales permeables y la persistencia de aductos poco degradables con enlaces cruzados.
- *Activación de la proteína cinasa C* (p. 1116): la hiperglucemia intracelular estimula la síntesis *de novo* de diacilglicerol, que a su vez activa la proteína cinasa C (PKC); la activación de PKC determina lo siguiente:
 - Producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
 - Aumento de la endotelina 1 con reducción del óxido nítrico (aumento del tono vascular).
 - Aumento de la fibrosis por producción de TGF- β .
 - Producción del inhibidor del activador del plasminógeno 1, que reduce la fibrinólisis e induce la trombosis.
 - Producción de citocinas proinflamatorias en el endotelio.
- *Estrés oxidativo y trastornos en las vías de los polioles* (p. 1116): en los tejidos que no necesitan insulina para el transporte de glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñón, vasos), la hiperglucemia aumenta la glucosa intracelular. Esta glucosa se metaboliza a sorbitol y luego a fructosa (empleando los equivalentes reductores de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina [NADPH]), de forma que no se alcanza el equilibrio con los solutos extracelulares. La carga osmótica generada condiciona la entrada de agua y las lesiones celulares osmóticas. La reducción de NADPH condiciona también una menor regeneración del glutatión reducido con aumento de la susceptibilidad celular al estrés oxidativo.
- *Vías de la hexosamina y generación de fructosa-6-fosfato* (p. 1116): el flujo a través de la vía de la hexosamina inducido por la hiperglucemia aumenta las concentraciones intracelulares de *fructosa-6-fosfato*, que es un sustrato para la glucosilación de las proteínas, con la consiguiente formación de un exceso de proteoglicanos y expresión anormal de TGF- β y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1).

Morfología y características clínicas de las complicaciones crónicas de la diabetes (p. 1116)

Morfología (p. 1117)

- **Páncreas:** los hallazgos son variables.
 - *Tipo 1:* se reducen el número y tamaño de los islotes y puede existir un infiltrado linfocítico (*insulinitis*).
 - *Tipo 2:* la reducción sutil de la masa de los islotes puede asociarse al depósito de amiloide, que en ocasiones borra los islotes.
- La *enfermedad macrovascular diabética* se manifiesta como una aterosclerosis acelerada/exacerbada en la aorta y las arterias de mediano y gran calibre; la arterioesclerosis hialina es más prevalente y grave.
- La *microangiopatía diabética* se traduce en un engrosamiento difuso de la membrana basal, que resulta más evidente en los capilares de la piel, del músculo esquelético, de la retina, de los glomérulos renales y de la médula renal. Estos capilares son más permeables de lo normal a las proteínas plasmáticas. El engrosamiento de la membrana basal puede

afectar también a estructuras no vasculares, como túbulos renales, cápsula de Bowman, nervios periféricos y placenta.

• **Nefropatía diabética:**

- La afectación glomerular incluye un engrosamiento difuso de la membrana basal, esclerosis mesangial, glomeruloesclerosis nodular (*lesión de Kimmelstiel-Wilson*) y/o lesiones exudativas.
- Entre los efectos vasculares se observan aterosclerosis de la arteria renal y arterioloesclerosis, incluida nefroesclerosis benigna con hipertensión.
- Estos pacientes tienen una incidencia aumentada de infecciones, incluida la pielonefritis y en ocasiones una papilitis necrosante.
- Las *complicaciones oculares diabéticas* pueden ser retinopatía (v. capítulo 29), cataratas (opacificación del cristalino) o glaucoma (hipertensión intraocular) con lesión del nervio óptico.
- La *neuropatía diabética* es una combinación de lesión neural directa y de isquemia microvascular (v. capítulo 27).

Manifestaciones clínicas de la diabetes crónica (p. 1119)

Las *complicaciones de la diabetes de larga evolución* (p. 1119) son las siguientes:

- Las *complicaciones cardiovasculares* (p. ej., infarto de miocardio, insuficiencia renal vascular e ictus) son las causas de muerte más frecuentes. Los diabéticos tienen cuatro veces más riesgo de fallecer por causa cardiovascular en comparación con la población no diabética. En la mayor parte de los casos estas complicaciones aparecen a los 15-20 años de comenzar la hiperglucemia; otros trastornos asociados con frecuencia a la diabetes son la hipertensión, la dislipidemia y la hipercoagulabilidad.
- La *nefropatía diabética* es una causa de muerte importante en EE. UU. por nefropatía terminal; el 30-40% de todos los diabéticos desarrollan cierto grado de nefropatía y la frecuencia viene condicionada por la raza (los afroamericanos y los nativos americanos tienen un riesgo superior a los pacientes blancos). La microalbuminuria es la manifestación clínica más precoz (entre 30 y 300 mg/día); sin intervención, el 80% de los diabéticos de tipo 1 y el 20-40% de los de tipo 2 desarrollarán una nefropatía franca con macroalbuminuria (> 300 mg/día), y el 75 y el 20%, respectivamente, evolucionan a una nefropatía terminal en 20 años.
- Se produce una *retinopatía diabética* en el 60-80% de los pacientes a los 15-20 años del diagnóstico. La lesión fundamental es la neovascularización secundaria a la sobreexpresión inducida por la hipoxia de VEGF en la retina.
- La *neuropatía diabética* debuta típicamente como una *polineuropatía simétrica distal* en las extremidades, que afecta a la función sensitiva y motora. La *neuropatía autónoma* puede ocasionar disfunción vesical, intestinal o sexual y la *mononeuropatía diabética* puede manifestarse como una parálisis súbita de los pares craneales o pie o mano caído.
- El *aumento de la susceptibilidad a las infecciones* se debe a un compromiso de la perfusión tisular, reducción de la función de los neutrófilos y alteraciones de la producción de citocinas por los macrófagos.
- *En los pacientes con diabetes de larga evolución*, el control de la glucemia se monitoriza midiendo las concentraciones de hemoglobina A1C circulante (Hb_{A1C}); las concentraciones normales en personas no diabéticas oscilan entre 4-6% del contenido total de hemoglobina. A diferencia de las concentraciones de glucosa en sangre, las de Hb_{A1C} permiten integrar las concentraciones de glucosa durante los 120 días de vida de un eritrocito; en los diabéticos con buen control de la glucemia, esta concentración debería ser inferior al 7%.

Neoplasias endocrinas pancreáticas (p. 1120)

Los tumores endocrinos pancreáticos (PanNET), llamados también *tumores de las células de los islotes*, representan solo el 2% de todas las neoplasias pancreáticas; pueden ser solitarios o múltiples, benignos o malignos y

secretar hormonas o ser no funcionales. Los insulinomas son el tumor de células de los islotes más frecuentes y el 90% son benignos; del 60 al 90% de las demás neoplasias endocrinas pancreáticas son malignas. Los criterios indudables de malignidad son la presencia de metástasis, la invasión vascular y/o la infiltración local.

Los PanNET tienen alteraciones somáticas repetidas en *MEN1* (que también causa el síndrome MEN familiar de tipo 1), mutaciones con pérdida de función de los genes supresores de tumores, como *PTEN* y *TSC2* (v. capítulo 7) y mutaciones inactivadoras en α -talasemia o la proteína del síndrome de retraso mental ligado al cromosoma X (*ATRX*) o asociada al dominio de muerte (*DAXX*).

Hiperinsulinismo (insulinoma) (p. 1121)

Los tumores de células β pueden producir suficiente insulina para ocasionar una hipoglucemia; los síntomas (p. ej., confusión, estupor o pérdida de conciencia) aparecen cuando la glucemia < 50 mg/dl.

Morfología (p. 1121)

La mayoría son lesiones solitarias, bien encapsuladas y < 2 cm, constituidas por cordones y nidos de células β bien diferenciadas; los carcinomas (aproximadamente 10% de todos los casos) se diagnostican por la presencia de metástasis o invasión.

Características clínicas (p. 1121)

Los síntomas hipoglucémicos son leves en el 20% de los casos; la extirpación quirúrgica consigue una normalización rápida de la glucemia. El hiperinsulinismo se puede asociar también a una hiperplasia difusa de los islotes (en neonatos y lactantes de madre diabética), al síndrome de Beckwith-Wiedemann y a algunos trastornos metabólicos poco frecuentes.

Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas) (p. 1121)

La hipersecreción de gastrina se debe en general a *gastrinomas* productores de gastrina, que pueden localizarse en el páncreas, el duodeno o las partes blandas peripancreáticas. El clásico síndrome de «Z-E» incluye una tríada de enfermedad ulcerosa péptica grave, hipersecreción gástrica y lesiones de los islotes pancreáticos.

Características clínicas (p. 1122)

La mayor parte de los pacientes consultan por diarrea; las úlceras gástricas y duodenales suelen ser múltiples. Aunque las úlceras son idénticas a las encontradas en la población general, con frecuencia no responden al tratamiento; además, pueden afectar a localizaciones poco frecuentes, como el yeyuno. Más de la mitad de los gastrinomas han ocasionado metástasis o invasión local cuando se diagnostican; aproximadamente el 25% se asocian a otros tumores endocrinos como parte del síndrome MEN-1.

Otras neoplasias endocrinas pancreáticas infrecuentes (p. 1122)

- Los tumores de células α (*glucagonomas*) se asocian a un aumento del glucagón y un síndrome que incluye diabetes leve, eritema necrolítico migratorio (un exantema cutáneo) y anemia.
- Los tumores de células δ (*somatostatonomas*) muestran una concentración alta de somatostatina y un síndrome que incluye diabetes mellitus, colelitiasis, esteatorrea e hipoclorhidria.
- El *VIPoma* produce un síndrome con diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria (*WDHA*); los tumores de la cresta neural (p. ej., neuroblastomas) pueden debutar con este mismo síndrome.
- Los tumores carcinoides pancreáticos producen serotonina.
- Los tumores endocrinos secretores de polipéptido pancreático son poco frecuentes y en general asintomáticos.

Glándulas suprarrenales (p. 1122)

Corteza suprarrenal (p. 1122)

Hiperfunción corticosuprarrenal (hipersuprarrenalismo) (p. 1122)

Los síndromes por hiperfunción suprarrenal se deben a una producción excesiva de uno o más de los tres esteroides corticosuprarrenales básicos:

- Síndrome de Cushing (exceso de glucocorticoides).
- Hiperaldosteronismo (exceso de mineralocorticoides).
- Síndromes adrenogenitales (exceso de andrógenos).

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing) (p. 1123)

El hipercortisolismo (síndrome de Cushing) se asocia a lo siguiente:

- Administración de glucocorticoides *exógenos* (la causa más frecuente).
- Trastornos primarios hipotalámico-hipofisarios asociados a hipersecreción de ACTH.
- Hipersecreción de cortisol por un adenoma, carcinoma o hiperplasia nodular suprarrenal.
- Producción ectópica de ACTH por una neoplasia no endocrina.

La *hipersecreción hipofisaria de ACTH (enfermedad de Cushing)* se produce en mujeres (relación 4:1) y es la causa del 70% de los casos de hipercortisolismo *endógeno*. La mayor parte de los casos se asocian a un adenoma hipofisario productor de ACTH. La concentración sérica de ACTH está aumentada y no se suprime con una provocación con dosis bajas de dexametasona, pero sí con una dosis alta.

La *secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios* es responsable del 10% de los casos de *síndrome de Cushing* endógena. Se describen sobre todo en hombres de 40 a 60 años y se asocian a carcinomas pulmonares de células pequeñas, aunque también se puede producir ACTH en los carcinoides, el carcinoma medular de tiroides y los tumores de células de los islotes. La concentración de ACTH sérica está elevada y su secreción es completamente insensible a la administración de dosis altas o bajas de dexametasona. En raras ocasiones el síndrome de Cushing se produce por la secreción ectópica de factor liberador de corticotropina (CRF), con la consiguiente hiperproducción de ACTH e hipercortisolismo.

Las *neoplasias suprarrenales primarias* (p. ej., adenoma [10% de los casos] o carcinoma [5% de los casos]) son las causas más frecuentes de síndrome de Cushing *independiente de ACTH*. Las concentraciones de ACTH son bastante bajas (inhibición por retroalimentación) y la provocación con dexametasona no influye sobre las concentraciones de cortisol.

La *hiperplasia cortical primaria independiente de ACTH* es poco frecuente; a menudo se traduce en una *hiperplasia macronodular* de la corteza suprarrenal. Aunque la hiperplasia macronodular es autónoma de ACTH, la producción de cortisol puede estar controlada por *hormonas distintas de ACTH* (p. ej., LH, ADH o serotonina), para la cual el epitelio sobreexpresa los receptores correspondientes. La hiperplasia macronodular se describe también en pacientes con el *síndrome de McCune-Albright* (secundario a mutaciones activadoras de *GNAS*) y cuando se producen mutaciones de los genes que controlan el AMPc intracelular.

Morfología (p. 1123)

- *Hipófisis*: independientemente de la causa, las concentraciones altas de glucocorticoides determinan la presencia de *hialina de Crooke*, que consiste en que el citoplasma basófilo granular normal de las células productoras de ACTH se vuelve pálido y homogéneo por el depósito de filamentos de queratina.
- *Suprarrenales*: la morfología depende de la causa del hipercortisolismo.
 - Los *glucocorticoides exógenos* suprimen la ACTH endógena y determinan atrofia cortical; la zona glomerular tendrá un espesor normal, dado que su función es independiente de ACTH.

- El *aumento endógeno de ACTH* provoca una hiperplasia cortical bilateral.
- La *hiperplasia macronodular* corresponde a un borramiento casi completo de la corteza por nódulos ≤ 3 cm, que contienen una mezcla de células ricas y pobres en lípidos.
- Las *neoplasias primarias* se parecen a las neoplasias corticales no funcionales (v. más adelante); los adenomas suelen ser pequeños (< 30 g), amarillos y bien delimitados, mientras que los carcinomas suelen ser más grandes y no encapsulados. Se encuentra atrofia de la corteza residual adyacente y la glándula contralateral.

Evolución clínica (p. 1124). El síndrome de Cushing se desarrolla lentamente y las manifestaciones precoces (hipertensión y aumento de peso) son inespecíficas. Sin embargo, el complejo sindrómico florido presenta una serie de rasgos característicos, incluidos los siguientes:

- Redistribución del tejido adiposo con obesidad central, cara de luna llena y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello y la espalda («joroba de búfalo»).
- Atrofia de las fibras musculares de contracción rápida de tipo 2, con reducción de la masa muscular y debilidad de los músculos proximales.
- Hiperglucemia, glucosuria y polidipsia (*diabetes secundaria*) debida a la gluconeogénesis inducida por el cortisol y la inhibición de la captación de glucosa.
- Mala cicatrización de las heridas y estrías abdominales por los efectos catabólicos sobre el colágeno.
- Resorción ósea y osteoporosis con aumento del riesgo de fracturas.
- Aumento del riesgo de infección por la inmunodepresión.
- Hirsutismo y alteraciones menstruales.
- Alteraciones mentales, como depresión y psicosis franca.

Hiperaldosteronismo primario (p. 1125)

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por una secreción autónoma de aldosterona, que determina retención de sodio y excreción de potasio, con la consiguiente hipertensión e hipopotasemia. El sistema renina-angiotensina se suprime y la actividad de renina plasmática es baja. Las causas son las siguientes:

- El *hiperaldoesteronismo primario idiopático* representa el 60% de los casos; se ignora la causa.
- *Neoplasias corticosuprarrenales* (35% de los casos); suelen ser adenomas solitarios secretores de aldosterona (*síndrome de Conn*), que aparecen típicamente en pacientes de edad media, con una relación mujer:hombre de 2:1. El carcinoma corticosuprarrenal es una causa menos frecuente, salvo en los niños.
- El *hiperaldoesteronismo remediable con glucocorticoides* es una forma hereditaria poco frecuente causada por la fusión entre los genes *CYP11B1* (gen de la 11β -hidroxilasa) y *CYP11B2* (gen para la aldosterona sintasa); la secreción de aldosterona viene regulada por ACTH y por eso se puede suprimir con glucocorticoides exógenos.

En el *hiperaldoesteronismo secundario* la liberación de aldosterona se produce por activación del sistema renina-angiotensina; aparece en trastornos, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la reducción de la perfusión renal y el embarazo (por incremento de la síntesis de angiotensinógeno).

Morfología (p. 1126)

- *Macroscópica*: los *adenomas productores de aldosterona* suelen ser lesiones solitarias, pequeñas, encapsuladas, amarillentas; son más frecuentes en el lado izquierdo y la corteza normal adyacente no está atrofica.
- *Microscópica*: las células de los adenomas están cargadas de lípidos y se parecen a las células de la zona fascicular; con frecuencia tienen unas

inclusiones citoplásmicas laminadas eosinófilas positivas con ácido peryódico de Schiff (PAS; *cuerpos de espironolactona*).

- La *hiperplasia idiopática primaria* se caracteriza por hiperplasia de unas células parecidas a las de la zona glomerular.

Evolución clínica (p. 1126). *La hipertensión es la característica fundamental*; la retención de sodio aumenta el sodio corporal total y expande el volumen de líquido extracelular. La aldosterona también contribuye a la disfunción endotelial, reduciendo la síntesis de óxido nítrico y aumentando el estrés oxidativo. La hipopotasemia, cuando aparece, se debe a una pérdida renal de potasio y puede dar lugar a distintas manifestaciones neuromusculares, como debilidad, parestesias, alteraciones visuales y, en ocasiones, tetania. El tratamiento es la resección de los adenomas, los antagonistas de la aldosterona (p. ej., espironolactona) para el aldosteronismo idiopático primario y la corrección de la causa de base en el aldosteronismo secundario.

Síndromes adrenogenitales (p. 1127)

Los trastornos de la diferenciación sexual (p. ej., virilización en la mujer o pubertad precoz masculina) pueden deberse a un trastorno gonadal o suprarrenal primario. A diferencia de los andrógenos gonadales, la ACTH regula la formación de andrógenos suprarrenales; por eso, la hipersecreción puede ser primaria o formar parte de la enfermedad de Cushing (fig. 24-6).

- Las *neoplasias corticosuprarrenales secretoras de andrógenos* suelen ser más carcinomas que adenomas.
- La *hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)* es un conjunto de trastornos metabólicos autosómicos recesivos, que afectan a las enzimas implicadas en la síntesis de esteroides suprarrenales; se afecta fundamentalmente la producción de cortisol, aunque algunos defectos se asocian también a pérdida de sal por alteraciones en la síntesis de aldosterona. La esteroidogénesis se deriva por otras vías (v. fig. 24-6) y esto aumenta la producción de andrógenos; en todos los casos aparece una hiperplasia corticosuprarrenal bilateral.

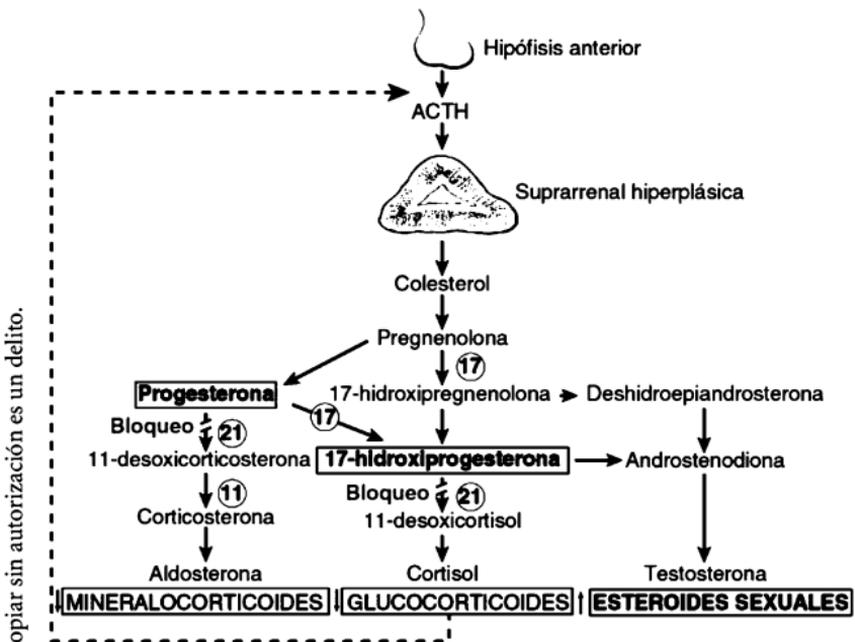


Figura 24-6 Consecuencias de la deficiencia de 21-hidroxilasa. La ausencia de esta enzima altera la síntesis de cortisol y aldosterona. La consiguiente pérdida de la inhibición por retroalimentación (*línea discontinua*) condiciona el incremento de la producción de ACTH con hiperplasia cortical y desviación de la esteroidogénesis hacia la síntesis de testosterona. En los números marcados con círculos se muestran los lugares de acción de la 11-, 17- y 21-hidroxilasa.

Deficiencia de 21-hidroxilasa (p. 1128)

La deficiencia de 21-hidroxilasa se debe a mutaciones de *CYP21A* y condiciona una conversión defectuosa de progesterona a 11-desoxicorticosterona; es responsable de > 90% de las HSC y, en función de la naturaleza de la mutación, se puede manifestar como tres síndromes distintos:

- El *síndrome pierde sal* se asocia a una deficiencia completa de la actividad de 21-hidroxilasa con ausencia completa de producción de aldosterona y cortisol. Se reconoce poco después del nacimiento, por pérdida de sal, hiponatremia e hiperpotasemia, que producen acidosis, hipotensión y colapso cardiovascular; las mujeres muestran virilización.
- El *síndrome adrenogenital virilizante simple sin pérdida de sal* se asocia a una pérdida incompleta de la actividad de la hidroxilasa (un tercio de los casos). Los pacientes tienen suficiente aldosterona para evitar las crisis de pérdida de sal, pero la falta de producción de cortisol determina un aumento de la secreción de ACTH con el consiguiente aumento de la síntesis de testosterona.
- El *virilismo suprarrenal no clásico (de aparición tardía)* es más frecuente que los demás síndromes; en este caso, la deficiencia parcial de 21-hidroxilasa provoca ausencia de síntomas o rasgos sutiles por exceso de andrógenos, que aparecen en fases tardías de la vida (p. ej., hirsutismo, acné o alteraciones menstruales).

Evolución clínica (p. 1128). Las consecuencias clínicas dependen de la deficiencia enzimática específica; los efectos se relacionan con el exceso de andrógenos y/o aldosterona y la deficiencia de glucocorticoides. Se debería sospechar una HSC en cualquier neonato con genitales ambiguos; las deficiencias enzimáticas graves durante la lactancia pueden resultar mortales. Los pacientes con HSC reciben suplementos de glucocorticoides y/o mineralocorticoides exógenos para las variantes pierde sal.

Insuficiencia corticosuprarrenal (p. 1129)

La insuficiencia se puede producir por una pérdida aguda o crónica primaria de la función suprarrenal o de forma secundaria por la reducción de la producción de ACTH.

Insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria (p. 1129)

La insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria se puede deber a:

- Aumento súbito de las necesidades de glucocorticoides en los pacientes con insuficiencia crónica (*crisis suprarrenal*).
- Retirada rápida de los esteroides o falta de aumento de las dosis de los mismos en períodos de estrés en pacientes con supresión suprarrenal secundaria al tratamiento a largo plazo con glucocorticoides.
- Hemorragia suprarrenal masiva (p. ej., hemorragia suprarrenal neonatal, coagulación intravascular diseminada posquirúrgica, síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen (p. 1129)

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen es un cuadro infrecuente, aunque catastrófico, caracterizado por:

- Infección septicémica masiva, clásicamente secundaria a meningococos (aunque otras infecciones bacterianas virulentas también pueden provocarlo).
- Hipotensión y shock rápidamente progresivos.
- Coagulación intravascular diseminada con púrpura.
- Hemorragia suprarrenal masiva con insuficiencia suprarrenal; la evolución clínica puede ser devastadora, salvo que se diagnostique con rapidez y se realiza una antibioterapia adecuada.

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison) (p. 1130)

La insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria es un trastorno poco frecuente asociado a la destrucción de al menos el 90% de la corteza suprarrenal. Las causas son:

- *Suprarrenalitis autoinmunitaria* (60-70% de los casos):
 - El *APS1* se debe a mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*). *AIRE* codifica un factor de transcripción tímico que regula la expresión de muchos antígenos de los tejidos periféricos; la expresión tímica de estos antígenos permite a los linfocitos T autorreactivos sufrir una delección clonal. Si *AIRE* no funciona bien, se compromete la tolerancia central y aparece la autoinmunidad. Los pacientes con un *SPA1* desarrollan autoanticuerpos frente a *IL-17* e *IL-22*, las principales citocinas efectoras en las defensas frente a las infecciones por hongos. El *APS1* se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica y alteraciones de la piel, esmalte dental y uñas (distrofia ectodérmica), que se asocian a una combinación de trastornos autoinmunitarios específicos de órgano (p. ej., suprarrenalitis autoinmunitaria, hipoparatiroidismo autoinmunitario, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa).
 - El *síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 2 (APS2)* suele debutar en los primeros años adultos, como combinación de insuficiencia suprarrenal y tiroiditis autoinmunitaria o diabetes de tipo 1; no se produce candidiasis mucocutánea ni displasia ectodérmica.
- Los *procesos infecciosos*, sobre todo la tuberculosis y las infecciones por algunos hongos, como *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*. Los pacientes con sida tienen un riesgo especial de sufrir una insuficiencia suprarrenal secundaria a complicaciones de la enfermedad (p. ej., citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, sarcoma de Kaposi).
- *Neoplasias metastásicas*, sobre todo carcinomas de pulmón y mama.
- Algunos trastornos genéticos poco frecuentes, como la *hipoplasia suprarrenal congénita* (un trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones en un factor de transcripción implicado en el desarrollo de la suprarrenal) y la *adrenoleucodistrofia* (v. capítulo 28).

Evolución clínica (p. 1131). Las características de la enfermedad de Addison son debilidad, fatiga y anorexia de aparición insidiosa; los pacientes presentan también hiperpotasemia, hiponatremia e hipotensión por insuficiencia de mineralocorticoides. La hiperpigmentación cutánea se puede deber a un incremento de POMC (por la pérdida de la retroalimentación que el cortisol ejerce sobre la hipófisis), que es el péptido precursor para la ACTH y la MSH. El estrés agudo (p. ej., traumatismos o infecciones) puede precipitar una crisis suprarrenal aguda, que progresa rápido hasta la muerte salvo que se inicie de forma inmediata el tratamiento con corticoesteroides.

Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria (p. 1131)

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria se asocia a cualquier trastorno hipotalámico o hipofisario con reducción de la producción de ACTH (p. ej., tumor, infección, infarto); puede ser una deficiencia aislada o asociarse a una reducción de las concentraciones de otras hormonas hipofisarias (*panhipopituitarismo*). Se distingue del hiposuprarrenalismo primario por:

- Ausencia de hiperpigmentación.
- Concentraciones de aldosterona casi normales, dado que la producción es en gran medida independiente de ACTH; por eso la hiponatremia y la hiperpotasemia no son características de la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.

Neoplasias corticosuprarrenales (p. 1132)

La mayoría de las neoplasias corticosuprarrenales son esporádicas, aunque el *síndrome de Li-Fraumeni* (asociado a mutaciones en la línea germinal de *p53*) y el *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (un trastorno de la impronta génica) se asocian a la aparición de carcinomas a este nivel. Los carcinomas corticosuprarrenales son tumores muy agresivos (la supervivencia media son 2 años) y suelen corresponder a lesiones infiltrantes de gran tamaño cuando se diagnostican por primera vez; tienden a infiltrar la vena suprarrenal, la vena cava inferior y los linfáticos. Los adenomas funcionales se suelen asociar a hiperaldosteronismo y síndrome de Cushing, mientras que los carcinomas funcionales suelen producir virilización. No es posible distinguir desde un punto de vista morfológico los tumores funcionales y no funcionales y para distinguirlos es preciso medir las hormonas o los metabolitos importantes en el laboratorio.

Morfología (p. 1132)

• Adenomas:

- *Macroscópica*: los tumores son lesiones bien delimitadas, pardo-amariillentas, de hasta 2,5 cm de diámetro. En los adenomas no funcionales la corteza adyacente tiene un espesor normal; en las neoplasias funcionales la corteza adyacente muestra atrofia.
- *Microscópica*: las lesiones se parecen a las células corticales normales, aunque no es raro encontrar atipia nuclear.

• Carcinomas corticosuprarrenales:

- *Macroscópica*: los tumores suelen ser abigarrados, con focos de hemorragia, cambio quístico y necrosis.
- *Microscópica*: las células van desde bien diferenciadas a muy anaplásicas.

Otras lesiones suprarrenales (p. 1133)

La prevalencia de «incidentalomas suprarrenales» descubiertos en una TC es del 4%, aunque la prevalencia aumenta con la edad; la inmensa mayoría son adenomas corticales no secretores. Otras lesiones son los quistes suprarrenales y los *mielolipomas suprarrenales*; estas últimas son lesiones benignas constituidas por grasa madura y elementos hematopoyéticos.

Médula suprarrenal (p. 1133)

La mayor parte de los trastornos de la médula suprarrenal son neoplasias; los neuroblastomas y otros tumores neuroblásticos se comentan en el capítulo 10.

Feocromocitoma (p. 1134)

Los feocromocitomas son tumores relativamente infrecuentes de las células cromafines. Producen catecolaminas y debutan en los casos típicos como una hipertensión; por eso, son importantes como causa susceptible de corrección quirúrgica de hipertensión. Se pueden recordar siguiendo la «regla de los 10»:

- El 10% son suprarrenales (p. ej., órgano de Zuckerkanndl o cuerpo carotídeo), pero en estas localizaciones se llaman *paragangliomas*.
- El 10% de los feocromocitomas suprarrenales esporádicos son bilaterales (50% en los casos asociados a síndromes familiares).
- El 10% muestran un comportamiento biológico maligno (p. ej., asociado a metástasis); se produce malignidad en el 20-40% de los síndromes familiares o en los feocromocitomas extrasuprarrenales.
- El 10% *no* se asocian a hipertensión.
- Hasta un 25% de los feocromocitomas (no un 10%, por desgracia) aparecen en el seno de síndromes familiares asociados a mutaciones en la línea germinal de al menos uno de seis genes distintos, incluidos los síndromes MEN-2A y 2B (mutaciones en *RET*, descritos más adelante),

neurofibromatosis de tipo I (mutaciones de *NF1*; v. capítulo 7), síndrome de von Hippel-Lindau (VHL; mutaciones de *VHL*; v. capítulo 28) y síndromes de paragangliomas familiares (mutaciones de las subunidades del complejo succinato deshidrogenasa).

Morfología (p. 1134)

- **Macroscópica:** los tumores pueden ir desde 1 g a 4 kg. Son lesiones rídicamente vasculares y la superficie de corte suele ser pardo-amarillenta con hemorragia, necrosis o cambio quístico. La incubación de tejido fresco con dicromato potásico hace que el tumor se vuelva negro por la oxidación de las catecolaminas (por eso se llaman *chromafines*).
- **Microscópica:** los tumores están constituidos por nidos (*zellballen*) de células principales poligonales a fusiformes (que muestran marcadores neuroendocrinos) mezcladas con células sustentaculares, que expresan S-100, todo ello delimitado por una rica red vascular. Es frecuente encontrar pleomorfismo celular y nuclear. La presencia de metástasis es el único criterio de malignidad.

Evolución clínica (p. 1135)

La consecuencia clínica dominante en los pacientes con un feocromocitoma es la hipertensión, que es típicamente paroxística (debida a la súbita liberación de catecolaminas) con incrementos abruptos de la presión arterial, taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, temblor y sensación de aprehensión. La hipertensión aguda puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, arritmias cardíacas y/o hemorragia cerebral. Las complicaciones cardíacas se explican también por las lesiones isquémicas del miocardio secundarias a la vasoconstricción inducida por catecolaminas. El diagnóstico de laboratorio se basa en el aumento de las catecolaminas urinarias y sus metabolitos (p. ej., ácido vainililmandélico). La extirpación quirúrgica necesita un bloqueo adrenérgico intraoperatorio para prevenir las crisis hipertensivas; el tratamiento de la enfermedad metastásica necesita control a largo plazo de la presión arterial.

Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (p. 1136)

Las MEN son un grupo de trastornos hereditarios que determinan lesiones proliferativas (hiperplasia, adenomas o carcinomas) de múltiples órganos endocrinos (tabla 24-7). En comparación con los tumores esporádicos, los asociados a MEN:

- Aparecen en edades más tempranas que las variantes esporádicas.
- Se originan en múltiples órganos, de forma sincrónica (al mismo tiempo) o secuencialmente.
- Suelen ser multifocales.
- Suelen venir precedidos por una hiperplasia endocrina asintomática.
- Suelen venir precedidos por un estadio de hiperplasia endocrina asintomática que afecta a la célula de origen (p. ej., hiperplasia de las células C adyacente a los carcinomas medulares de tiroides).
- Suelen ser más agresivos y recaen en un porcentaje de casos más elevado.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo I (p. 1136)

La MEN-1 (síndrome de Wermer) se caracteriza clásicamente por las tres «P»:

- **Paratiroides:** hiperparatiroidismo primario, secundario a hiperplasia o adenomas, que aparece en el 80-95% de los pacientes y a menudo es la manifestación inicial.
- **Páncreas:** los tumores endocrinos son típicamente agresivos (debutan con metástasis) y con frecuencia funcionales. El péptido pancreático es la hormona que se produce con mayor frecuencia, de forma que no siempre existe un síndrome de hipersecreción asociado; los insulinomas y gastrinomas son los siguientes en frecuencia.
- **Pituitaria (hipófisis):** los adenomas adenohipofisarios suelen ser prolactinomas.

TABLA 24-7 Síndromes de neoplasia endocrina múltiple

	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Hipófisis	Adenomas		
Paratiroides	Hiperplasia +++ Adenomas +	Hiperplasia +	
Islotes pancreáticos	Hiperplasia ++ Adenomas ++ Carcinomas +++		
Suprarrenal	Hiperplasia cortical	Feocromocitoma ++	Feocromocitoma +++
Tiroides		Hiperplasia de células C +++ Carcinoma medular+++	Hiperplasia de células C +++ Carcinoma medular +++
Cambios extraendocrinos			Ganglioneuomas mucocutáneos Hábito marfanoide
<i>Locus del gen mutante</i>	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>RET</i>

Frecuencia relativa: +, infrecuente; +++, frecuente.

Es importante destacar que el duodeno (que *no* lleva ninguna «P») es el origen más frecuente de los gastrinomas en la MEN-1; estos pacientes pueden desarrollar también tumores carcinoides, adenomas tiroideos y corticosuprarrenales y lipomas.

La MEN-1 se debe a mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores *MEN1*, que codifica la proteína *menina*, componente de distintos complejos de factores de transcripción. La hiperproducción de hormonas peptídicas domina el cuadro clínico y la muerte se suele deber al comportamiento maligno de uno de los tumores.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (p. 1137)

La MEN-2 se divide en tres síndromes distintos:

- El *MEN-2A* (*síndrome de Sipple*) se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (casi el 100%), feocromocitoma (40-50%) e hiperplasia de la paratiroides con hipercalcemia (10-20%). Se debe a mutaciones en la línea germinal con ganancia de función del protooncogén *RET* (v. capítulo 7).
- El *MEN-2B* se caracteriza por carcinomas medulares de tiroides y feocromocitomas, pero no sufren hiperparatiroidismo; sin embargo, estos pacientes presentan neuromas o ganglioneuromas a múltiples niveles y presentan un hábito marfanoide, con un esqueleto axial largo y articulaciones hiperextensibles. Este síndrome se debe a una sustitución de un solo aminoácido en *RET*, que determina la activación constitutiva de la actividad tirosina cinasa.
- El *carcinoma medular de tiroides familiar* es una variante de *MEN-2A* con importante predisposición al desarrollo de tumores malignos tiroideos, pero sin las demás manifestaciones clínicas.

Aunque la detección selectiva genética de *MEN-1* tiene una utilidad cuestionable a largo plazo, la detección selectiva de los familiares de riesgo de pacientes con síndromes *MEN-2* puede salvarles la vida, dado que una tiroidectomía precoz puede mitigar las complicaciones mortales que genera el carcinoma medular de tiroides.

Glándula pineal (p. 1137)

El principal producto de secreción de la glándula pineal es la melatonina, implicada en el control de los ritmos circadianos, incluido el ciclo vigilia-sueño.

Los tumores pineales son excepcionalmente infrecuentes; la mayor parte (50-70%) se originan en células germinales embrionarias secuestradas y con frecuencia adoptan la forma de *germinomas* parecidos a los seminomas testiculares.

Pinealomas (p. 1137)

Los pinealomas son auténticos tumores de los pineocitos (a diferencia de los tumores de células germinales). Se clasifican en función del grado de diferenciación (pineoblastomas frente a pineocitomas); los tumores peor diferenciados (pineoblastomas) tienen un comportamiento más agresivo.

La piel: más que una barrera mecánica (p. 1141)

- Las *células epiteliales escamosas (queratinocitos)* representan la mayor parte de las células epidérmicas, están estrechamente adheridas entre sí por desmosomas y sintetizan la barrera mecánica de queratina; producen también citocinas, que regulan el ambiente de la piel, y defensas antimicrobianas.
- Los *melanocitos* producen un pigmento llamado *melanina* que absorbe la radiación ultravioleta (UV) del sol.
- Las *células dendríticas (células de Langerhans)* en la epidermis y los *dendrocitos* procesan y presentan antígenos para activar el sistema inmunitario.
- Los linfocitos T (colaboradores, citotóxicos y reguladores) se localizan de forma específica en la piel gracias a la expresión del antígeno asociado a los linfocitos cutáneos (CLA) y de los receptores para quimiocinas CCR4 y CCR10; existen también pequeñas cantidades de linfocitos B.
- El *microbioma cutáneo* de gérmenes simbióticos-comensales impide la colonización y «educa» al sistema inmunitario cutáneo para potenciar las respuestas frente a los posibles patógenos.
- *Órganos terminales neurales*:
 - Las *fibras nerviosas aferentes* detectan el dolor, la temperatura, la vibración y el tacto.
 - Las *fibras eferentes autónomas* regulan las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores y también pueden influir sobre las respuestas inmunitarias cutáneas.
 - Las *células de Merkel* pueden realizar funciones neuroendocrinas y/o mecanorreceptoras.
- Los *órganos terminales neurales* detectan el dolor y la temperatura; las *células de Merkel* neuroendocrinas también residen en la capa basal de la epidermis.
- Las *glándulas sudoríparas* permiten el enfriamiento.
- Los *folículos pilosos* elaboran los tallos de pelo y son una reserva de células madre epiteliales.
- *Nomenclatura macroscópica y microscópica* de las lesiones cutáneas (tabla 25-1).

Trastornos de la pigmentación y de los melanocitos (p. 1143)

Peca (efélide) (p. 1143)

Las pecas son lesiones pigmentadas frecuentes en los niños; son máculas de 1 a 10 mm, pardo-rojizas a marrones, cuyo color se atenúa o acentúa en función del grado de exposición solar. La densidad de los melanocitos es normal; la hiperpigmentación de las lesiones refleja una producción excesiva focal de melanina y/o aumento del paso de pigmento a los queratinocitos basales. Las manchas *café con leche* de la neurofibromatosis (v. capítulo 27) se parecen histológicamente, pero son más grandes, aparecen independientemente de la exposición solar y contienen melanosomas agregados (macromelanosomas).

TABLA 25-1 Nomenclatura de las lesiones cutáneas

	Definición
Lesiones macroscópicas	
Escama	Excrecencia en forma de lámina seca y córnea; habitualmente resultado de una cornificación imperfecta
Escoriación	Lesión traumática que rompe la epidermis y produce una zona lineal desnuda (es decir, arañazo profundo); a menudo autoinducida
Habón	Lesión elevada, transitoria y pruriginosa con blanqueado variable y eritema como resultado del edema dérmico
Liquenización	Piel rugosa y engrosada (similar al líquen de las rocas); habitualmente es el resultado de un roce repetido
Mácula, placa	Lesión plana circunscrita que se distingue de la piel que la rodea por el color. Las máculas tienen 5 mm de diámetro o menos; las placas son mayores de 5 mm
Onicólisis	Separación de la placa ungueal del lecho ungueal
Pápula, nódulo	Lesión elevada en forma de cúpula o con parte superior plana. Las pápulas tienen 5 mm o menos, mientras que los nódulos tienen más de 5 mm
Placa	Lesión elevada con parte superior plana, habitualmente mayor de 5 mm (puede deberse a la unión de pápulas)
Pústula	Lesión definida elevada llena de pus
Vesícula, ampolla	Lesión elevada llena de líquido de 5 mm o menos (vesícula) o mayor de 5 mm (ampolla). Ampolla es el término más frecuente usado para ambas
Lesiones microscópicas	
Acanthisis	Hiperplasia epidérmica difusa
Disqueratosis	Queratinización anómala y prematura dentro de las células por debajo del estrato granuloso
Erosión	Falta de continuidad de la piel que muestra una pérdida incompleta de la epidermis
Espangiosis	Edema intercelular de la epidermis
Exocitosis	Infiltración de la epidermis por células inflamatorias
Hipergranulosis	Hiperplasia del estrato granuloso, debida, a menudo, a un frotado intenso
Hiperqueratosis	Engrosamiento del estrato córneo asociado, a menudo, a una anomalía cualitativa de la queratina
Lentiginoso	Un patrón lineal de proliferación de melanocitos dentro de la capa de células basales epidérmicas
Papilomatosis	Elevación de la superficie causada por hiperplasia y aumento de tamaño de papilas dérmicas contiguas
Paraqueratosis	Queratinización con retención de los núcleos en el estrato córneo. La paraqueratosis es normal en las mucosas
Tumefacción hidrópica (balonamiento)	Edema intracelular de los queratinocitos, que se ve a menudo en las infecciones víricas
Úlcera	Falta de continuidad de la piel que muestra una pérdida completa de la epidermis y revela la dermis o el tejido subcutáneo
Vacuolización	Formación de vacuolas dentro o junto a las células; se refiere, a menudo, a la zona de la membrana basal

Lentigo (p. 1144)

Los lentigos son máculas benignas hiperpigmentadas (5-10 mm), frecuentes durante la lactancia y la infancia; pueden afectar a la piel y las mucosas. Los lentigos no se oscurecen con la exposición solar; las lesiones muestran una típica hiperplasia sin formación de nidos de los melanocitos basales con hiperpigmentación, que a menudo se asocia a elongación y adelgazamiento de las crestas epidérmicas.

Nevo melanocítico (nevo pigmentado, lunar) (p. 1144)

Los nevos melanocíticos son *neoplasias de los melanocitos* adquiridas o congénitas; los nevos adquiridos comunes son pápulas bien delimitadas, de color pardo claro uniforme, que miden 6 mm o menos, aunque existen distintos tipos (tabla 25-2).

Patogenia (p. 1144)

Muchos nevos presentan mutaciones adquiridas de los genes *BRAF* o *NRAS*, que participan en la transmisión de señales de *RAS* (v. más adelante). Estos cambios producen un período limitado de proliferación, que se sigue en la mayor parte de los casos de una parada permanente del crecimiento por acumulación de p16/INK4a (un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina).

Morfología (p. 1144)

Los nevos surgen a partir de los melanocitos basales: células redondeadas de núcleos uniformes y con nucléolos poco llamativos (fig. 25-1); los nevos maduran a través de unos estadios característicos:

- Los *nevos de la unión* (p. ej., nidos de células del nevo en la unión dermoepidérmica) son las lesiones más tempranas.
- Los *nevos compuestos* se desarrollan como nidos o cordones de melanocitos, que se extienden hacia la dermis subyacente.
- En los *nevos intradérmicos* se pierde el componente epidérmico.
- Conforme las células del nevo entran en la dermis, maduran y se vuelven más pequeñas y no pigmentadas, por lo que recuerdan al tejido neural (*neurotización*).

Los melanomas muestran en comparación una maduración escasa o nula.

TABLA 25-2 Variantes representativas de los nevos melanocíticos

Variante de nevo	Características arquitecturales diagnósticas	Características citológicas diagnósticas	Relevancia clínica
Nevo congénito	Crecimiento dérmico profundo y en ocasiones subcutáneo alrededor de los anejos, haces neurovasculares y paredes vasculares	Idéntico a los nevos adquiridos convencionales	Presente en el nacimiento; las variantes de mayor tamaño tienen un riesgo de melanoma aumentado
Nevo azul	Infiltración dérmica sin formación de nidos, a menudo con fibrosis asociada	Células del nevo muy dendríticas y muy pigmentadas	Nódulo negro-azulado, que con frecuencia se confunde clínicamente con un melanoma
Nevo de células epitelioides y fusiformes (nevo de Spitz)	Crecimiento fascicular	Células grandes, redondeadas, con citoplasma rosa-azulado; células fusiformes	Frecuente en niños; nódulo rojo-rosado; a menudo se confunde clínicamente con un hemangioma
Nevo en halo	Infiltrado linfocítico alrededor de las células del nevo	Idéntico al nevo adquirido convencional	Respuesta inmunitaria del anfitrión frente a las células del nevo y de los melanocitos circundantes normales
Nevo displásico	Grandes nidos intraepidérmicos coalescentes	Atipia citológica	Posible precursor de los melanomas

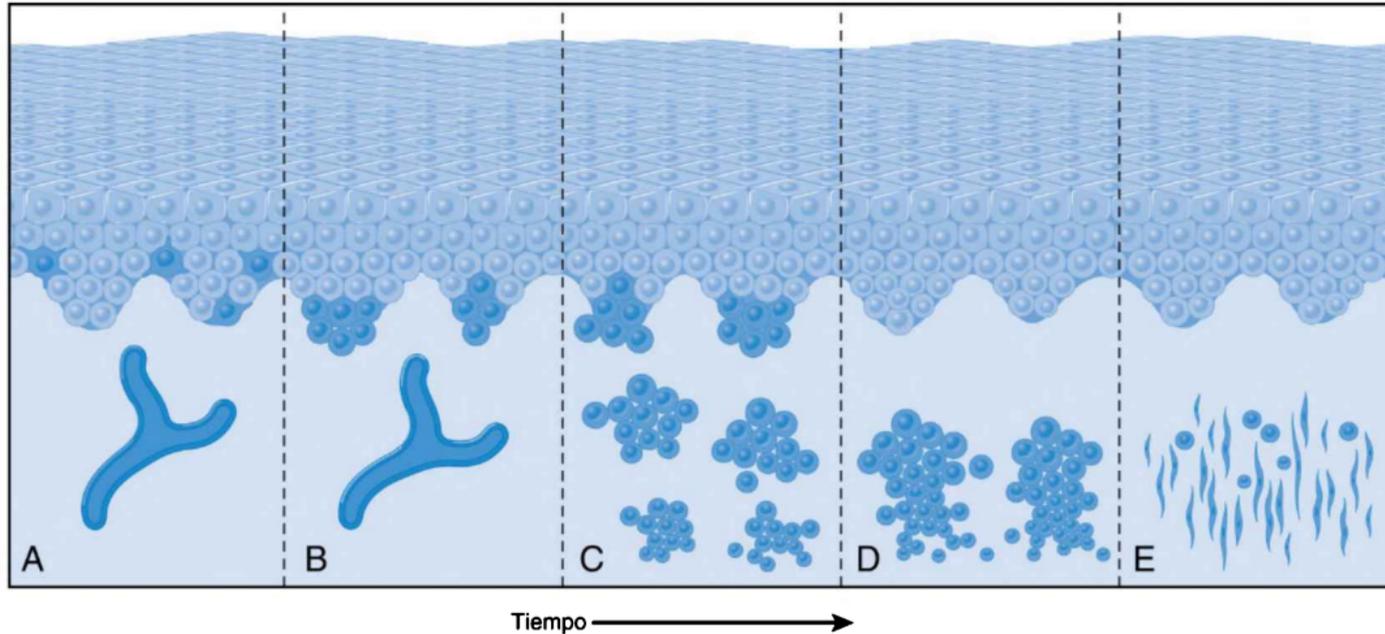


Figura 25-1 Secuencia de maduración de los nevos melanocíticos no displásicos; los nevos atraviesan típicamente toda la secuencia, aunque se pueden «detener» en cualquier estadio durante un tiempo variable. **A.** En la piel normal solo se reconocen melanocitos basales aislados. **B.** Nevo de la unión. **C.** Nevo compuesto. **D.** Nevo intradérmico. **E.** Nevo intradérmico maduro con *neurotización*.

Nevos displásicos (p. 1146)

Los nevos displásicos son más grandes (> 5 mm) que la mayor parte de los nevos adquiridos; se trata de máculas planas o placas levemente elevadas de pigmentación variada y con márgenes irregulares, que se localizan en piel tanto expuesta como protegida del sol. Puede llegar a haber cientos de lesiones en los pacientes con *síndrome del nevo displásico* y la mitad de estos pacientes sufren un melanoma antes de los 60 años, alguno originado sobre un nevo displásico. Sin embargo, la mayor parte de los nevos displásicos son estables clínicamente y las lesiones esporádicas se asocian a un riesgo bajo de transformación en malignas.

Patogenia (p. 1146)

El *síndrome del nevo displásico* es un trastorno autosómico dominante que con frecuencia se asocia a mutaciones de las proteínas implicadas en el ciclo celular (p. ej., *CDKN2A* que codifica p16/INK4a o la cinasa dependiente de ciclina *CDK4*); son frecuentes también las mutaciones adquiridas de *NRAS* y *BRAF*. Dado que no todas las mutaciones en línea germinal de *CDKN2A* o *CDK4* producen nevos displásicos ni todos los nevos displásicos presentan mutaciones en estos genes, otros genes modificadores están implicados, incluida la sobreexpresión de *TERT* (que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa).

Morfología (p. 1146)

Histológicamente, la mayor parte de los nevos displásicos son nevos compuestos con atipia citológica y arquitectural, como por ejemplo nidos grandes y fusionados de células del nevo, hiperplasia lentiginosa de los melanocitos, fibrosis lineal de la dermis papilar e incontinencia pigmentaria (liberación de melanina de los melanocitos muertos, que llega a la dermis).

Melanoma (p. 1147)

Es un tumor maligno que suele originarse en la piel, aunque también puede hacerlo en las mucosas oral y anogenital, esófago, meninges y los ojos. La incidencia de melanoma cutáneo está aumentando y cada año se producen aproximadamente 76.000 casos y 9.700 muertes en EE. UU. por esta causa (en 2014).

Patogenia (p. 1147)

La exposición solar y los genes heredados son los más importantes.

- La mayor parte de los melanomas se originan en áreas expuestas al sol y el riesgo es máximo en los individuos de piel clara; las quemaduras solares graves en las primeras etapas de la vida son el factor de riesgo más importante.
- El 10-15% de los melanomas son familiares y se suelen asociar al síndrome del nevo displásico.
- Los polimorfismos relacionados con la producción de melanina aumentan el riesgo de forma modesta en personas de piel clara.
- Las mutaciones que aumentan las vías de proliferación *RAS* y *PI3K/AKT* se asocian de una forma muy importante a los melanomas esporádicos; las mutaciones activadoras de *BRAF* (que codifica una cinasa de serina/ treonina distal a *RAS*) se encuentran en el 40-50% de los melanomas y existen mutaciones activadoras de *NRAS* en otro 15-20% de casos más (fig. 25-2).
- Las mutaciones que reducen la actividad de la proteína *RB* o que afectan a los genes que codifican los inhibidores de *CDK* (p. ej., p16/INK4a) se asocian de forma importante a los melanomas familiares y esporádicos y posiblemente son importantes para la pérdida del envejecimiento celular en los melanomas.
- Las mutaciones del promotor de *TERT* (que codifica la subunidad catalítica de la telomerasa) aparece en un 70% de los tumores, conformando sitios de unión para los factores de transcripción de la familia Ets (regulados al alza por la transmisión de señales de *BRAF*) y que permiten evitar la senescencia replicativa de estos tumores.

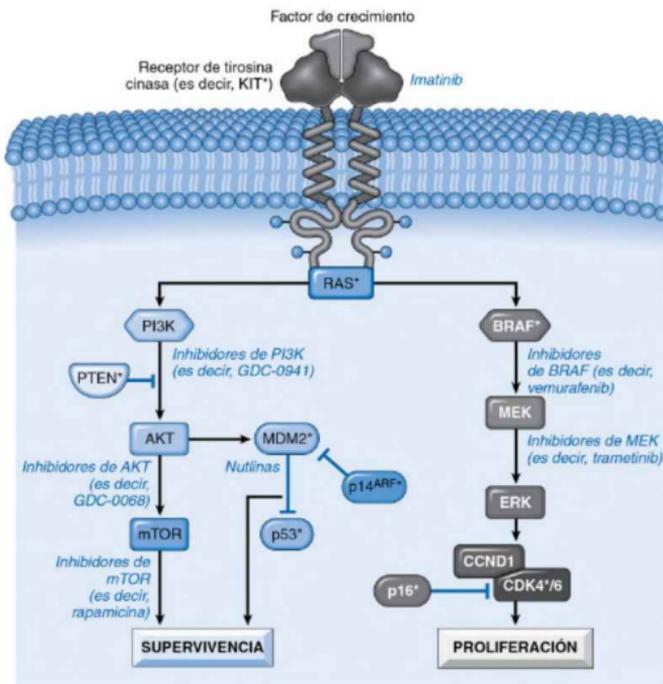


Figura 25-2 Mecanismos intracelulares (y dianas terapéuticas) en la vía al melanoma. Los factores de crecimiento activan los circuitos de señales en los que participan receptores tirosina cinasas (p. ej., KIT), RAS y dos vías clave situadas a continuación, que comprenden la de la serina/treonina cinasa BRAF y la de la fosfolipido cinasa PI3K. Las proteínas indicadas con asteriscos están mutadas en el melanoma. Se indican los componentes de estas vías, que son dianas de fármacos.

Morfología (p. 1149)

Los melanomas están constituidos por células grandes con núcleos irregulares y amplios, y una cromatina que forma agregados en la periferia, con prominentes nucléolos eosinófilos. Los melanomas evolucionan de un patrón de crecimiento radial a otro vertical:

- El *crecimiento radial* describe una diseminación horizontal en la epidermis y la dermis superficial; las células tumorales no tienen capacidad metastásica. Las lesiones son:
 - *Lentigo maligno*: lesión indolente en la cara, que puede no progresar durante décadas.
 - *Extensión superficial*: variante más frecuente de melanoma, que suele afectar a piel expuesta al sol.
 - *Lentiginoso acro/mucoso*: melanoma no relacionado con la exposición solar.
- El *crecimiento vertical* se produce de forma impredecible y se caracteriza por infiltración de la dermis por una masa clonal de células en expansión, que no muestran maduración. Estas células suelen tener capacidad metastásica y el riesgo de extensión distal se correlaciona con la profundidad de la invasión; la distancia (llamada *espesor de Breslow*) se mide desde la capa granulosa de la epidermis a las células tumorales intradérmicas más profundas.

Factores pronósticos (p. 1150)

Los factores pronósticos que predicen el riesgo de diseminación metastásica son (los factores más favorables se recogen entre paréntesis):

- Espesor de Breslow (el más fino es el mejor).
- Número de mitosis (< 1/mm²).
- Evidencia de remisión (ausente).
- Ulceración (ausente).
- Presencia de linfocitos infiltrantes en el tumor (abundantes).
- Sexo (mujer).
- Localización (extremidad).
- Micrometástasis en ganglio centinela (ausentes).

Características clínicas (p. 1150)

Los signos ABCDE de advertencia frente al melanoma incluyen *asimetría*, *bordes irregulares*, *color variado*, *aumento del diámetro* y *evolución* (cambio) con el tiempo, sobre todo cuando es rápido. El melanoma cutáneo puede cursar con dolor o prurito, aunque la mayor parte son asintomáticos. La mayoría miden más de 10 mm en el momento del diagnóstico y se suelen asociar a un color variado (que incluye negro, pardo, azul, rojo y gris); los signos clínicos más constantes son cambios recientes de tamaño, color o forma. Los márgenes suelen ser irregulares y/o escotados con zonas de hipopigmentación por la regresión focal.

Los tratamientos nuevos bloquean las vías RAS y PI3-AKT (v. fig. 25-2). Además, saber que el melanoma es inherentemente inmunógeno ha generado interés por tratamientos como los anticuerpos que bloquean CTLA4 o PD1 (v. capítulo 6).

Tumores epiteliales benignos (p. 1151)**Queratosis seborreicas** (p. 1151)

Las queratosis seborreicas aparecen de forma típica en pacientes de edad media o ancianos, especialmente en el tronco; unas lesiones faciales parecidas, aunque de menor tamaño, en pacientes de raza no blanca se llaman *dermatosis papulosa negra*. Cuando aparecen queratosis seborreicas en una cantidad muy abundante de forma explosiva, puede corresponder a un síndrome paraneoplásico (*signo de Leser-Trélat*), secundario a la elaboración por parte del tumor del factor de crecimiento transformante α (TGF- α). Posiblemente muchas de las lesiones esporádicas se relacionan con mutaciones activadoras del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3).

Morfología (p. 1151)

- **Macroscópica:** las lesiones son placas uniformes pardas a marrones, redondeadas y de aspecto sedoso o granular, que oscilan entre unos milímetros y varios centímetros de diámetro; pueden mostrar tapones llenos de queratina.
- **Microscópica:** las lesiones son exofíticas y tienen unos límites netos, con hiperplasia de células basaloides con grados de pigmentación variables e *hiperqueratosis*; otra característica frecuente es la presencia de *quistes córneos* llenos de queratina. Cuando se irritan e inflaman, las células basaloides pueden experimentar diferenciación escamosa.

Acantosis nigricans (p. 1151)

Las lesiones son placas engrosadas e hiperpigmentadas de aspecto sedoso, que se localizan de forma típica en las flexuras (p. ej., axila, ingle, cuello, región anogenital); pueden ser un marcador de trastornos benignos o malignos:

- Las lesiones de tipo *benigno* representan un 80% de todos los casos; se desarrollan de forma gradual, aunque suelen debutar en la infancia hasta la pubertad y pueden ser un rasgo autosómico dominante de penetrancia variable (en relación con mutaciones activadoras de *FGFR3*), asociarse a obesidad u otros trastornos endocrinológicos (sobre todo diabetes) o ser un componente de varios trastornos congénitos infrecuentes.
- Las lesiones de *tipo maligno* aparecen en personas de edad media o ancianos y se suelen asociar a un adenocarcinoma oculto (posiblemente porque el tumor produce factores de crecimiento epidérmico).

Morfología (p. 1152)

Las lesiones presentan hiperqueratosis con prominentes crestas epidérmicas e hiperpigmentación de la capa basal (sin hiperplasia de melanocitos).

Pólipo fibroepitelial (p. 1152)

Llamado también *acrocordón*, *papiloma escamoso* o *pólipo cutáneo*, el pólipo fibroepitelial se localiza en el cuello, el tronco, la cara o las zonas intertriginosas y son lesiones benignas excepcionalmente frecuentes en individuos de mediana edad o ancianos. Se trata de tumores blandos, de color piel, unidos por un delicado eje fibrovascular, revestidos de epidermis benigna. La inmensa mayoría son esporádicos, pero se pueden asociar al embarazo, la diabetes o la poliposis intestinal.

Quiste de inclusión epitelial o folicular (quiste sebáceo)

(p. 1152)

Los quistes epiteliales son lesiones frecuentes, que cursan como nódulos subcutáneos firmes, bien delimitados, provocados por el crecimiento endofítico y la expansión quística del epitelio epidérmico o folicular. La rotura traumática puede diseminar la queratina por la dermis, lo que con frecuencia se traduce en una inflamación granulomatosa dolorosa.

Tumores de los anejos (p. 1152)

Las lesiones típicas son pápulas o nódulos benignos, de color piel, de aspecto inespecífico; algunos muestran predilección por determinadas superficies corporales específicas (p. ej., *poromas ecrinos* por palmas y plantas). Aunque la mayoría son localizados y no agresivos, un subgrupo pueden ser malignos (p. ej., *carcinoma sebáceo* originado en las glándulas de Meibomio del párpado); otras lesiones siguen una herencia de patrón mendeliano y aparecen como lesiones múltiples deformantes. Algunas son marcadores de tumores malignos viscerales; por ejemplo, la presencia de múltiples triquilemomas en el *síndrome de Cowden* (debido a mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores *PTEN*) se asocia a un aumento del riesgo de carcinoma de mama.

- Los *cilindromas* se suelen localizar en el cuero cabelludo y la frente; las lesiones están constituidas por islotes de células basaloides con diferenciación apocrina o ecrina, que pueden coalescer para formar crecimientos con forma de sombrero (*tumor en turbante*). Las lesiones pueden heredarse de forma dominante, en asociación con mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores *CYLD*.
- Los *siringomas* suelen aparecer como pápulas pardas claras, pequeñas múltiples, cerca de los párpados inferiores y están constituidos por epitelio basaloides con diferenciación ecrina.
- Los *adenomas sebáceos* muestran proliferaciones lobuladas de sebocitos con un citoplasma espumoso lleno de lípidos. Pueden asociarse a tumores malignos internos en el síndrome de Muir-Torre (un subtipo de síndrome de carcinoma colorrectal hereditario no poliposo [CCRHPN]; v. capítulo 17), en relación con deficiencias en la línea germinal de las proteínas de reparación de los errores del ADN.
- Los *tricoepiteliomas* son proliferaciones de células basaloides que forman estructuras similares al folículo piloso.
- Los *pilomatixomas* son proliferaciones de células basaloides con diferenciación triquilematosa; se asocian a mutaciones activadoras del gen *CTNNB1* que codifica la β -catenina.
- Los *carcinomas apocrinos* se localizan en la axila y el cuero cabelludo y muestran diferenciación ductal con prominente secreción apocrina.

Tumores epidérmicos premalignos y malignos

(p. 1154)

Las causas moleculares del cáncer de piel en los infrecuentes síndromes de cáncer hereditario también contribuyen a la patogenia de las lesiones adquiridas más frecuentes (tabla 25-3).

TABLA 25-3 Estudio de síndromes familiares que cursan con cáncer y manifestaciones cutáneas

Enfermedad	Herencia	Localización cromosómica	Gen/proteína	Función normal/manifestación de la pérdida
Ataxia-telangiectasia	AR	11q22.3	<i>ATM/ATM*</i>	Reparación del ADN tras lesiones por radioterapia; transmisión de señales por p53/lesiones neurológicas y vasculares
SCBCN	AD	9q22.3	<i>PTCH/PTCH</i>	Gen de patrón de desarrollo/múltiples CBC, quistes mandibulares, etc.
Síndrome de Cowden	AD	10q23	<i>PTEN, MMAC1/PTEN, TEP1, MMAC1</i>	Fosfatasa lipídica/tumores benignos de los apéndices foliculares (triquilemomas); adenocarcinomas internos (con frecuencia mamarios)
Síndrome de melanoma familiar	AD	9p21	<i>CDKN2/p16INK4 CDKN2/p14ARF</i>	Inhibe las CDK e impide la fosforilación de Rb, de forma que detiene el ciclo celular/melanoma Se une a MDM2 y de este modo conserva p53/melanoma
Síndrome de Muir-Torre	AD	2p22	<i>hMSH2/hMSH2</i>	Implicado en la reparación de errores del ADN/tumores sebáceos malignos y benignos; adenocarcinoma interno
Neurofibromatosis I	AD	17q11.2	<i>NF1/neurofibromina</i>	Regula de forma negativa a la familia Ras de moléculas transmisoras de señales/neurofibromas
Neurofibromatosis II	AD	22q12.2	<i>NF2/merlina</i>	Integra la transmisión de señales al citoesqueleto/neurofibromas y neurinomas del acústico
Esclerosis tuberosa	AD	9q34 16p13.3	<i>TSC1/hamartina TSC2/tuberina</i>	Interacciona con la tuberina; función desconocida Interacciona con la hamartina; puede regular las proteínas Ras/angiofibromas, retraso mental
Xerodermia pigmentaria	AR	9q22 y otros	<i>XPA/XPA</i> y otros	Reparación de la rotura de nucleótidos/melanomas y otros cánceres cutáneos distintos del melanoma

*Por convenio, los genes se escriben en cursiva, y las proteínas, en redonda.

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CDK, cinasa dependiente de ciclina; SCBCN, síndrome del carcinoma basocelular nevoideo.

Queratosis actínica (p. 1154)

Se trata de una lesión displásica premaligna asociada a la exposición solar crónica, sobre todo en individuos de piel clara; la radiación ionizante, los hidrocarburos y los derivados del arsénico pueden inducir lesiones similares. Dado que muchas se malignizan, está indicada la erradicación local. Se puede administrar imiquimod para erradicar las células anormales mediante la activación de la inmunidad innata por activación de los receptores de tipo señuelo.

Morfología (p. 1154)

- **Macroscópica:** las lesiones suelen medir < 1 cm y son pardas claras a oscuras, rojas o de color piel y consistencia rugosa; la producción exuberante de queratina puede dar lugar a la formación de «cuernos cutáneos».
- **Microscópica:** las lesiones tienen atipia citológica en la parte más baja de la epidermis, asociada a menudo a hiperplasia de células basales y disqueratosis; existen puentes intercelulares. Son frecuentes la *hiperqueratosis* y la *paraqueratosis*, aunque puede existir atrofia epidérmica. La dermis presenta fibras elásticas engrosadas de color gris-azulado (*elastosis*) por síntesis aberrante por parte de los fibroblastos lesionados por el sol.

Carcinoma epidermoide (p. 1155)

El carcinoma epidermoide es el segundo tumor más frecuente de la piel expuesta al sol de los individuos más ancianos (el carcinoma basocelular tiene el dudoso honor de ser el primero); afecta con más frecuencia a los hombres, salvo las lesiones de la parte distal de las piernas; menos del 5% de estas lesiones producen metástasis en ganglios regionales.

Patogenia (p. 1155)

La *radiación UV* es el principal factor predisponente, sobre todo porque induce lesiones en el ADN, aunque también porque altera la función inmunitaria de las células de Langerhans; la inmunodepresión (p. ej., secundaria a quimioterapia) también reduce la vigilancia del anfitrión y aumenta la susceptibilidad de los queratinocitos a sufrir infecciones y transformación por los virus oncógenos (sobre todo los virus del papiloma humano [VPH] de subtipos 5 y 8). Otros riesgos son carcinógenos industriales (alquitranes), úlceras cutáneas crónicas, cicatrices de quemaduras antiguas, osteomielitis con drenaje, radiación ionizante y (en el caso de la mucosa oral) el consumo de tabaco o nueces betel. Las mutaciones adquiridas o en línea germinal (p. ej., xerodermia pigmentaria) de *p53* pueden permitir la progresión del ciclo celular a pesar de la baja fidelidad de reparación de las lesiones inducidas por UV en el ADN; de este modo se acumulan con rapidez mutaciones y al final se produce la carcinogénesis. Las mutaciones directoras que aumentan la transmisión de señales por RAS o reducen la de Notch también contribuyen al proceso de transformación.

Morfología (p. 1155)

- **Macroscópica:** los carcinomas epidermoides *in situ* son placas bien delimitadas, rojas y descamativas; las lesiones infiltrantes son nodulares, muestran grados variables de hiperqueratosis y tienen tendencia a ulcerarse.
- **Microscópica:** en el *carcinoma in situ* se produce atipia en todo el espesor de la epidermis; los tumores infiltrantes pueden variar desde lesiones bien diferenciadas (con llamativa queratinización) a tumores muy anaplásicos con necrosis.

Carcinoma basocelular (p. 1155)

El CBC es el cáncer humano infiltrante más frecuente (un millón de casos anuales en EE. UU.); se trata de tumores de crecimiento lento, que raras veces provocan metástasis. La inmunodepresión y los defectos de la reparación del ADN (p. ej., xerodermia pigmentaria) aumentan la incidencia.

Patogenia (p. 1155)

La mayor parte de los CBC tienen mutaciones que condicionan una transmisión de señales Hedgehog sin control. Este dato se encontró investigando acerca del *síndrome del carcinoma basocelular nevoideo (SCBCN o síndrome de Gorlin)*, un trastorno autosómico dominante poco frecuente, que se caracteriza por múltiples carcinomas basocelulares que se manifiestan antes de los 20 años; los pacientes desarrollan también meduloblastomas, fibromas ováricos, queratoquistes odontógenos y depresiones en las palmas y plantas y pueden tener múltiples malformaciones congénitas.

El gen responsable es *PTCH*, localizado en el cromosoma 9q22.3 y homólogo humano del gen *patched* del desarrollo de *Drosophila*; codifica el receptor para el producto génico del gen *erizo Sonic (SHH, del inglés Sonic Hedgehog)*. Cuando no existe SHH, PTCH se liga a otra proteína transmembrana (SMO, acrónimo de *smoothened*) y bloquea la activación de las señales distales. Cuando se produce la interacción entre SHH y PTCH, se libera SMO y puede activar una cascada de señales en la que participa el factor de transcripción GLI1. La ausencia de *PTCH* (como sucede en el SCBCN) o las mutaciones adquiridas de *PTCH* o *SMO* (tumores esporádicos) condicionan la activación constitutiva de SMO y la aparición de un CBC; en el 30% de los CBC esporádicos se encuentran mutaciones de *PTCH* (fig. 25-3). Además se reconocen mutaciones en *p53* en el 40 al 60% de los CBC.

Morfología (p. 1157)

- **Macroscópica:** los tumores cursan típicamente como pápulas perladas, a menudo con llamativos vasos telangiectásicos; algunos tienen pigmentación melánica. Las lesiones avanzadas se ulceran y pueden asociarse a una extensa infiltración local, por lo que se les llama úlceras roedoras (*ulcus rodens*).
- **Microscópica:** las lesiones muestran una proliferación monótona de células basales, que puede adoptar un patrón de *crecimiento superficial multifocal* en una zona extensa (varios centímetros) de la piel o bien formar *nódulos* que se extienden hacia la parte profunda de la dermis.

Tumores de la dermis (p. 1158)**Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma)** (p. 1158)

Los histiocitomas fibrosos benignos son un grupo heterogéneo de neoplasias indolentes de los fibroblastos e histiocitos dérmicos, que suelen aparecer en adultos; suelen localizarse en las piernas de mujeres jóvenes y con frecuencia la causa es un traumatismo previo y una cicatrización aberrante.

Morfología (p. 1158)

- **Macroscópica:** las lesiones son pápulas pardas claras a oscuras, en ocasiones dolorosas y firmes, que en algunos casos alcanzan varios centímetros; la compresión lateral produce una depresión.
- **Microscópica:** los *dermatofibromas* son muy frecuentes; muestran fibroblastos fusiformes en una masa bien definida, pero no encapsulada en el tercio medio de la dermis, que en ocasiones alcanza la grasa subcutánea. En muchos casos se reconoce hiperplasia de la epidermis suprayacente.

Dermatofibrosarcoma protuberante (p. 1158)

Es un fibrosarcoma bien diferenciado y de crecimiento lento que tiene un comportamiento local agresivo, aunque es raro que cause metástasis.

Patogenia (p. 1158)

La característica molecular es una translocación balanceada entre los genes del colágeno 1A1 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas β (PDGF β); de este modo se produce la yuxtaposición del promotor de *COL1A1* y la región codificadora de *PDGF β* , lo que determina una sobreexpresión de PDGF β y la proliferación de células tumorales. El tratamiento incluye inhibir la tirosina cinasa del receptor de PDGF.

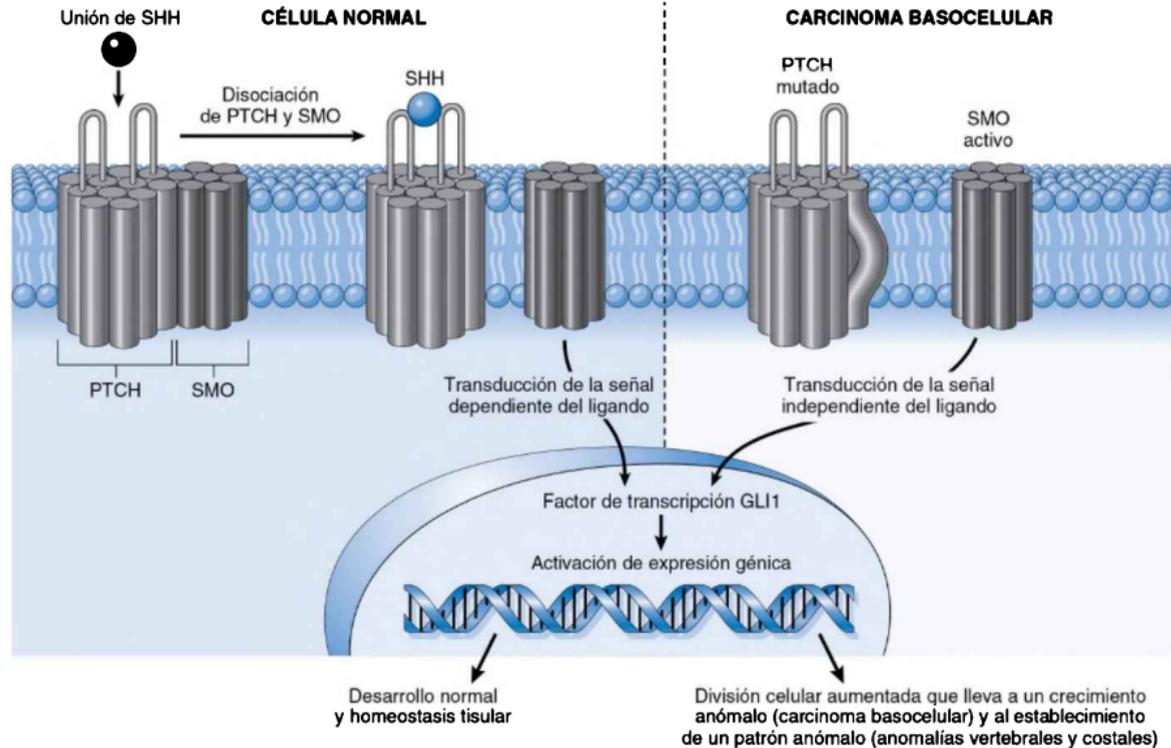


Figura 25-3 Vías de transmisión de señales Hedgehog normal y oncógena. *Izquierda.* Normalmente, PTCH y SMO forman un complejo receptor que puede unirse a SHH. Ante la falta de SHH, PTCH bloquea la actividad de SMO. Cuando SHH se une a PTCH, se libera SMO para desencadenar una cascada de transducción de señales que lleva a la activación de GLI1 y de otros factores de transcripción. *Derecha.* Las mutaciones en *PTCH*, y menos a menudo en *SMO*, permiten que SMO envíe señales sin unirse a SHH y producen una activación constitutiva de GLI1. La vía de transmisión de señales de GLI es una característica de los CBC esporádicos y de los tumores asociados al SCBCN.

Morfología (p. 1159)

- **Macroscópica:** los tumores son nódulos firmes, que aparecen como agregados protuberantes y en ocasiones ulcerados en el seno de una placa indurada, típicamente en el tronco.
- **Microscópica:** las lesiones son celulares y están constituidas por fibroblastos dispuestos de forma radial; las mitosis son infrecuentes. La epidermis que las recubre está adelgazada y con frecuencia se extienden microscópicamente hacia la grasa subcutánea.

Tumores de células que migran a la piel (p. 1159)

Son trastornos proliferativos de células originadas en otro lugar, pero que se alojan en la piel (células de Langerhans, linfocitos y mastocitos).

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T) (p. 1159)

El linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) es un espectro de trastornos linfoproliferativos T de la piel; la *micosis fungoide* es un proceso crónico, mientras que la *micosis fungoide d'emblée* es una variante nodular más agresiva.

La *micosis fungoide* es un LCLT que puede evolucionar a un linfoma generalizado; la mayor parte de los casos afectan a personas mayores de 40 años y quedan localizados en la piel durante muchos años. El *síndrome de Sézary* se produce cuando los linfocitos T malignos filtran la sangre y esto se asocia a eritema difuso con descamación (*eritrodermia*). Los linfocitos T proliferativos del LCLT son CD4+ y tienen reordenamientos monoclonales del gen del receptor de los linfocitos T; la expresión de CLA es responsable de su tendencia a afectar la piel.

Morfología (p. 1160)

- **Macroscópica:** las lesiones precoces recuerdan al eccema y afectan de forma típica al tronco; progresan a máculas descamativas pardo-rojizas, placas descamativas (parecidas a una psoriasis) o nódulos fungosos (de hasta 10 cm) que afectan a distintas superficies corporales, en correlación con la extensión sistémica.
- **Microscópica:** la característica de la micosis fungoide es la *célula de Sézary-Lutzner*, una célula maligna CD4+ (linfocito T colaborador) de núcleo hiperconvoluto o *cerebriforme*; estas células forman infiltrados dérmicos en banda con infiltración de la epidermis en forma de células sueltas (*microabscesos de Pautrier*).

Mastocitosis (p. 1160)

La mastocitosis es un espectro de trastornos poco frecuentes caracterizados por un incremento en el número de mastocitos cutáneos. Los síntomas se producen como consecuencia de la desgranulación de los mastocitos; la liberación de histamina provoca prurito, enrojecimiento, rinorrea, o edema y eritema dérmico. La formación de *habones* cuando se fricciona la piel de la lesión se denomina *signo de Darier*; el *dermatografismo* indica la formación de habones inducida por la fricción de la piel normal. En raras ocasiones la liberación de heparina por los mastocitos puede producir epistaxis o hemorragias digestivas; se puede producir dolor óseo secundario a la afectación de los osteoclastos y osteoblastos.

La *urticaria pigmentaria* (50% de todos los casos) es una forma exclusivamente cutánea de mastocitosis, que afecta en general a niños y suele tener buen pronóstico. La mastocitosis sistémica afecta al 10% de los pacientes, en general adultos y el pronóstico es mucho peor. Muchos casos se deben a mutaciones puntuales de la tirosina cinasa del receptor c-KIT, que determinan la proliferación y supervivencia de los mastocitos.

Morfología (p. 1161)

- **Macroscópica:** las lesiones de la piel son múltiples pápulas y placas redondeadas a ovaladas, no descamativas, pardo-rojizas.

- *Microscópica*: las lesiones muestran fibrosis dérmica de intensidad variable, edema, eosinófilos y numerosos mastocitos.

Trastornos de la maduración epidérmica (p. 1161)

Ictiosis (p. 1161)

La ictiosis es un espectro de trastornos de la maduración epidérmica que condicionan la acumulación crónica de un exceso de queratina (*hiperqueratosis*), que recuerda a las escamas de un pez (lo que justifica el nombre). Se describen formas ligadas al cromosoma X, autosómicas recesivas y autosómicas dominantes; las formas adquiridas (p. ej., *ictiosis vulgar*) se asocian a distintos tumores malignos. El defecto primario en la mayor parte de las formas es un aumento de la adhesión intercelular, que condiciona una descamación patológica (insuficiente). Por ejemplo, la enfermedad ligada al cromosoma X se debe a una deficiencia de esteroide sulfatasa, que condiciona un aumento de la cantidad de sulfato de colesterol proadhesivo en los espacios intercelulares y una adhesión intercelular persistente en el estrato córneo.

Morfología (p. 1162)

Microscópicamente las lesiones muestran un estrato córneo compacto con mínima inflamación; el grosor de la epidermis o del estrato granuloso es el criterio que se suele emplear para subclasificar estos trastornos.

Dermatitis inflamatorias agudas (p. 1162)

Se trata de una familia enorme de trastornos caracterizados por una corta duración (días o semanas), y constituidos por infiltrados inflamatorios mononucleares con edema y un grado variable de daño tisular asociados.

Urticaria (p. 1162)

La urticaria («ronchas», habones) se caracteriza por la desgranulación focal de los mastocitos con edema dérmico y prurito mediados por la histamina (formación de *habones*). Las lesiones individuales se generan y regresan en horas, aunque se pueden producir lesiones secuenciales durante meses. El *angioedema* se distingue por la existencia de edema tanto en la *dermis* como en la *grasa subcutánea*.

Patogenia (p. 1162)

La mayoría de las lesiones se producen por entrecruzamiento antígeno-específico de la inmunoglobulina (Ig) E unida a los mastocitos (v. capítulo 6). La *urticaria independiente de IgE* se puede producir por desgranulación de los mastocitos inducida por sustancias químicas (p. ej., opiáceos, algunos antibióticos, curare o contrastes radiológicos) o por supresión de la síntesis de prostaglandinas (p. ej., con ácido acetilsalicílico). La urticaria persistente puede indicar una incapacidad de eliminar el antígeno responsable o reflejar una enfermedad críptica del colágeno vascular o linfoma de Hodgkin. El *edema angioneurótico hereditario* se debe a una deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa y la consiguiente activación no regulada de los primeros componentes del complemento.

Morfología (p. 1162)

- *Macroscópica*: las lesiones van desde pápulas pequeñas pruriginosas a grandes placas edematosas. Las áreas expuestas a la presión (p. ej., tronco, extremidades distales y orejas) muestran más tendencia a la urticaria.
- *Microscópica*: unos infiltrados mononucleares perivasculares escasos se asocian a edema y presencia de ocasionales eosinófilos dérmicos.

Dermatitis eccematosa aguda (p. 1163)

Se trata de una familia de trastornos de distintas causas, con una morfología común de mecanismo inmunitario. La dermatitis eccematosa se subdivide en función de los factores que la inician:

- Dermatitis alérgica por contacto (p. ej., hiedra venenosa).
- Dermatitis atópica.
- Dermatitis eccematosa farmacológica.
- Dermatitis fotoeccematosa.
- Dermatitis primaria por irritantes.

Patogenia (p. 1163)

Muchas formas de *eccema* representan una respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío controlada por la presentación por parte de las células de Langerhans de antígenos adquiridos en la superficie epidérmica. La patogenia se atribuye a la liberación de citocinas por parte de las células de memoria reclutadas y la acumulación inespecífica de otras células inflamatorias adicionales. La exposición UV y los neuropéptidos liberados cerca de la epidermis pueden afectar a la función de las células de Langerhans.

Morfología (p. 1163)

- *Macroscópica*: las lesiones pueden ir desde vesículas papulares pruriginosas rojas a ampollas exudativas y costrosas. Con la exposición crónica pueden evolucionar a placas descamativas parecidas a la psoriasis. La sobreinfección bacteriana determina una costra amarillenta (*impetiginización*).
- *Microscópica*: la *espongiosis* inicial evoluciona a una acumulación franca de líquido, que separa los queratinocitos entre ellos y da origen a vesículas intraepidérmicas. Los infiltrados linfocíticos perivasculares dérmicos se asocian a desgranulación de los mastocitos y edema en la dermis papilar. Las lesiones por hipersensibilidad a fármacos pueden presentar eosinófilos. En las lesiones crónicas, la fase vesicular se sustituye por una *acantosis* e *hiperqueratosis* progresivas.

Eritema multiforme (p. 1164)

El eritema multiforme es una respuesta de hipersensibilidad autolimitada, poco frecuente; los estímulos que la activan pueden incluir algunos fármacos, infecciones, tumores malignos o las enfermedades del colágeno vascular. Los pacientes consultan con una serie de lesiones «multiformes», incluida la característica lesión en diana.

- El *síndrome de Stevens-Johnson* es una forma febril grave que afecta típicamente a niños; se producen erosiones y formación de costras hemorrágicas en los labios, mucosa oral, conjuntiva, uretra y región anogenital. La sobreinfección bacteriana puede poner en riesgo la vida.
- La *necrólisis epidérmica tóxica* es otra variante caracterizada por necrosis y descamación generalizada del epitelio de la piel; clínicamente, equivale a una quemadura de tercer grado extensa.

Patogenia (p. 1164)

La etiología se parece a otros trastornos inmunológicos cutáneos (p. ej., enfermedad injerto contra anfitrión y rechazo del aloinjerto cutáneo). Las células epiteliales se lesionan por los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+ que se localizan en la piel (CLA+) y que responden frente a antígenos todavía no caracterizados; estos son prominentes en la porción central de las lesiones, mientras que los linfocitos T CD4+ se encuentran en la periferia eritematosa y elevada.

Morfología (p. 1164)

- *Macroscópica*: las lesiones *multiformes* son máculas, pápulas, vesículas y bullas; las *dianas* son lesiones maculopapulosas rojas con una zona pálida central. Es frecuente que se afecten las extremidades de forma simétrica.

- **Microscópica:** en las lesiones precoces se reconocen infiltrados linfocíticos dermoepidérmicos perivasculares con edema dérmico y degeneración focal, con necrosis de los queratinocitos basales. La exocitosis se asocia a necrosis de la epidermis, con formación de ampollas y erosiones poco profundas. En las *lesiones en diana* se reconoce necrosis central con inflamación perivenular asociada.

Dermatosis inflamatorias crónicas (p. 1165)

Se trata de trastornos inflamatorios persistentes (meses o años) caracterizados por una descamación excesiva de la piel por un trastorno descamativo.

Psoriasis (p. 1165)

La psoriasis afecta al 1-2% de la población de EE. UU. y se puede asociar a otros trastornos (p. ej., artritis, miopatías, enteropatías, enfermedad articular espondilítica o síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]). Suele afectar los codos, rodillas, cuero cabelludo, región lumbosacra, pliegue interglúteo y glande; en ocasiones afecta a todo el cuerpo (*eritrodermia*). Los cambios ungueales (30% de los casos) consisten en coloración pardo-amarillenta de las uñas con onicólisis, engrosamiento y rotura. Es raro que se formen pequeñas pústulas sobre las placas eritematosas (*psoriasis pustulosa*); cuando se afectan las manos y pies, este proceso es benigno, pero la afectación sistémica puede poner en riesgo la vida.

Patogenia (p. 1165)

La asociación a determinados tipos de HLA sugiere un componente genético; la génesis de lesiones nuevas en lugares sometidos a traumatismos (*fenómeno de Koebner*) sugiere la participación de estímulos exógenos. Se produce la acumulación de linfocitos CD4+ T_H1 y T_H17 sensibilizados y LTC activados en la epidermis, que pueden inducir la proliferación de los queratinocitos mediante la elaboración de citocinas (p. ej., interleucina [IL] 12), interferón γ e IL-17; el TNF es un mediador patogénico especialmente importante).

Morfología (p. 1165)

- **Macroscópica:** las lesiones clásicas son placas bien delimitadas, de color rosa asalmonado con una descamación plateada. Pueden aparecer lesiones *anulares, lineales, en espiral o serpiginosas*.
- **Microscópica:** las lesiones tienen una importante acantosis con elongación de las crestas epidérmicas y con presencia de mitosis muy por encima del estrato basal. El estrato granuloso está adelgazado o ausente y se reconoce una extensa paraqueratosis. La epidermis adyacente a las crestas acantósicas está muy adelgazada; los vasos dilatados en las papilas dérmicas subyacentes condicionan hemorragias puntiformes cuando se retira la escama que los cubre (*signo de Auspitz*). Se producen agregados de neutrófilos epidérmicos dentro de los pequeños focos de espongirosis en el estrato espinoso (*pústulas espongiiformes*) o en el estrato córneo con paraqueratosis (*microabscesos de Munro*). En la psoriasis pustulosa se pueden producir grandes acumulaciones a modo de abscesos.

Dermatitis seborreica (p. 1166)

La seborrea afecta al 5% de la población general; aunque típicamente afecta a la piel donde existe una mayor densidad de glándulas sebáceas (p. ej., cuero cabelludo, frente, pliegues nasolabiales y zona preesternal), es una enfermedad inflamatoria de la epidermis, pero *no* una enfermedad de las glándulas sebáceas.

Patogenia (p. 1166)

Aunque se desconoce la etiología exacta, parece que está implicado el aumento de la producción de sebo en respuesta a los andrógenos (o por una deficiencia de dopamina en los pacientes con Parkinson). A pesar de todo, una producción excesiva de sebo puede ser necesaria para producir la enfermedad, aunque no

suficiente. Parece que también está implicada la colonización de la piel por algunas especies de hongos del género *Malassezia*. En muchos individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuentos bajos de CD4 también existe una forma grave de dermatitis seborreica.

Morfología (p. 1166)

- **Macroscópica:** las lesiones son máculas o pápulas sobre una base eritematosa amarillenta grasa, que con frecuencia presenta descamación y costras. La caspa es la expresión habitual de las lesiones del cuero cabelludo.
- **Microscópica:** las lesiones precoces recuerdan a la dermatitis espongiforme, mientras que las tardías lo hacen más a la psoriasis acantósica. Se produce la acumulación de paraqueratosis con células inflamatorias agudas alrededor de los folículos pilosos; también existe un infiltrado perivascular superficial de neutrófilos y linfocitos.

Liquen plano (p. 1166)

El liquen plano es una enfermedad en general autolimitada, que se resuelve en 1-2 años y solo determina una hiperpigmentación postinflamatoria; las lesiones orales pueden durar más tiempo y en ocasiones se malignizan.

Patogenia (p. 1166)

Se ignora la etiología, pero la presencia de infiltrados T con hiperplasia de células de Langerhans sugiere una lesión de mecanismo inmunitario contra antígenos alterados de las células basales; es importante recordar que el fenómeno de Koebner también se produce en el liquen plano.

Morfología (p. 1167)

- **Macroscópica:** las lesiones son *pápulas planas poligonales, púrpura, pruriginosas*, que pueden coalescer para formar *placas*. Las lesiones suelen presentar puntos o líneas blancas (focos de hipergranulosis) que se denominan *estrías de Wickham*. Las lesiones son típicamente múltiples y simétricas; se localizan con frecuencia en las muñecas y codos y el glande; las lesiones de la mucosa oral son blancas y retiformes en general. Una forma que afecta de forma fundamental al epitelio del folículo piloso es llama *liquen plano pilar*.
- **Microscópica:** se observa un denso infiltrado linfocítico a modo de banda en la unión dermoepidérmica con degeneración y necrosis de las células basales, y presencia de unas crestas con aspecto en dientes de sierra. Las células basales necróticas se pueden descamar hacia la dermis papilar inflamada y dan lugar a los *cuerpos de Civatte* o *coloides*. Entre los cambios crónicos se observan acantosis, hiperqueratosis y engrosamiento de la capa granulosa.

Enfermedades ampollas (p. 1167)

Se trata de enfermedades ampollas *primarias*, lo que contrasta con las vesículas y ampollas que se forman como fenómeno *secundario* en distintos trastornos no relacionados. La zona de la piel en la que se localiza la ampolla es importante para el diagnóstico, y se puede comprender en función de los conocimientos acerca de las uniones intercelulares y entre las células y la matriz (fig. 25-4).

Trastornos ampollas inflamatorios (p. 1167)

Pénfigo (p. 1167)

El pénfigo es un trastorno autoinmunitario poco frecuente y con riesgo vital que afecta habitualmente a pacientes de 30 a 60 años; el tratamiento incluye inmunodepresores para reducir los títulos de los autoanticuerpos patógenos. Existen múltiples variantes en función de la localización de la ampolla y las manifestaciones clínicas:

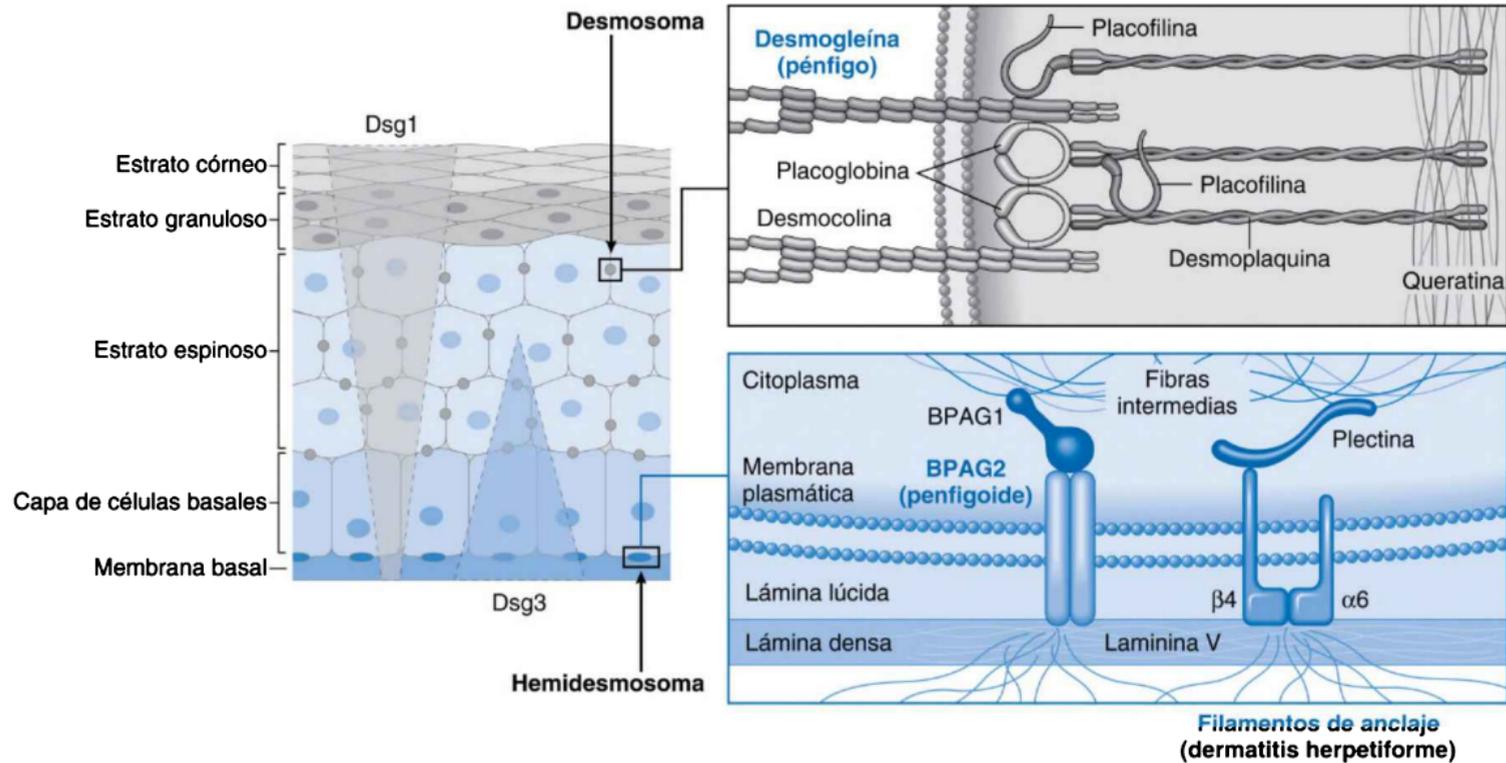


Figura 25-4 Moléculas de adhesión de la célula escamosa. Las desmogleínas 1 y 3 (Dsg1 y Dsg3) son componentes de los desmosomas con distintas distribuciones en el seno de la epidermis (*panel izquierdo*). Así, en el *pénfigo vulgar*, la presencia de autoanticuerpos frente a Dsg1 y Dsg3 da origen a la formación de ampollas justo por encima de la capa basal, mientras que en el *pénfigo foliáceo*, dado que los autoanticuerpos solo se dirigen frente a Dsg1, la ampolla se forma en el estrato granuloso. En el *penfigoide ampolloso*, los autoanticuerpos se unen a BPAG2 en los hemidesmosomas y ocasionan ampollas en la lámina lúcida de la membrana basal; en la *dermatitis herpetiforme*, los autoanticuerpos IgA frente a las fibrillas de anclaje del hemidesmosoma producen también ampollas por debajo de la membrana basal. Las distintas formas de *epidermólisis ampollosa* se deben a defectos genéticos en las proteínas que forman los desmosomas o hemidesmosomas.

- El *pénfigo vulgar* representa el 80% de los casos; afecta a la mucosa oral, el cuero cabelludo, la cara, zonas intertriginosas, tronco y puntos de presión. Las lesiones son ampollas superficiales, que se rompen con facilidad dejando erosiones poco profundas con costra. Sin tratamiento, resulta mortal casi en todos los casos.
- El *pénfigo vegetante* es una forma poco frecuente que cursa con grandes placas verrugosas exudativas, salpicadas de pústulas, que se localizan típicamente en las flexuras y las zonas intertriginosas.
- El *pénfigo foliáceo* es una variante más benigna que aparece de forma epidémica en América del Sur y de forma esporádica en otras zonas. Las lesiones se localizan sobre todo en la cara, cuero cabelludo y parte superior del tronco. Las ampollas son muy superficiales y cuando se rompen solo dejan un ligero eritema y costras.
- El *pénfigo eritematoso* es una variante localizada más leve de pénfigo foliáceo, que se localiza exclusivamente en distribución malar.
- El *pénfigo paraneoplásico* se asocia a distintos tumores malignos, sobre todo linfomas no Hodgkin.

Patogenia (p. 1169)

Los pacientes presentan IgG circulantes frente a los componentes de la desmogleína (v. fig. 25-4). La unión de estos autoanticuerpos rompe de forma directa la unión intercelular, pero además activa las proteasas intercelulares.

Morfología (p. 1169)

Microscópicamente todas las variantes se caracterizan por *acantólisis* con formación de hendiduras intercelulares y ampollas *intraepiteliales* con un infiltrado inflamatorio dérmico variable. En el pénfigo vulgar y vegetante la separación se produce inmediatamente por encima de la capa basal (*ampolla suprabasal*) y queda intacta una hilera de células basales que adoptan morfología de lápida; en la forma vegetante se reconoce también hiperplasia de la epidermis supraadyacente. En la forma foliácea solo se afecta el estrato granuloso. Si se realizan estudios de inmunofluorescencia frente a las inmunoglobulinas o el complemento se podrá identificar una tinción a modo de red (*reticular*) en la epidermis, que resalta cada queratinocito.

Penfigoide ampolloso (p. 1170)

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria de la piel y las mucosas, que afecta de forma típica a individuos ancianos. Las ampollas no se rompen con la misma facilidad que en el pénfigo y, si no se infectan, se curan sin cicatriz.

Patogenia (p. 1170)

El penfigoide ampolloso se produce por autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas del hemidesmosoma (antígeno del penfigoide ampolloso [BPAG]), que anclan las células epidérmicas a la membrana basal; solo los anticuerpos frente a BPAG2 producen ampollas. Los autoanticuerpos unidos producen daño por activación del complemento y reclutamiento de granulocitos.

Morfología (p. 1170)

- *Macroscópica*: las lesiones son ampollas tensas de 2-8 cm de diámetro, que contienen un líquido claro; las localizaciones más frecuentes son la cara interna del muslo, las superficies flexoras del antebrazo, la parte inferior del abdomen y las zonas intertriginosas y la mucosa oral se afecta en el 10-15% de los pacientes.
- *Microscópica*: ampolla subepidérmica no acantolítica con tinción *lineal* de la unión dermoepidérmica para Ig y complemento. Se reconoce un infiltrado inflamatorio dérmico perivascular superficial variable y es típico encontrar eosinófilos desgranulados directamente por debajo de las células basales del epitelio.

Dermatitis herpetiforme (p. 1170)

La dermatitis herpetiforme es un trastorno infrecuente caracterizado por una urticaria con intenso prurito y vesículas agrupadas; afecta de

forma típica a hombres jóvenes y se puede asociar a la enfermedad celiaca (v. capítulo 17), respondiendo a una dieta sin gluten.

Patogenia (p. 1171)

Posiblemente la dermatitis herpetiforme está mediada por el depósito de inmunocomplejos en la piel o por la reacción cruzada de los anticuerpos frente a la gliadina (una proteína del gluten) con los componentes de anclaje de la unión (p. ej., reticulina).

Morfología (p. 1171)

- **Macroscópica:** las placas y las vesículas agrupadas típicas son bilaterales y simétricas y afectan a las superficies extensoras, la parte superior de la espalda y las nalgas.
- **Microscópica:** se acumulan neutrófilos y fibrina en las puntas de las papilas dérmicas (*microabscesos*) con vacuolización basal supraadyacente que coalesce hasta formar grandes ampollas subepidérmicas. La inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de IgA en las puntas de las papilas dérmicas.

Trastornos ampollosos no inflamatorios (p. 1171)

Epidermólisis ampollosa (p. 1171)

La epidermólisis ampollosa es un amplio grupo de trastornos no inflamatorios que se caracterizan todos por la formación de ampollas en los lugares de presión o traumatismos en relación con defectos en las proteínas estructurales que forman la unión dermoepidérmica.

- El *tipo simple* se debe a mutaciones de las queratinas 5 o 14, que condicionan defectos estructurales en la capa de células basales de la epidermis.
- El *tipo de unión* se produce por defectos de BPAG2 o *laminina*; esta última es una proteína que une los hemidesmosomas y las fibrillas de anclaje; la consecuencia es la formación de ampollas en la lámina lúcida en una piel que por lo demás es normal.
- El *tipo distrófico* muestra ampollas por debajo de la lámina densa secundariamente a mutaciones del colágeno de tipo VII; esta forma provoca cicatrices cutáneas.

Porfiria (p. 1171)

La porfiria es un grupo de alteraciones congénitas o adquiridas del metabolismo de las porfirinas (existen al menos cinco tipos fundamentales según sus características clínicas y bioquímicas); las porfirinas son las estructuras anulares, que se ligan a los iones metálicos en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Las lesiones cutáneas son urticaria y vesículas, que se agravan con la exposición solar y no determinan cicatrices. Histológicamente, se reconocen vesículas subepidérmicas con un marcado engrosamiento de las paredes de los vasos dérmicos superficiales. La patogenia se ignora.

Trastornos de los anejos dérmicos (p. 1172)

Acné vulgar (p. 1172)

El acné vulgar es una lesión crónica frecuente de los folículos pilosos (sobre todo de las glándulas sebáceas), que aparece durante la adolescencia media o tardía y afecta más a los hombres que a las mujeres. Se asocia a cambios hormonales y alteraciones en la maduración del folículo piloso y se puede inducir por las hormonas sexuales, los corticoesteroides, la exposición laboral (alquitranes) o por procesos oclusivos (prendas pesadas). Puede existir un componente hereditario.

Patogenia (p. 1173)

Posiblemente el acné se relaciona con una degeneración por las lipasas bacterianas (*Propionibacterium acnes*) de los aceites del sebo y que da origen a ácidos grasos muy irritantes, que inducen respuestas inflamatorias.

También participa la queratinización del folículo y la aparición de un tapón de queratina con bloqueo del flujo de salida del sebo. Los antibióticos (p. ej., tetraciclinas) pueden eliminar de forma eficaz las bacterias y/o inhibir la actividad de la lipasa y los derivados de la vitamina A (ácido 13-*cis*-retinoico) son eficaces por su acción antiséptica.

Morfología (p. 1173)

• *Macroscópica:*

- El *acné no inflamatorio* se caracteriza por *comedones abiertos*, que son pápulas foliculares con tapones centrales de queratina negra (el color se debe a la oxidación de la melanina), y por *comedones cerrados*, que son pápulas foliculares con tapones centrales que están atrapados por debajo de la epidermis. Estos últimos se pueden romper y producir inflamación.
- El *acné inflamatorio* cursa con pápulas eritematosas, nódulos y pústulas.
- *Microscópica:* los comedones están constituidos por masas expansivas de lípidos y queratina en el tercio medio de los folículos pilosos, con dilatación folicular y atrofia del epitelio y las glándulas sebáceas. Se reconoce un infiltrado linfocítico variable, aunque cuando la lesión se rompe se produce una extensa inflamación aguda y crónica, que en ocasiones se asocia a la formación de cicatrices.

Rosácea (p. 1173)

La rosácea afecta hasta al 3% de la población de EE. UU., con predilección por mujeres de mediana edad.

Patogenia (p. 1174)

Está implicada una activación inadecuada del sistema inmunitario innato (caracterizado por un aumento de la producción de catelicidina). Los péptidos de catelicidina en los pacientes con rosácea son distintos a nivel cualitativo de los descritos en pacientes sin esta enfermedad, debido al procesamiento alternativo por las proteasas, como la calicreína 5 (que a su vez se regula al alza por activación del receptor de tipo señuelo 2).

Morfología (p. 1174)

- *Macroscópica:* este trastorno evoluciona en cuatro estadios característicos: 1) enrojecimiento; 2) eritema persistente con telangiectasias; 3) pústulas y pápulas, y 4) *rinofima* (engrosamiento permanente de la piel nasal por pápulas y folículos confluentes).
- *Microscópica:* las lesiones cursan con un infiltrado linfocítico perifolicular inespecífico con edema y telangiectasias en la dermis. En la fase pustulosa los infiltrados de neutrófilos y la rotura de los folículos pueden inducir una respuesta granulomatosa dérmica. El rinofima se asocia a hiperplasia sebácea y tapones foliculares por restos queratósicos.

Paniculitis (p. 1174)

Paniculitis es la inflamación de la grasa subcutánea; puede ser aguda o crónica y suele afectar a las extremidades inferiores.

Eritema nudoso (p. 1174)

El eritema nudoso es la forma más frecuente de paniculitis; debuta típicamente de forma aguda y puede ser idiopático o asociarse a fármacos específicos, infecciones (sobre todo por estreptococos β -hemolíticos), sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal o tumores malignos viscerales. Cursa con nódulos eritematosos mal definidos, muy dolorosos, que en ocasiones se asocian a fiebre y malestar. Con el tiempo las lesiones antiguas se aplanan y vuelven equimóticas, sin cicatrices, mientras que se desarrollan nuevas lesiones. Una biopsia profunda en cuña muestra un ensanchamiento de los tabiques característico en fases precoces (p. ej., edema, depósito de fibrina

e infiltrados de neutrófilos) e infiltrado linfohistiocítico (en ocasiones acompañado de células gigantes y eosinófilos) sin presencia de vasculitis.

Eritema indurado (p. 1174)

El eritema indurado es una forma poco frecuente de paniculitis, que afecta de forma característica a adolescentes y mujeres menopáusicas. Puede ser una vasculitis primaria de la grasa subcutánea con posterior inflamación y necrosis del tejido adiposo. Cursa con un nódulo eritematoso ligeramente doloroso, que al final se ulcera y forma una cicatriz. En las lesiones precoces se reconoce una vasculitis necrosante de vasos pequeños y medianos en la parte profunda de la dermis y el tejido subcutáneo. Al final en los lobulillos adiposos se produce inflamación granulomatosa con necrosis.

La *enfermedad de Weber-Christian (paniculitis nodular febril recidivante)* es una forma infrecuente de paniculitis lobulillar; comienza con brotes de placas o nódulos eritematosos, principalmente en las piernas, asociados a infiltrados linfohistiocíticos profundos y ocasionales células gigantes.

La *paniculitis facticia* (secundaria a la autoadministración de sustancias extrañas), las infecciones micóticas profundas en individuos inmunodeprimidos y algunos trastornos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), pueden provocar un cuadro clínico e histológico parecido a una paniculitis primaria.

Infección (p. 1175)

Verrugas (p. 1175)

Las verrugas son lesiones frecuentes, que regresan de forma espontánea (6 meses a 2 años) y afectan de forma típica a niños y adolescentes. Se deben a los virus del papiloma, que se transmiten mediante contacto directo.

Las verrugas se clasifican en función de su aspecto y localización anatómica:

- La *verruca vulgar* es la más frecuente y afecta de forma típica al dorso de la mano; las lesiones son pápulas blanco grisáceas o pardas, planas o convexas, < 1 cm de superficie rugosa.
- La *verruca plana* suele afectar a la cara o el dorso de la mano y son pápulas planas, lisas, pardas, de menor tamaño que una verruga vulgar.
- Las *verrugas plantares* y *palmares* son lesiones ásperas descamativas de 1-2 cm; pueden coalescer y confundirse con callos.
- Los *condilomas acuminados (verrugas anogenitales y venéreas)* son masas blandas, pardas, similares a coliflores, que pueden alcanzar muchos centímetros de diámetro.

Patogenia (p. 1175)

Se han identificado más de 150 tipos de VPH, muchos de ellos capaces de producir lesiones; las variantes clínicas de verruga se suelen asociar a un subtipo específico de VPH. Así, las verrugas anogenitales se deben sobre todo a los VPH de tipos 6 y 11, mientras que el tipo 16 se asocia a displasia y carcinoma epidermoide *in situ*.

Morfología (p. 1175)

Microscópicamente, todas las variantes muestran hiperplasia epidérmica (*verrugosa*) y vacuolización perinuclear de los queratinocitos superficiales (*coilocitosis*). El estudio con microscopio electrónico muestra numerosas partículas víricas intranucleares.

Molusco contagioso (p. 1175)

Infección frecuente y autolimitada por poxvirus, que se transmite mediante contacto directo.

Morfología (p. 1175)

- *Macroscópica*: pápulas firmes, pruriginosas, de color entre rosado y similar a la piel, umbilicadas de 0,2-2 cm, que afectan a la región anogenital o

el tronco; es posible extraer mediante expresión un material caseoso que contiene los cuerpos de molusco diagnósticos en la umbilicación central.

- **Microscópica:** las lesiones muestran una hiperplasia epidérmica verrugosa con forma de copa que contiene los *cuerpos de molusco* patognomónico: inclusiones citoplásmicas eosinófilas en el estrato granuloso o córneo y que contienen numerosos viriones.

Impétigo (p. 1176)

El impétigo es una infección bacteriana superficial frecuente; el agente más frecuente es *Staphylococcus aureus*, aunque los estreptococos β -hemolíticos también pueden ser causa de estas lesiones. Es muy contagioso; las infecciones afectan típicamente a la piel expuesta, sobre todo de manos y cara. Existe una forma ampollosa sobre todo en niños.

Patogenia (p. 1177)

Las infecciones bacterianas de la epidermis inducen una respuesta inmunitaria innata destructiva con exudado seroso. La formación de ampollas depende de la producción por parte de las bacterias de una toxina, que degrada Dsg1.

Morfología (p. 1177)

- **Macroscópica:** las lesiones comienzan como máculas eritematosas, que progresan a pústulas pequeñas y al final dan lugar a erosiones poco profundas con una costra melicérica (de color miel).
- **Microscópica:** es característico encontrar pústulas subcórneas llenas de neutrófilos y cocos grampositivos asociadas a inflamación dérmica inespecífica. La costra está formada por la formación en superficie de capas de suero, neutrófilos y restos celulares.

Infecciones micóticas superficiales (p. 1177)

Las infecciones micóticas superficiales se limitan al estrato córneo no viable y se deben a dermatofitos procedentes del suelo o de contacto con animales.

- La *tiña de la cabeza* es típica de niños. Produce placas de calvicie asintomáticas en el cuero cabelludo, con ligero eritema, formación de costras y descamación.
- La *tiña de la barba* afecta a la región de la barba en hombres.
- La *tiña corporal* es una dermatofitosis superficial profunda del cuerpo, sobre todo en niños. Los factores predisponentes son calor o humedad excesivos, exposición a animales infectados y presentar dermatofitosis crónicas de los pies o las uñas. Debuta típicamente como una placa eritematosa en expansión, de borde elevado descamativo.
- La *tiña crural* afecta a las regiones inguinales; la obesidad, el calor, el rozamiento y la maceración son factores predisponentes. Cursa como placas rojas exudativas con márgenes elevados descamativos.
- La *tiña del pie* (*pie de atleta*) afecta al 30-40% de la población en algún momento de su vida; se caracteriza por eritema y descamación, que comienzan en los espacios interdigitales. Gran parte de la inflamación se debe a una sobreinfección bacteriana secundaria.
- La *tiña versicolor* (debida a la levadura *Malassezia furfur*) afecta de forma típica a la parte superior del tronco y produce grupos de tamaño variable de máculas hiperpigmentadas o hipopigmentadas con descamación periférica.
- La *onicomicosis* es una dermatofitosis de las uñas caracterizada por decoloración, engrosamiento y deformidad de la lámina ungueal.

Morfología (p. 1178)

El aspecto histológico varía en función del germen, la respuesta del anfitrión y la magnitud de la sobreinfección bacteriana; a pesar de todo, las lesiones muestran típicamente cambios reactivos en la epidermis, parecidos a los descritos en la dermatitis eccematosa leve. Se pueden reconocer hongos en el estrato córneo con tinciones especiales y también se pueden cultivar de los raspados de las regiones afectadas.

Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

■ HUESO (p. 1180)

Matriz (p. 1180)

La matriz ósea está constituida en un 65% por material inorgánico (hidroxiapatita = $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) y en un 35% por *osteoides*, que corresponde principalmente a colágeno de tipo I con pequeñas cantidades de *osteonectina* (una glucoproteína que se liga al calcio) y *osteocalcina* (llamada también osteopontina, implicada en la mineralización del hueso). Se identifican también varias citocinas y factores de crecimiento inmersos en ella y son responsables de regular la proliferación, el metabolismo y la maduración celular. Además de aportar fuerza, la hidroxiapatita sirve como depósito para un 99% del calcio corporal y un 85% del fósforo. La matriz se sintetiza en dos formas histológicas:

- El *hueso trabecular* se produce con rapidez (p. ej., durante el desarrollo fetal o en la reparación de las fracturas), pero la disposición aleatoria de las fibras de colágeno le dota de una menor integridad estructural.
- El *hueso laminar* se produce más lentamente y está constituido por fibras de colágeno paralelas.

La presencia de hueso trabecular en el adulto es casi siempre anormal, aunque no se considera específica y puede encontrarse en diversas situaciones patológicas (comentadas más adelante).

Células (p. 1180)

- Los *osteoblastos* son responsables de la síntesis de la matriz ósea y de iniciar la mineralización; derivan de las *células osteoprogenitoras*, que son células madre mesenquimatosas pluripotenciales.
- Los *osteocitos* son células de vida prolongada responsables de la homeostasis local del calcio y el fosfato del hueso y de transformar las fuerzas mecánicas en actividad biológica (*mecanotransducción*); derivan de los osteoblastos.
- Los *osteoclastos* son células multinucleadas de vida corta (2 semanas), responsables de la reabsorción del hueso; el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF), la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) regulan su diferenciación a partir de los mismos precursores hematopoyéticos que los monocitos y los macrófagos (fig. 26-1).

Formación (p. 1181)

- *Osificación endcondral*: durante la embriogénesis la mayoría de los huesos se generan por la conversión de un molde de cartilago sintetizado por las células precursoras mesenquimatosas. La parte central de este molde se digiere por los *condroclastos*, generando el canal medular; de forma simultánea, en el tercio medio del cuerpo del hueso (*diáfisis*), los osteoblastos depositan hueso cortical por debajo del periostio naciente (el denominado

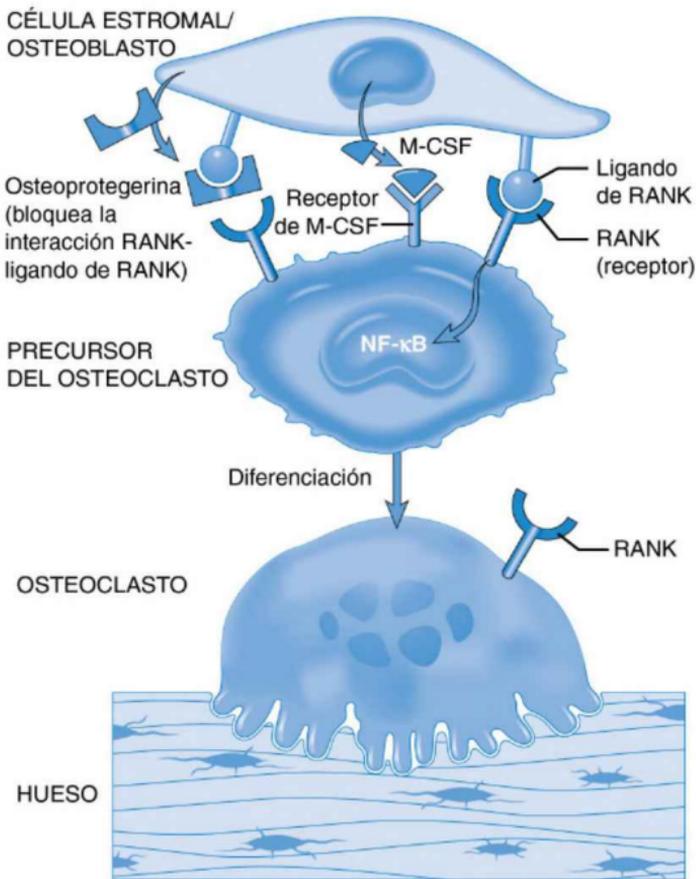


Figura 26-1 Mecanismos moleculares que regulan la formación y la función de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de las mismas células mononucleares que se diferencian en macrófagos. RANKL asociado a la membrana de los osteoblastos o las células estromales se liga a RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos. Esta interacción más M-CSF induce que las células precursoras se conviertan en osteoclastos funcionales. Las células estromales también secretan osteoprotegerina (OPG), que actúa como un receptor «de degradación» para RANKL, que impide su unión al receptor para RANK en los precursores de los osteoclastos. En consecuencia, OPG impide la reabsorción del hueso al inhibir la diferenciación de los osteoclastos. RANK, receptor activador de NF-κB; RANKL, ligando de RANK.

centro de osificación primaria), provocando un *crecimiento radial del hueso*. En cada extremo longitudinal (*epífisis*), la osificación endocondral evoluciona de un modo centrífugo (*centro de osificación secundaria*). Al final, una lámina de cartilago queda incluida entre los dos centros de osificación en expansión como si fuera un bocadillo, formando la *fisis* o *placa de crecimiento*. Los condrocitos de la placa de crecimiento sufren una proliferación, hipertrofia y apoptosis secuencial; en la zona apoptótica la matriz se mineraliza y es invadida por capilares, que aportan nutrientes para la activación de los osteoblastos y la síntesis de osteoide. Los restos del molde de cartilago actúan como un andamiaje para el depósito de hueso y forman las primeras trabéculas óseas; se produce un depósito progresivo de hueso nuevo en la parte inferior de la placa de crecimiento, lo que permite el crecimiento longitudinal del hueso.

- **Osificación intramembranosa:** los huesos planos (p. ej., del cráneo) se forman por los osteoblastos que se adhieren de forma directa a una capa fibrosa de tejido de origen mesenquimatoso, sin un molde de cartilago; el aumento de tamaño del hueso se produce por depósito adicional sobre la superficie preexistente. Este mecanismo de crecimiento por aposición es clave en el desarrollo y remodelación del hueso.
- El **desarrollo del hueso** se controla por:
 - **Hormona de crecimiento (GH)** que actúa sobre los condrocitos en reposo para inducir y mantener su proliferación.

- Hormona tiroidea (T_3) que actúa sobre los condrocitos proliferativos para inducir su hipertrofia.
- *Indian hedgehog* (Ihh), elaborado por los condrocitos prehipertrofos, que coordina la proliferación y diferenciación de los condrocitos y la proliferación de los osteoblastos.
- Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), elaborada por las células estromales pericondrales y los condrocitos en fases precoces de la proliferación, que activa al receptor de PTH y mantiene la proliferación de los condrocitos.
- Wnt es una familia de factores secretados que fomentan tanto la proliferación como la maduración de los condrocitos.
- SOX9 es un factor de transcripción expresado por los condrocitos proliferativos que determinan la diferenciación de los precursores a condrocitos.
- RUNX2 es un factor de transcripción expresado por los condrocitos hipertrofos precoces y las células mesenquimatosas inmaduras, que controla la diferenciación terminal de los condrocitos y los osteoblastos.
- Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF, sobre todo FGF3), que actúan sobre los condrocitos hipertrofos para inhibir la proliferación y fomentar la diferenciación.
- Las proteínas morfogénicas óseas (BMP, miembros de la familia del factor de crecimiento transformante [TGF]- β), que afectan a la proliferación e hipertrofia de los condrocitos.

Homeostasis y remodelación (p. 1182)

El esqueleto del adulto sufre una constante remodelación; aproximadamente se recambia un 10% cada año, lo que permite dar respuesta a las exigencias estructurales y mecánicas. A partir de la cuarta década, la reabsorción supera a la formación, lo que condiciona una reducción mantenida de la masa esquelética. La remodelación se produce por una secuencia ordenada de unión de los osteoclastos, reabsorción, unión de los osteoblastos y proliferación, con posterior síntesis de matriz.

El equilibrio entre la formación y la reabsorción del hueso se modula por la osteoprotegerina (OPG) y RANKL (v. fig. 26-1); estos se ven influidos por hormonas (PTH, estrógenos, testosterona y glucocorticoides), vitamina D, citocinas inflamatorias (p. ej., IL-1) y factores de crecimiento (p. ej., factores morfógenos óseos). La PTH, la IL-1 y los glucocorticoides fomentan la diferenciación de los osteoclastos y el recambio óseo; las BMP y las hormonas sexuales suelen bloquear la diferenciación o la actividad de los osteoclastos porque favorecen la expresión de OPG.

La degradación de la matriz por los osteoclastos libera y activa las proteínas de la matriz, los factores de crecimiento, las citocinas y las enzimas (p. ej., colagenasas), que incluyen algunas que estimulan los osteoblastos. Por tanto, conforme se rompe el hueso, se produce la liberación de sustancias que inician su renovación (fig. 26-2).

Trastornos del desarrollo del hueso y del cartílago (p. 1183)

Aunque los trastornos óseos adquiridos suelen debutar en los adultos, la mayor parte de las malformaciones congénitas se deben a mutaciones genéticas y se manifiestan típicamente durante los primeros estadios de la formación del hueso (tabla 26-1). Distintas mutaciones puntuales en el mismo gen pueden producir distintos fenotipos, y las mutaciones de genes distintos pueden presentar una clínica parecida.

- *Disostosis*: malformaciones congénitas debidas a una alteración en la migración o diferenciación de las células mesenquimatosas; pueden aparecer de forma aislada o como parte de un complejo sindrómico. A menudo se deben a mutaciones en los genes de la homeocaja de los

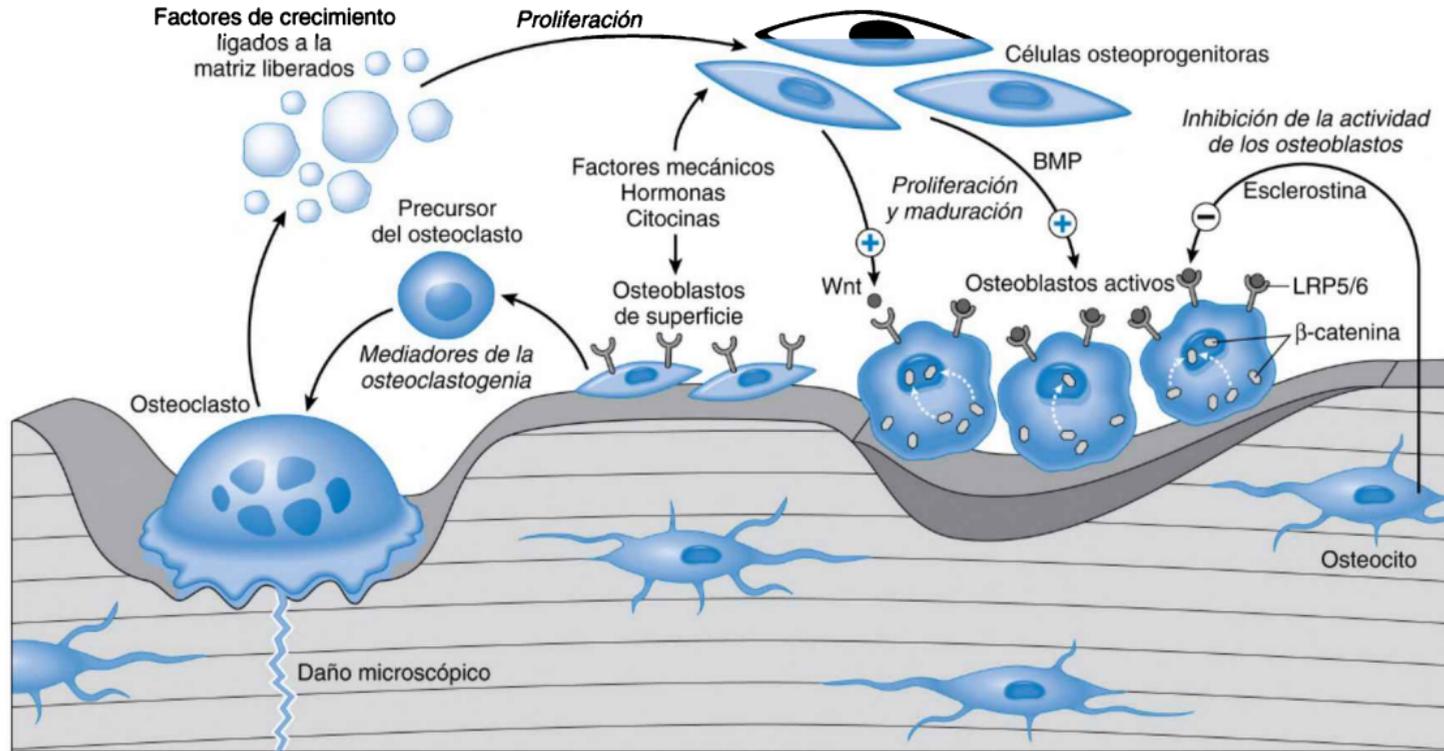


Figura 26-2 Células óseas y sus actividades interrelacionadas. Las hormonas, las citocinas, los factores de crecimiento y las moléculas transductoras de señales permiten las comunicaciones entre los osteoblastos y los osteoclastos. La reabsorción y la formación de hueso durante la remodelación son procesos acoplados regulados por factores sistémicos y citocinas locales, algunas de las cuales están depositadas en la matriz ósea. *BMP*, proteína morfógena ósea; *LRP5/6*, proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor de LDL.

TABLA 26-1 Enfermedades del esqueleto con defectos genéticos identificados

Trastorno	Símbolo del gen	Molécula afectada	Fenotipo clínico
Defectos en los factores de transcripción que producen anomalías en la condensación mesenquimatosa y la diferenciación celular relacionada			
Braquidactilia de tipos D y E	<i>HOXD13</i>	Factor de transcripción	Falanges terminales de los primeros dedos cortas y anchas
Displasia camptomélica	<i>SOX9</i>	Factor de transcripción	Inversión del sexo, alteraciones del desarrollo esquelético
Displasia cleidocraneal	<i>RUNX2</i>	Factor de transcripción	Clavículas anormales, huesos wormianos, dientes supernumerarios
Síndrome de Holt-Oram	<i>TBX5</i>	Factor de transcripción	Malformaciones congénitas, alteraciones de los miembros anteriores
Síndrome uña-rótula	<i>LMX1B</i>	Factor de transcripción	Uñas hipoplásicas, rótulas hipoplásicas o aplásicas, luxación de la cabeza del radio, nefropatía progresiva
Síndromes de Waardenburg de tipos 1 y 3	<i>PAX3</i>	Factor de transcripción	Hipoacusia, alteración de la pigmentación, malformaciones craneofaciales
Defectos en las hormonas y las proteínas de transducción de la señal que producen una proliferación o una maduración anómala de osteoblastos, osteoclastos o condrocitos			
Acondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Talla baja, acortamiento rizomélico de los miembros, protuberancia frontal, deficiencia mesofacial
Displasia tanatofórica	<i>FGFR3</i>	Receptor	Grave acortamiento y arqueamiento de los miembros, protuberancia frontal, hundimiento del puente nasal
Hipocondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Talla desproporcionadamente baja, micromelia, macrocefalia relativa
Osteopetrosis, autosómica dominante	<i>LRP5</i>	Receptor	Aumento de la fragilidad ósea, hipoacusia, fragilidad esquelética
Osteopetrosis, forma infantil	<i>RANKL</i>	Ligando del receptor	Aumento de la densidad ósea
Síndrome osteoporosis-seudoglioma	<i>LRP5</i>	Receptor	Pérdida visual congénita o del lactante, fragilidad esquelética
Defectos en las proteínas estructurales extracelulares			
Acondrogenia de tipo 2	<i>COL2A1</i>	Colágeno de tipo II	Tronco corto
Displasia metafisaria de tipo Schmid	<i>COL10A1</i>	Colágeno de tipo X	Talla ligeramente baja
Osteogenia imperfecta de tipos 1-4	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Colágeno de tipo I	Fragilidad ósea
Defectos en las enzimas metabólicas y los transportadores			
Osteopetrosis con acidosis tubular renal	<i>CA2</i>	Anhidrasa carbónica	Aumento de la densidad ósea, fragilidad, acidosis tubular renal
Osteopetrosis de inicio tardío de tipo 2	<i>CLCN7</i>	Canal de cloruro	Aumento de la densidad ósea, fragilidad

Modificado de Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development—transcription factors and signaling pathways. *FASEB J* 11:125-132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development—matrix components and their homeostasis. *FASEB J* 11:227-233, 1997; Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 106:262-293, 2001; Krakow D, Rimoin DL: The skeletal dysplasias. *Genet Med* 12(6):327-341, 2010.

factores de transcripción, citocinas o receptores de las mismas. Las formas más frecuentes de disostosis son las siguientes:

- Ausencia completa de un dedo o hueso (*aplasia*).
- Huesos o dedos adicionales (*dedo supernumerario*).
- Fusión anormal de huesos (*sindactilia*, *craneostosis*, etc.).
- *Displasias*: mutaciones en las moléculas transmisoras de señales o de los elementos de la matriz implicados en el control del desarrollo o remodelación de todo el esqueleto, lo que se traduce en efectos más globales.

Defectos en las proteínas nucleares y en los factores de transcripción (p. 1184)

Véase la tabla 26-1.

Defectos en las hormonas y en las proteínas de transducción de la señal (p. 1184)

- *Acondroplasia* es la variante más frecuente de enanismo; algunos casos son familiares, pero un 90% se relacionan con mutaciones nuevas, la mayor parte originadas en el alelo paterno. Todos los casos se producen por mutaciones autosómicas dominantes con ganancia de función del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), que condicionan una activación constitutiva del mismo con inhibición del crecimiento endocondral. Anatómicamente las placas de crecimiento aparecen acortadas y desordenadas, lo que se asocia a unos huesos de las extremidades anormalmente cortos. Como el crecimiento por aposición no se afecta, los huesos tendrán una anchura normal y el cráneo será comparativamente más grande.
- La *displasia tanatóforica* es la variante mortal más frecuente de enanismo (1 por cada 20.000 nacidos vivos); se debe también a mutaciones con ganancia de función de FGFR3 (distintas de las descritas en la acondroplasia). Las placas de crecimiento tienen menos proliferación de condrocitos con desorganización de los mismos; un desarrollo escaso de la cavidad torácica produce insuficiencia respiratoria y frecuente muerte perinatal.
- Se pueden producir *alteraciones de la densidad ósea* (*osteoporosis* = poco hueso u *osteopetrosis* = demasiado hueso) por mutaciones que afectan a la diferenciación o función de los osteoclastos. Según el defecto genético, las mutaciones en el receptor de LPR5 de los osteoblastos, puede aparecer una osteoporosis o una osteopetrosis. Las mutaciones de *RANKL* que condicionan una reducción o ausencia de los osteoclastos pueden producir osteopetrosis.

Defectos en las proteínas estructurales extracelulares (p. 1185)

Enfermedades del colágeno de tipo I (osteogenia imperfecta, enfermedad de los huesos de cristal) (p. 1185)

Las enfermedades del colágeno de tipo I son un grupo de trastornos genéticos relacionados que se deben a una síntesis alterada del colágeno de tipo I desde un punto de vista cualitativo o cuantitativo. Se deben típicamente a mutaciones autosómicas dominantes en las cadenas del colágeno de tipo I α_1 o α_2 ; las glicinas se sustituyen por otros aminoácidos, lo que se traduce en un defecto de la formación de la triple hélice, que incluye un ensamblaje adecuado de las cadenas de colágeno de tipo nativo (un efecto *dominante negativo*). Morfológicamente se observa *osteopenia* (poco hueso) con un importante adelgazamiento cortical y rarefacción trabecular, lo que aumenta la susceptibilidad a las fracturas. Las clásicas «escleróticas azules» se deben a una disminución del contenido en colágeno que condiciona el desarrollo de unas escleróticas translúcidas que permiten la visualización de la coroides subyacente; la hipoacusia se relaciona en parte con un trastorno de la conducción en relación con alteraciones de los huesecillos del oído medio e interno; las imperfecciones dentales se deben a una deficiencia de dentina. Se describen cuatro subtipos principales en función de la

alteración sintética específica y las manifestaciones clínicas. Los síndromes van desde el *tipo II*, que siempre resulta mortal en el período perinatal (por la aparición de múltiples fracturas óseas), a otras variantes con aumento del riesgo de fracturas, pero compatible con una supervivencia a largo plazo.

Enfermedades asociadas a mutaciones del colágeno de tipo II, IX, X y XI (p. 1185)

Las enfermedades asociadas a mutaciones del colágeno de tipos II, IX, X y XI se relacionan con una síntesis anormal del cartílago hialino (v. tabla 26-1). La falta de síntesis del colágeno de tipo II ocasiona un fenotipo grave por insuficiente formación de hueso; la reducción de la síntesis provoca formas más leves de la enfermedad.

Defectos en las vías metabólicas (enzimas, canales iónicos y transportadores) (p. 1186)

Osteopetrosis (p. 1186)

La osteopetrosis (*enfermedad de los huesos de mármol, enfermedad de Albers-Schönberg*) es un grupo de trastornos genéticos caracterizado por una reducción de la actividad osteoclástica; aunque aumenta la masa, el hueso resulta anormalmente frágil y se fractura como la tiza. La esclerosis esquelética difusa también comprime la cavidad medular y altera la hematopoyesis.

Patogenia (p. 1186)

La mayoría de las mutaciones interfieren en la acidificación por los osteoclastos de la fosita de reabsorción, un paso necesario para disolver la matriz de hidroxapatita cálcica antes de la reabsorción ósea. Por eso, las mutaciones en la anhidrasa carbónica II reducen la formación de protones a partir de CO₂ y agua (también bloquean la acidificación de la orina en el túbulo renal). Las mutaciones de *CLCN7* interfieren en la función de la bomba de protones H⁺-ATPasa de los osteoclastos.

Características clínicas (p. 1186)

Las fracturas y la anemia son frecuentes; los pacientes pueden sufrir también hidrocefalia y defectos de los nervios craneales (atrofia del óptico, sordera y parálisis facial) por una remodelación anómala del hueso del cráneo. Otros rasgos son las infecciones de repetición (una producción inadecuada de leucocitos) y la hepatoesplenomegalia (por hematopoyesis extramedular). La enfermedad puede tratarse con un trasplante de médula ósea, dado que los osteoclastos derivan de los precursores de los monocitos.

Enfermedades asociadas a defectos en la degradación de macromoléculas (p. 1187)

Mucopolisacaridosis (p. 1187)

Las mucopolisacaridosis son enfermedades de depósito lisosómico causadas por deficiencias en las enzimas que degradan los mucopolisacáridos (p. ej., sulfato de dermatano, sulfato de heparano y sulfato de queratano). Como los condrocitos son responsables del metabolismo de los mucopolisacáridos, es típico que afecte sobre todo el cartílago hialino (p. ej., placas de crecimiento, cartílagos costales y superficies articulares); los pacientes suelen ser bajos con huesos mal formados y alteraciones en el tórax.

Trastornos adquiridos del hueso y del cartílago (p. 1187)

Osteopenia y osteoporosis (p. 1187)

Osteopenia sencillamente significa reducción de la masa ósea; la *osteoporosis* es una osteopenia de gravedad suficiente como para aumentar de forma significativa el riesgo de fracturas. A nivel radiológico se define la osteo-

penia como una masa ósea entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la masa ósea máxima media en adultos jóvenes; la osteoporosis es una desviación de dicha masa igual o superior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media o la aparición de fracturas por compresión vertebral o traumática. La osteoporosis puede localizarse en un sitio específico (p. ej., osteoporosis difusa de la extremidad) o generalizada y tener una causa primaria (senil) o secundaria (por alteraciones endocrinas, malabsorción o neoplasia). La osteoporosis afecta sobre todo a personas ancianas y es más llamativa en las mujeres posmenopáusicas.

Patogenia (p. 1187)

La osteoporosis senil y posmenopáusica es un trastorno multifactorial (fig. 26-3).

- Los factores genéticos son el principal factor determinante de la densidad ósea máxima; se ha relacionado con los polimorfismos de RANKL, RANK, OPG, LRP5 y los receptores de estrógenos y vitamina D. La actividad física, la potencia muscular, la dieta (p. ej., calcio y vitamina D) y el estado hormonal condicionan el depósito de hueso. Tras conseguir alcanzar la masa ósea máxima en los primeros años adultos, cada ciclo de recambio óseo condiciona una reducción predecible en la formación de hueso en comparación con su reabsorción, que ocasiona una deficiencia anual de 0,7%, independientemente del sexo.
- Los cambios relacionados con la edad reducen la proliferación y capacidad de síntesis de los osteoblastos; la actividad de los factores de crecimiento osteógenos ligados a la matriz extracelular también se reduce con la edad.
- Una reducción de la actividad física acelera la pérdida de hueso porque las fuerzas mecánicas estimulan la remodelación del hueso normal; la magnitud de la carga sobre el hueso condiciona la densidad ósea más que el número de ciclos de carga.
- En las mujeres posmenopáusicas, la reducción de las concentraciones de estrógenos incrementa la actividad osteoclástica porque aumenta la producción de IL-1, IL-6 y TNF por los monocitos; estas citocinas reclutan y activan los osteoclastos porque incrementan la expresión de RANKL.



Figura 26-3 Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil. *IL*, interleucina; *RANK*, activador receptor del factor nuclear κ B; *RANKL*, ligando de RANK; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

al tiempo que reducen la síntesis de OPG. Se produce una actividad compensadora de los osteoblastos, pero no consigue ajustarse al ritmo de pérdida de hueso. Tras la menopausia se puede perder hueso cortical a una velocidad del 2% cada año y hueso trabecular del 9% cada año.

Morfología (p. 1189)

En la osteoporosis senil y posmenopáusica se afecta todo el esqueleto, pero el aumento de la actividad osteoclástica afecta principalmente a los huesos con una elevada superficie (p. ej., el compartimento de hueso trabecular de los cuerpos vertebrales). El progresivo adelgazamiento de las trabéculas condiciona microfracturas progresivas que culminan en el colapso del hueso. El hueso cortical se adelgaza por la reabsorción subperióstica y endóstica, y los conductos de Havers se ensanchan.

Evolución clínica (p. 1189)

Las microfracturas producen dolor y disminución de la talla y la estabilidad de la columna vertebral. La osteoporosis predispone también a las fracturas de la pelvis, el cuello del fémur y la columna vertebral. Las complicaciones, que incluyen la embolia pulmonar y la neumonía, son responsables de 50.000 muertes cada año. No es posible identificar de forma fiable la osteoporosis en las radiografías convencionales, hasta que se ha perdido un 30-40% de la masa ósea; la detección precoz solo es posible mediante densitometría ósea. El tratamiento incluye ejercicio, suplementos de calcio y vitamina D e inhibición de los osteoclastos mediante los bisfosfonatos.

Enfermedad de Paget (osteítis deformante) (p. 1189)

Se trata de una enfermedad con una masa ósea excesiva y con alteraciones arquitecturales.

Patogenia (p. 1190)

Participan tanto los factores medioambientales como genéticos; las mutaciones del gen *SQSTM1* (que fomenta la transmisión de señales de RANK) aumentan la susceptibilidad y aparecen en un 40-50% de los casos familiares y un 5-10% de los esporádicos. No se ha demostrado todavía la posible implicación de las infecciones por paramixovirus.

Morfología (p. 1190)

La enfermedad de Paget evoluciona en tres estadios:

- La *fase osteolítica* se caracteriza por la reabsorción por numerosos osteoclastos de gran tamaño (algunos con más de 100 núcleos).
- La *fase mixta* muestra mezcla de osteoclastos y osteoblastos que revisiten las superficies óseas con formación de hueso trabecular y laminar desordenado; los espacios de médula ósea adyacentes se sustituyen por tejido conjuntivo laxo. El hueso laminar adopta un patrón en *mosaico* patognomónico.
- La *fase quemada* se caracteriza por una importante esclerosis ósea constituida por trabéculas y corticales muy engrosadas; el hueso está blando y es poroso, sin estabilidad estructural.

Evolución clínica (p. 1190)

El comienzo de la enfermedad de Paget se sitúa a los 70 años en promedio; la prevalencia es elevada en EE. UU. (1%) y Europa, pero baja en China, Japón y África. Es monostótica en un 15% de los casos (poliostótica en los demás) y se afecta el esqueleto axial o el fémur proximal en un 80% de los casos. El dolor es frecuente, asociado a fracturas, compresión nerviosa, artrosis y deformidades esqueléticas (p. ej., abombamiento de la tibia, aumento de tamaño del cráneo). Con menos frecuencia, el aumento de la vascularización de las lesiones poliostóticas puede producir una insuficiencia cardíaca de alto gasto. En un 1% de los pacientes se desarrolla un sarcoma secundario. La mayor parte de los individuos presentan síntomas leves, que responden al tratamiento con calcitonina y bisfosfonatos.

Raquitismo y osteomalacia (p. 1191)

Son trastornos caracterizados por una mineralización defectuosa de la matriz; la mayor parte de los casos son secundarios a una deficiencia de vitamina D u otro trastorno del metabolismo del calcio (v. capítulo 9). En los niños se produce un depósito defectuoso de hueso en las placas de crecimiento; en los adultos el hueso formado durante la remodelación está inframineralizado y por eso muestra tendencia a fracturarse.

Hiperparatiroidismo (p. 1191)

La PTH regula las concentraciones de calcio mediante la activación de los osteoclastos (aumentando la expresión de RANKL en los osteoblastos), la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato en los túbulos renales y la síntesis de vitamina D activa. El exceso de PTH puede ser consecuencia de una producción autónoma por la paratiroides (*hiperparatiroidismo primario*) o de una nefropatía de base (*hiperparatiroidismo secundario*; v. capítulo 24), que permite una actividad incontrolada de los osteoclastos.

Morfología (p. 1191)

- Se afecta todo el esqueleto, aunque algunos lugares más que otros; el hueso cortical se afecta más que el trabecular.
- El aumento de la reabsorción ósea se asocia también a una mayor actividad osteoblástica; los tejidos fibrovasculares sustituyen a los espacios medulares circundantes.
- Las microfracturas y hemorragias asociadas estimulan la afluencia de macrófagos y la aparición de tejido fibroso de reparación (los denominados *tumores pardos*) y por eso se denomina *osteítis fibrosa quística* (llamada también *enfermedad de von Recklinghausen ósea*).

Osteodistrofia renal (p. 1192)

La insuficiencia renal crónica produce un aumento de la actividad osteoclástica con reducción de la mineralización de la matriz (*osteomalacia*); la consecuencia es osteoporosis y/u osteopenia y retraso del crecimiento. Los pacientes presentan algún grado de combinación de *osteodistrofia de alto recambio* (caracterizada por aumento de la reabsorción y formación de hueso) y *enfermedad de bajo recambio* (manifestada por un hueso en gran medida quiescente).

Patogenia (p. 1192; fig. 26-4)

- *Disfunción tubular*: la acidosis tubular renal produce acidemia, que degrada la hidroxapatita del hueso y produce desmineralización de la matriz (osteomalacia).

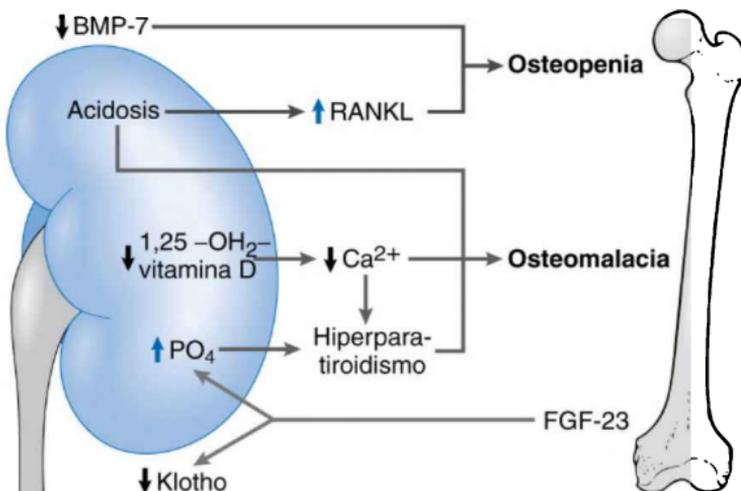


Figura 26-4 Los mecanismos de la osteodistrofia renal afectan a las concentraciones de electrolitos y la transmisión de señales endocrinas entre el hueso y el riñón.

- La *insuficiencia renal generalizada* reduce la excreción de fosfato con hiperfosfatemia e hipocalcemia crónicas, que conducen a un *hiperparatiroidismo secundario*.
- *Reducción de la producción de factores secretados*: la insuficiencia renal crónica disminuye la producción de:
 - 1,25-OH₂-vitamina D₃, lo que se traduce en una menor absorción de calcio con aumento de la actividad osteoclástica.
 - BMP-7, que reduce la diferenciación y proliferación de los osteoblastos.
 - Klotho, una proteína ligada a la membrana que interacciona con FGF-23 producida por los osteocitos para regular la homeostasis del fosfato y la producción de vitamina D.

Fracturas (p. 1193)

Las fracturas se clasifican en:

- Completas o incompletas.
- Cerradas (simples) cuando el tejido suprayacente está intacto; abiertas cuando la fractura se comunica con la piel.
- Conminuta cuando el hueso se astilla.
- Desplazada cuando los extremos del hueso fracturado no quedan alineados.
- Las fracturas patológicas son roturas en los huesos alterados por un proceso patológico (p. ej., tumor).
- Las fracturas de estrés son roturas de desarrollo lento asociadas a una carga física repetitiva.
- «En tallo verde» cuando la fractura se extiende solo parcialmente a través del hueso; frecuente en los huesos blandos de los lactantes.

Consolidación de las fracturas (p. 1193)

En la cicatrización de las fracturas, regulada por citocinas y factores de crecimiento, participan las vías de reactivación de la formación de hueso que ocurren normalmente durante la embriogénesis:

- *Formación del procallo*: en la semana siguiente a la rotura, los hematomas del lecho de la fractura se organizan por la entrada de células inflamatorias, fibroblastos y vasos neoformados; las plaquetas y las células inflamatorias liberan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), TGF- β , FGF e IL, que activan las células osteoprogenitoras y estimulan la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos.
- El procallo se convierte en un *callo fibrocartilaginoso* constituido por células mesenquimatosas reactivas; el nuevo cartílago situado a lo largo de la línea de fractura sufre una osificación endcondral (análoga a la formación de hueso en la placa de crecimiento), que acaba formando un *callo óseo*. La mineralización progresiva aumenta la rigidez y la resistencia del callo.
- El callo óseo se acaba remodelando siguiendo las líneas de carga de peso, hasta conseguir una reparación completa.

Si las fracturas están bien alineadas y se recuperan las fuerzas de soporte de carga originales, se consigue una reparación virtualmente perfecta. Los resultados son imperfectos cuando la fractura queda mal alineada, es conminuta, la inmovilización es inadecuada o se produce una infección o alteración sistémica superpuesta (p. ej., deficiencia de la dieta, osteoporosis). La falta de consolidación con exceso de movimiento siguiendo la zona de separación de la fractura puede provocar la degeneración quística del callo; posteriormente la superficie luminal puede revestir por sinovial para generar una falsa articulación (*seudoartrosis*).

Osteonecrosis (necrosis avascular) (p. 1194)

Los infartos óseos y medulares son relativamente frecuentes; las fracturas traumáticas (que interrumpen los vasos) son la causa más frecuente y la mayor parte de los demás casos de osteonecrosis son idiopáticos o

asociados a la administración de corticoesteroides. Otras causas menos frecuentes incluyen infecciones, radioterapia, vasculitis, drepanocitosis u otras causas de anemia, enfermedad de Gaucher y embolia gaseosa (*enfermedad por descompresión*).

Morfología (p. 1194)

Los infartos medulares son geográficos y afectan al hueso trabecular y la médula. El hueso cortical no se suele afectar por el flujo colateral y el cartílago articular que recubre los infartos subcondrales sigue siendo viable por la difusión de nutrientes desde el líquido sinovial. El hueso necrótico muestra lagunas vacías; los adipocitos rotos pueden asociarse a la saponificación de la grasa. En el margen del infarto se produce una *sustitución progresiva* por nuevo hueso desde los márgenes del infarto. En los infartos subcondrales el cartilago articular puede colapsarse hacia el hueso necrótico.

Evolución clínica (p. 1195)

Los pacientes pueden estar asintomáticos, pero las lesiones subcondrales suelen producir dolor articular y predisponer a la artrosis posterior. Más de un 10% del medio millón de cirugías para la colocación de prótesis articulares realizadas en EE. UU. cada año se deben a complicaciones de la osteonecrosis.

Osteomielitis (p. 1195)

La osteomielitis indica inflamación de hueso y médula, prácticamente siempre secundaria a una infección; se pueden deber a bacterias, hongos, virus o parásitos. La osteomielitis puede asociarse a cualquier infección sistémica, pero típicamente es un foco de enfermedad primaria solitario.

Osteomielitis piógena (p. 1195)

La osteomielitis piógena es casi siempre bacteriana; la siembra se produce por:

- Diseminación hematógena (frecuente en niños, con afectación típica de los huesos largos).
- Extensión de una infección contigua (p. ej., úlcera de pie diabético).
- Fractura abierta o intervención quirúrgica.

En la mitad de los casos no se consigue identificar gérmenes. *Staphylococcus aureus* es responsable de un 80-90% de los demás, sobre todo en relación con receptores que fomentan la adherencia a la matriz ósea; los pacientes con drepanocitosis tienen tendencia a sufrir infecciones por *Salmonella*.

La localización de la infección viene condicionada por la circulación ósea, que depende de la edad. En el neonato, los vasos metafisarios atraviesan la placa de crecimiento, lo que condiciona infecciones en la metafisis, la epifisis o ambas; la localización metafisaria de la infección es típica de los niños. Cuando se cierra la placa de crecimiento, los vasos metafisarios y epifisarios se fusionan, lo que permite la posible siembra de las epifisis y regiones subcondrales.

Morfología (p. 1195)

Los cambios dependen de la cronicidad y la localización de la infección. Cuando llegan al hueso, las bacterias inician una respuesta inflamatoria aguda.

- El hueso atrapado se necrosa en las primeras 48 h; las bacterias y la inflamación permean el cuerpo del hueso siguiendo los conductos de Havers para afectar al periostio.
- La elevación del periostio comprime el riego, causando una zona de necrosis ósea (*secuestro*); la rotura del periostio puede producir un absceso de partes blandas y un *seno de drenaje*.
- Pasada la primera semana, los infiltrados inflamatorios crónicos estimulan la reabsorción del hueso por los osteoclastos, el crecimiento de tejido conjuntivo fibroso y el depósito de hueso reactivo.
- El nuevo hueso subperióstico que rodea al foco inflamatorio se llama *involucro*. Un absceso intracortical pequeño bien delimitado se llama *absceso de Brodie*.

Evolución clínica (p. 1196)

La osteomielitis piógena es una enfermedad febril aguda asociada a dolor local; las lesiones sutiles pueden debutar en lactantes como fiebre de origen desconocido o en adultos como dolor focal sin fiebre. Los antibióticos y el drenaje quirúrgico suelen ser curativos, aunque un 5-25% de los casos persisten como infecciones crónicas (por extensa necrosis ósea, tratamiento inadecuado o inmunodepresión). Las complicaciones incluyen fracturas patológicas, amiloidosis, endocarditis y aparición de un carcinoma epidermoide en el trayecto del seno o sarcoma del hueso infectado.

Osteomielitis por micobacterias (p. 1196)

Se produce una osteomielitis tuberculosa en un 1-3% de los pacientes con tuberculosis; los gérmenes se transmiten típicamente por vía hematógena, aunque se pueden transmitir por extensión directa o siembra linfática. La columna vertebral se afecta en un 40% de los casos (*enfermedad de Pott*) con infiltración frecuente de las partes blandas y formación de abscesos. Las lesiones corresponden a una reacción granulomatosa típica con necrosis caseosa.

Sífilis ósea (p. 1196)

Treponema pallidum (sífilis) y *Treponema pertenue* (pian) pueden afectar al hueso. En la sífilis congénita las lesiones óseas están totalmente desarrolladas al nacer y las espiroquetas se localizan en áreas de osificación endocranal activa (*osteochondritis*) y en periostio (*periostitis*); la *tibia en sable* se debe a un depósito masivo de hueso reactivo perióstico en la tibia. En la sífilis adquirida, la enfermedad ósea se suele producir a los 2-5 años de la infección inicial (estadio terciario). Las infecciones óseas sifilíticas muestran un tejido de granulación edematoso que contiene numerosas células plasmáticas, hueso necrótico y espiroquetas que se pueden identificar con tinciones especiales; pueden aparecer también gomas.

Tumores y lesiones seudotumorales del hueso (p. 1196)

Los tumores óseos primarios son infrecuentes (unos 2.400 casos anuales en EE. UU.); los tumores hematopoyéticos y metastásicos son con diferencia más frecuentes. La mayor parte de los tumores óseos son asintomáticos y se identifican de forma incidental; otros debutan con dolor o como una masa de crecimiento lento y un pequeño número cursan con fracturas patológicas. A la hora de diagnosticar los tumores óseos es importante la edad del paciente, la localización de la neoplasia y el aspecto radiológico (tabla 26-2); es necesaria la biopsia y la evaluación histológica y los tumores se clasifican en función de la célula o matriz que producen. Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos, aunque en los ancianos un tumor óseo tiene más probabilidad de ser maligno. Las causas de la mayor parte de los tumores óseos malignos se desconocen; las causas secundarias (p. ej., enfermedad de Paget, osteomielitis crónica, radioterapia) solo explican un pequeño porcentaje de los casos.

Tumores formadores de hueso (p. 1197)

Los tumores formadores de hueso producen todos osteoide no mineralizado o hueso trabecular mineralizado.

Osteoma osteoide y osteoblastoma (p. 1197)

El osteoma osteoide y el osteoblastoma son tumores benignos productores de hueso con características histológicas idénticas, pero diferencias en el tamaño, lugar de origen y síntomas; es rara la malignización.

- Los osteomas osteoides miden menos de 2 cm y suelen afectar a hombres jóvenes (adolescentes y tercera década de la vida). Los tumores pueden originarse en cualquier hueso, pero muestran predilección por

TABLA 26-2 Clasificación de los principales tumores primarios que afectan al hueso

Categoría y porcentaje (%)	Comportamiento	Tipo de tumor	Localizaciones frecuentes	Edad (años)	Morfología
Hematopoyético (20)	Maligno	Mieloma Linfoma	Vértebra, pelvis	50-60	Células plasmáticas o linfocitos que ocupan el espacio medular
Formador de cartílago (30)	Benigno	Osteocondroma	Metáfisis de los huesos largos	10-30	Excrecencia ósea con capuchón cartilaginoso
		Condroma	Huesos pequeños de manos y pies	30-50	Nódulo de cartílago hialino delimitado en la médula
	Maligno	Condrosarcoma	Epífisis de huesos largos	10-20	Calcificación pericelular delimitada
		Fibroma condromixóide Condrosarcoma (convencional)	Tibia, pelvis Pelvis, hombro	20-30 40-60	Matriz colágena a mixóide, células estrelladas Se extiende desde la médula a las partes blandas a través de la cortical, condrocitos con aumento de la celularidad y atipia
Formador de hueso (26)	Benigno	Osteoma osteoide Osteoblastoma	Metáfisis de los huesos largos Columna vertebral	10-20 10-20	Cortical, microtrabéculas entrelazadas de hueso esponjoso Elementos posteriores de la vértebra, histología parecida a la del osteoma osteoide
	Maligno	Osteosarcoma	Metáfisis de fémur distal, tibia proximal	10-20	Se extiende desde la médula hasta elevar el periostio, células malignas que producen hueso trabecular
Origen desconocido (15)	Benigno	Tumor de células gigantes Quiste óseo aneurismático	Epífisis de huesos largos Tibia proximal, fémur distal, vértebras	20-40 10-20	Destruye la médula y la corteza, láminas de osteoclastos Cuerpo vertebral, espacios hemorrágicos separados por tabiques fibrosos celulares
	Maligno	Sarcoma de Ewing Adamantinoma	Diáfisis de los huesos largos Tibia	10-20 30-40	Láminas de células pequeñas y redondas primitivas Cortical, fibroso, matriz ósea con islotes epiteliales
Notocordial (4)	Maligno	Cordoma	Clivus, sacro	30-60	Destruye corteza y médula, células espumosas en matriz mixóide

Adaptado de Unni KK, Inwards CY: *Dahlin's Bone Tumors*, 6th ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, p 5; con autorización de la Mayo Foundation.

el esqueleto apendicular; un 50% de casos afectan a la tibia o el fémur. Los pacientes debutan típicamente con dolor nocturno intenso (probablemente causado por la producción de prostaglandina E₂ por los osteoblastos), que se alivia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estos tumores se tratan a menudo mediante ablación por radiofrecuencia.

- Los osteoblastomas miden más de 2 cm y afectan con frecuencia a la parte posterior de la columna vertebral; el dolor no responde a AINE. Se suelen legar o extirpar en bloque.

Morfología (p. 1198)

- *Macroscópica*: las lesiones son masas redondeadas u ovals de tejido hemorrágico pardo granujiento.
- *Microscópica*: los tumores son nódulos bien delimitados de hueso trabecular translúcido a nivel radiológico (*nido*) con un ribete de osteoblastos; se rodea de un tejido conjuntivo laxo muy vascularizado, rodeado por hueso esclerótico reactivo radiológicamente denso.

Osteosarcoma (p. 1198)

El osteosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno con células neoplásicas productoras de matriz osteoide o hueso mineralizado; un 75% aparecen antes de los 20 años y la mayor parte de los demás se desarrollan en pacientes geriátricos con factores de riesgo conocidos (p. ej., enfermedad de Paget, radioterapia).

Patogenia (p. 1199)

Un 70% de los casos aproximadamente tienen alteraciones genéticas, que incluyen numerosas aberraciones cromosómicas complejas y mutaciones en:

- *Retinoblastoma (Rb)*: existen mutaciones en un 70% de los osteosarcomas esporádicos; las mutaciones en línea germinal de *Rb* tienen un riesgo 1.000 veces superior de desarrollar un osteosarcoma.
- *TP53*: frecuente en los tumores esporádicos; los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones de *TP53* en línea germinal) muestran un incremento del riesgo muy elevado.
- *INK4a* está inactivado en muchos osteosarcomas.
- *MDM2* y *CDK4*, reguladores del ciclo celular que inhiben la función de p53 y Rb, respectivamente, se sobreexpresan en muchos osteosarcomas de bajo grado.

Morfología (p. 1199)

- *Macroscópica*: los tumores son masas grandes, destructivas, pardo-blanquecinas, granujientas y a veces hemorrágicas y quísticas.
- *Microscópica*: los osteosarcomas están constituidos por células grandes hiper cromáticas, pleomorfas con actividad mitótica. Pueden tener diferenciación osteoblástica, condroblástica o fibroblástica; *todos producen hueso neoplásico, que con frecuencia tiene un patrón entrelazado grueso*. Las invasiones vasculares suelen ser llamativas y más de la mitad de un tumor determinado puede ser necrótico.

Evolución clínica (p. 1199)

La mayoría de los osteosarcomas son solitarios y se originan en la cavidad medular de las metáfisis (lugares de crecimiento óseo) de los huesos largos de la extremidad; aproximadamente la mitad se localizan alrededor de la rodilla. Los pacientes consultan típicamente por masas dolorosas que crecen de forma progresiva o por una fractura patológica. Los estudios radiológicos revelan lesiones destructivas e infiltrantes con mezcla de áreas blásticas y líticas. Los osteosarcomas son tumores agresivos y el 10-20% tienen metástasis pulmonares demostrables en el momento del diagnóstico inicial; muchos más pueden tener metástasis ocultas. La cirugía y la quimioterapia adyuvante consiguen una supervivencia del 60-70% a los 5 años cuando no existen metástasis; si existe enfermedad a distancia evidente, dicha supervivencia a los 5 años se reduce hasta el 20%.

Tumores formadores de cartílago (p. 1200)

Los tumores formadores de cartílago representan la mayor parte de las neoplasias óseas primarias; la mayoría forman cartílago hialino o mixoide. Los tumores benignos son bastante más frecuentes que los malignos.

Osteocondroma (p. 1200)

El osteocondroma, también denominado exostosis, es el tumor óseo benigno más frecuente, que afecta tres veces más a los hombres que a las mujeres; un 85% son solitarios y el resto de casos aparecen como parte del *síndrome de la exostosis hereditaria múltiple* autosómico dominante. Las lesiones hereditarias se asocian a mutaciones con pérdida de función de los genes *EXT1* o *EXT2* (que codifican proteínas implicadas en la síntesis de los proteoglicanos sulfato de heparano); las lesiones esporádicas se asocian exclusivamente a la inactivación de *EXT1*. Una reducción de la actividad de EXT condiciona una disminución de los glucosaminoglucanos, que impide la difusión normal de Ihh y altera la diferenciación normal de los condrocitos.

Los osteocondromas suelen aparecer en la región metafisaria (cerca de la placa de crecimiento) de los huesos largos, sobre todo cerca de la rodilla. Debutan como lesiones de lento crecimiento, que pueden producir dolor si comprimen los nervios o si se fractura su tallo. En las exostosis hereditarias múltiples, el hueso subyacente puede aparecer abombado y acortado, lo que refleja un crecimiento anormal de las epífisis. Las lesiones solitarias solo dan lugar a condrosarcomas en pocos casos, mientras que el riesgo de progresión en los osteocondromas hereditarios múltiples alcanza un 5-20%.

Morfología (p. 1200)

- **Macroscópica:** las lesiones son protrusiones en superficie con forma de seta, que miden 1-20 cm y se recubren por pericondrio que tapiza un capuchón de cartílago hialino.
- **Microscópica:** el capuchón de cartílago tiene el aspecto de una placa de crecimiento desorganizada y sufre osificación endcondral. La corteza externa del tallo y las cavidades medulares del capuchón se encuentran en continuidad con la corteza y la cavidad medular del hueso subyacente.

Condromas (p. 1201)

Los condromas son tumores benignos constituidos por cartílago hialino; los *encondromas* se originan dentro de la cavidad medular, mientras que los *condromas yuxtacorticales* lo hacen en la superficie del hueso. Suelen ser lesiones metafisarias solitarias de huesos tubulares, que aparecen entre los 20 y 40 años de edad. Existe un síndrome de encondromas múltiples llamado *enfermedad de Ollier*; una encondromatosis similar asociada a hemangiomas se llama *síndrome de Maffucci*.

Patogenia (p. 1201)

Las mutaciones en los genes de la isocitrato deshidrogenasa *IDH1* e *IDH2* en los condrocitos dan origen a una nueva actividad enzimática que sintetiza 2-hidroxi-glutarato, un «oncometabolito» que interfiere en la metilación del ADN. Este 2-hidroxi-glutarato puede difundir también a las células adyacentes con genes IDH normales, lo que produce una transformación epigenética oncogénica.

Morfología (p. 1201)

- **Macroscópica:** los encondromas suelen medir menos de 3 cm y son lesiones gris-azuladas translúcidas.
- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por nódulos bien delimitados de cartílago hialino benigno; puede encontrarse osificación endcondral periférica y calcificación y necrosis centrales.

Evolución clínica (p. 1201)

Los condromas suelen ser asintomáticos, aunque pueden producir deformidad ósea (sobre todo en la encondromatosis), dolor y fracturas. Los estudios

radiológicos muestran lesiones ovaladas lúcidas delimitadas características, con un delgado ribete de hueso radiodenso; la calcificación de la matriz se detecta como una opacificación irregular. La mayor parte de los tumores son estables y el tratamiento solo es el legrado. Las lesiones solitarias solo se malignizan en raras ocasiones; la evolución a sarcoma es más frecuente en la encondromatosis. Los pacientes con un síndrome de Maffucci tienen un mayor riesgo de carcinomas de ovario y gliomas del sistema nervioso central (SNC).

Condrosarcoma (p. 1202)

El condrosarcoma es el segundo tumor óseo productor de matriz maligno más frecuente; es la mitad de frecuente que el osteosarcoma. La mayor parte de los pacientes superan los 40 años y la relación hombre:mujer es de 2:1. La mayor parte de los casos (85%) se originan *de novo* y el resto lo hacen sobre un encondroma u osteocondroma preexistente. Estas lesiones son heterogéneas desde un punto de vista genético, pero las mutaciones de *IDH* son frecuentes, igual que lo es el silenciamiento del supresor tumoral *CDKN2A* en los tumores esporádicos y las mutaciones de *EXT* en los síndromes de condromatosis. La mayor parte de los condrosarcomas se localizan en el esqueleto axial (pelvis, hombros, costillas). Los tumores debutan típicamente como masas dolorosas, que aumentan de tamaño de forma progresiva. Radiológicamente se observa un aspecto festoneado endósitico y una calcificación de la matriz de aspecto floculento; los tumores de crecimiento lento provocan un engrosamiento cortical reactivo, mientras que las neoplasias de alto grado destruyen la corteza y forman una masa de partes blandas. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica amplia, seguida a menudo de quimioterapia. Las metástasis suelen afectar al pulmón.

Morfología (p. 1202)

- **Macroscópica:** los tumores son lobulados, grises, brillantes y semitranslúcidos; es frecuente encontrar necrosis y calcificaciones puntiformes.
- **Microscópica:** las lesiones se clasifican en función del tipo histológico y como *intramedulares* y *yuxtacorticales*; un 90% de estas lesiones son condrosarcomas intramedulares *convencionales* (hialinos). El grado histológico (basado en la celularidad, la atipia citológica y la actividad mitótica) se correlaciona con el comportamiento biológico; la mayor parte de los tumores son de bajo grado. Las lesiones de grado 1 se asocian a supervivencias a los 5 años del 80-90%, mientras que las lesiones de grado 3 muestran una supervivencia del 43%.

Tumores de origen desconocido (p. 1203)

Tumores de la familia del sarcoma de Ewing (p. 1203)

El *sarcoma de Ewing* es un tumor óseo maligno constituido por células redondeadas indiferenciadas primitivas. El *tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)* es una lesión parecida con cierta diferenciación neuroectodérmica, aunque la diferenciación no tiene importancia clínica. Actualmente ambas entidades se han unificado en una categoría común, los tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE), que representan un 6-10% de los tumores óseos malignos primarios; un 80% de los pacientes tienen más de 20 años y se afectan ligeramente más los hombres que las mujeres con una llamativa predilección por los pacientes de raza blanca.

Patogenia (p. 1203)

La mayoría de los TFSE contienen una translocación t(11;22) que determina la fusión del gen *EWS* con el gen *FLI1*, aunque translocaciones variantes fusionan *EWS* con otros miembros de la familia de factores de transcripción ETS. Se desconoce la célula de origen.

Morfología (p. 1203)

- **Macroscópica:** los tumores suelen invadir la corteza y llegar al periostio donde generan una masa de partes blandas pardo-blanquecina, a menudo con hemorragia focal y necrosis.

- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por láminas de células pequeñas redondeadas y uniformes con escaso citoplasma claro, rico en glucógeno. La presencia de *seudorrosetas de Homer-Wright*, células tumorales dispuestas en círculo alrededor de un espacio fibrilar central, indica diferenciación neural.

Evolución clínica (p. 1203)

Los TFSE debutan típicamente como masas dolorosas, calientes, que aumentan de tamaño en la diáfisis de los huesos tubulares largos; la presencia de fiebre, el aumento de la velocidad de sedimentación globular y la leucocitosis pueden confundir con una infección. Las radiografías muestran una lesión lítica invasiva; la característica reacción perióstica produce capas de hueso reactivo, que se depositan en forma de capas de cebolla. Combinando radioterapia, quimioterapia y cirugía, se consigue una supervivencia del 75% a los 5 años.

Tumor de células gigantes (p. 1203)

Se trata de neoplasias benignas, pero localmente invasivas de las epífisis y metáfisis, que suelen afectar a pacientes entre los 20 y 50 años.

Patogenia (p. 1203)

La inmensa mayoría del tumor corresponde a osteoclastos *no neoplásicos*. Las células *neoplásicas* relativamente infrecuentes son precursores de los osteoblastos, que expresan altos niveles de RANKL, lo que fomenta la proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoclastos. El resultado es una reabsorción del hueso por los osteoclastos localizada, pero muy destructiva.

Morfología (p. 1204)

- **Macroscópica:** los tumores son grandes y pardo-rojizos con frecuente degeneración quística.
- **Microscópica:** el componente que prolifera del tumor son células mononucleares uniformes y rechonchas. Sobre el fondo se encuentran células gigantes multinucleadas parecidas a osteoclastos dispersas. Puede encontrarse también necrosis focal, hemorragia, hemosiderina y hueso reactivo.

Evolución clínica (p. 1204)

Más de la mitad de estos tumores se originan alrededor de las rodillas, aunque se puede afectar virtualmente cualquier hueso; las lesiones localizadas cerca de las articulaciones debutan con síntomas parecidos a una artritis, pero los pacientes pueden consultar también por una fractura patológica. La mayor parte de los casos son solitarios; el estudio radiológico muestra erosión del hueso subcondral con una masa de partes blandas delimitada por un delgado ribete de hueso reactivo. La cirugía conservadora mediante legrado se asocia a una frecuencia de recidivas del 40-60% con una incidencia de metástasis pulmonares hasta del 4%. Se han obtenido resultados prometedores con el inhibidor de RANKL.

Quiste óseo aneurismático (p. 1204)

Este tumor benigno suele debutar como una masa expansiva de crecimiento rápido; los quistes óseos aneurismáticos (QOA) se asocian a translocaciones 17p13, que aumentan la expresión de una enzima desubcunitadora USP6, que a su vez incrementa la actividad de NF-κB.

Morfología (p. 1204)

- **Macroscópica:** las lesiones están constituidas por múltiples espacios quísticos llenos de sangre, separados por tabiques delgados blanco-parduzcos.
- **Microscópica:** las paredes están constituidas por células gigantes multinucleadas parecidas a osteoclastos, fibroblastos rechonchos uniformes y un hueso trabecular reactivo; un tercio de los casos contienen una matriz parecida al cartílago poco frecuente, que se llama hueso azul.

Evolución clínica (p. 1204)

Las lesiones suelen cursar con dolor y edema, típicamente durante las dos primeras décadas de la vida; suelen afectar a las metáfisis de los huesos largos o los elementos posteriores de los cuerpos vertebrales. Radiológicamente se encuentran lesiones líticas expansivas con una delgada cubierta de hueso reactivo. En general es suficiente con un legrado quirúrgico conservador; la frecuencia de recidivas es baja.

Lesiones que simulan neoplasias primarias (p. 1205)**Defecto fibroso cortical y fibroma no osificante** (p. 1205)

El defecto fibroso cortical y el fibroma no osificante son tumores benignos estrechamente relacionados. Radiológicamente son lesiones radiolúcidas elongadas y muy bien delimitadas, rodeadas por un delgado ribete de esclerosis.

- Los *defectos fibrosos corticales* son pequeños (0,5 cm) defectos malformativos (más que neoplasias), que afectan a un 30-50% de los niños mayores de 2 años. La mayor parte se originan en las metáfisis del fémur distal o la tibia proximal y son asintomáticos; la mayoría se acaban sustituyendo por hueso cortical normal.
- Los *fibromas no osificantes* miden 5-6 cm de diámetro y se producen por un aumento de tamaño de los defectos fibrosos corticales. Pueden debutar con una fractura patológica; es preciso un legrado y estudio histológico de estas lesiones para descartar otros tumores.

Morfología (p. 1205)

Se trata de lesiones celulares gris-amarillentas, que contienen fibroblastos inocentes a nivel citológico y macrófagos; estos últimos pueden ser espumosos o multinucleados.

Displasia fibrosa (p. 1206)

La displasia fibrosa es una lesión benigna parecida a una detención localizada del desarrollo; contiene todos los elementos del hueso normal, pero no se diferencian en estructuras maduras.

Patogenia (p. 1206)

Una mutación con ganancia de función somática de *GNAS1* genera una proteína G activada de forma constitutiva que fomenta la proliferación de los osteoblastos y detiene su diferenciación. El fenotipo depende de: 1) el momento del desarrollo en que se adquiere la mutación, y 2) el destino de la célula que alberga la mutación. Así, una mutación durante la embriogénesis da origen al síndrome de McCune-Albright, mientras que la mutación de un precursor de osteoblastos durante la formación del esqueleto conduce a la displasia fibrosa monostótica.

- En un 70% de los pacientes solo se afecta un hueso (*enfermedad monostótica*). Las lesiones aparecen típicamente en los primeros años de la adolescencia y dejan de crecer en el punto de fusión de la epífisis; los dos sexos se afectan por igual. La mayor parte de las lesiones son asintomáticas, pero pueden aparecer dolor, fracturas, discrepancias en la longitud de los miembros o distorsión de los huesos craneofaciales.
- La *enfermedad poliostótica sin disfunción endocrina* se manifiesta a una edad ligeramente menor que la monostótica. La afectación craneofacial y de las cinturas pelviana y escapular es extremadamente frecuente y produce deformidades discapacitantes (p. ej., deformidad en bastón de pastor del fémur proximal).
- El *síndrome de Mazabraud* es una enfermedad poliostótica infantil con múltiples deformidades esqueléticas; los mixomas intramusculares suelen aparecer en la edad adulta en las mismas regiones anatómicas.
- El *síndrome de McCune-Albright* es una enfermedad poliostótica asociada a pigmentaciones cutáneas en *café con leche* y alteraciones endocrinas. Dentro de estas últimas destaca por su mayor frecuencia el desarrollo

sexual precoz, sobre todo en las niñas; también pueden desarrollarse otras endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, adenomas hipofisarios secretores de GH e hiperplasia suprarrenal primaria).

Morfología (p. 1206)

- **Macroscópica:** las lesiones son bien delimitadas, intramedulares, blanquecino-parduzcas, granujentas y de tamaño variable.
- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por trabéculas curvas de hueso reticular (similares a letras chinas). También puede encontrarse degeneración quística, hemorragia, macrófagos espumosos y nódulos de cartílago hialino (que recuerdan a las placas de crecimiento desorganizadas).

Evolución clínica (p. 1206)

La evolución natural depende de la extensión y localización de la afectación esquelética. Las lesiones aisladas se pueden curar con una cirugía conservadora, mientras que la afectación poliostótica suele ser progresiva y puede necesitar intervenciones múltiples. Los bisfosfonatos pueden reducir el dolor óseo. En raras ocasiones se malignizan.

Metástasis (p. 1207)

En los adultos más del 75% de las metástasis esqueléticas se originan en cánceres de próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, las metástasis más frecuentes proceden de un neuroblastoma, tumor de Wilms, osteosarcoma, TFSE y rhabdomyosarcoma. Las lesiones osteolíticas se deben a la elaboración de prostaglandinas, IL y proteína relacionada con PTH por las células tumorales, lo que estimula la reabsorción osteoclástica de los huesos. A su vez, la lisis de tejido tumoral rico en factores de crecimiento (p. ej., TGF- β , factor de crecimiento parecido a la insulina 1 [IGF-1], FGF, PDGF y BMP) ayuda a regular el crecimiento tumoral. Las respuestas osteoescleróticas (que suelen asociarse al cáncer de próstata) se producen por la elaboración en el tumor de proteínas WNT, que estimulan la actividad osteoblástica.

ARTICULACIONES (p. 1207)

El cartílago hialino es un sistema elástico para absorber impactos y una superficie resistente al desgaste, situada en el extremo de los huesos apuestos en las articulaciones sinoviales. Los condrocitos sintetizan el colágeno de tipo II y los elementos de la matriz de proteoglicanos del cartílago hialino, y secretan las enzimas degradantes responsables del recambio de la matriz. Las enzimas de degradación se secretan como precursores inactivos y los condrocitos también enriquecen la matriz con inhibidores enzimáticos. Por tanto, las enfermedades que destruyen el cartílago articular lo hacen mediante la activación de enzimas catabólicas y la disminución de la síntesis de inhibidores. Las citocinas, como TNF e IL-1, producidas por los condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos y células inflamatorias, pueden estimular el proceso de degradación.

Artrosis (p. 1208)

La artrosis (enfermedad articular degenerativa [EAD]) se caracteriza por una erosión progresiva del cartílago articular cuando la degradación supera a la síntesis:

- La *EAD primaria* aparece de forma insidiosa, en gran medida como efecto del envejecimiento y afecta a unas pocas articulaciones; en las mujeres se afectan sobre todo las rodillas y manos, y en los hombres, las caderas.
- La *EAD secundaria* aparece a cualquier edad en una articulación con lesiones previas o malformaciones congénitas o en pacientes con trastornos sistémicos, como diabetes, ocrónosis o hemocromatosis.

Patogenia (p. 1208)

La artrosis se ve influida por factores genéticos y ambientales, condicionados por las concentraciones de prostaglandinas, citocinas (p. ej., TNF y TGF- β) y la síntesis de óxido nítrico, además de por variables, como el envejecimiento, la obesidad, la potencia muscular y la arquitectura articular. Las fases de la artrosis son las siguientes:

- Las lesiones de los condrocitos por envejecimiento, efectos bioquímicos y genéticos y traumatismos.
- Proliferación de condrocitos y secreción de matriz y mediadores inflamatorios, que determinan una remodelación del cartílago con cambios secundarios en la sinovial y el hueso subcondral.
- Pérdida de condrocitos y cartílago por las lesiones repetidas y la inflamación crónica.

Morfología (p. 1208)

- *Macroscópica*: la superficie articular está blanda con fragmentos disgregados de cartílago y hueso subcondral, que dan lugar a cuerpos sueltos (*ratones articulares*). El hueso subcondral expuesto se va puliendo por la superficie articular degenerada contrapuesta (*eburnación articular*) y el hueso trabecular subyacente se vuelve esclerótico. Las fracturas pequeñas permiten que el líquido articular se exprima hacia el hueso subcondral para formar espacios quísticos. Se desarrollan también sobrecrecimientos óseos (*osteófitos*) recubiertos por cartílago en los extremos del cartílago articular; los *nódulos de Heberden* son osteófitos en las articulaciones interfalángicas distales (frecuentes en mujeres).
- *Microscópica*: en las fases precoces de la artrosis los condrocitos proliferan con aumento del contenido de agua en la matriz y disminución de los proteoglucanos; esto se sigue de fibrilación y fractura de la matriz cuando se degradan las capas superficiales. La sinovial está ligeramente congestiva con escasas células inflamatorias crónicas dispersas.

Evolución clínica (p. 1208)

La artrosis es una enfermedad insidiosa y lentamente progresiva; los pacientes desarrollan un típico dolor sordo articular, que empeora con el uso, rigidez matutina, crepitantes y limitaciones del arco de movilidad. La compresión por los osteófitos de los agujeros raquídeos puede producir dolor radicular, espasmo muscular o atrofia, con deficiencias neurológicas. No se dispone de métodos eficaces para detener la progresión de la artrosis; el tratamiento incluye analgésicos, modificación de la actividad y prótesis articulares.

Artritis reumatoide (p. 1209)

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que ataca principalmente a las articulaciones provocando una sinovitis proliferativa no supurativa, que progresa a la destrucción articular con anquilosis; también se pueden afectar los vasos, la piel, el corazón, los pulmones y los músculos. Este trastorno afecta aproximadamente a un 1% de toda la población de EE. UU. y las mujeres tienen una incidencia triple que los hombres; la máxima incidencia se describe entre los 20 y los 50 años.

Patogenia (p. 1209)

La AR se activa por la exposición de un anfitrión genéticamente susceptible a un antígeno artrítico (microbiano o propio), lo que determina pérdida de la autotolerancia y genera una respuesta autoinmunitaria crónica (fig. 26-5). La mitad del riesgo de desarrollar una AR se relaciona con una susceptibilidad genética hereditaria, que se relaciona con alelos HLA-DRB1 específicos, que condicionan la capacidad de ligarse a los artríticos que inician la sinovitis inflamatoria. Las mutaciones de *PTPN22* se relacionan

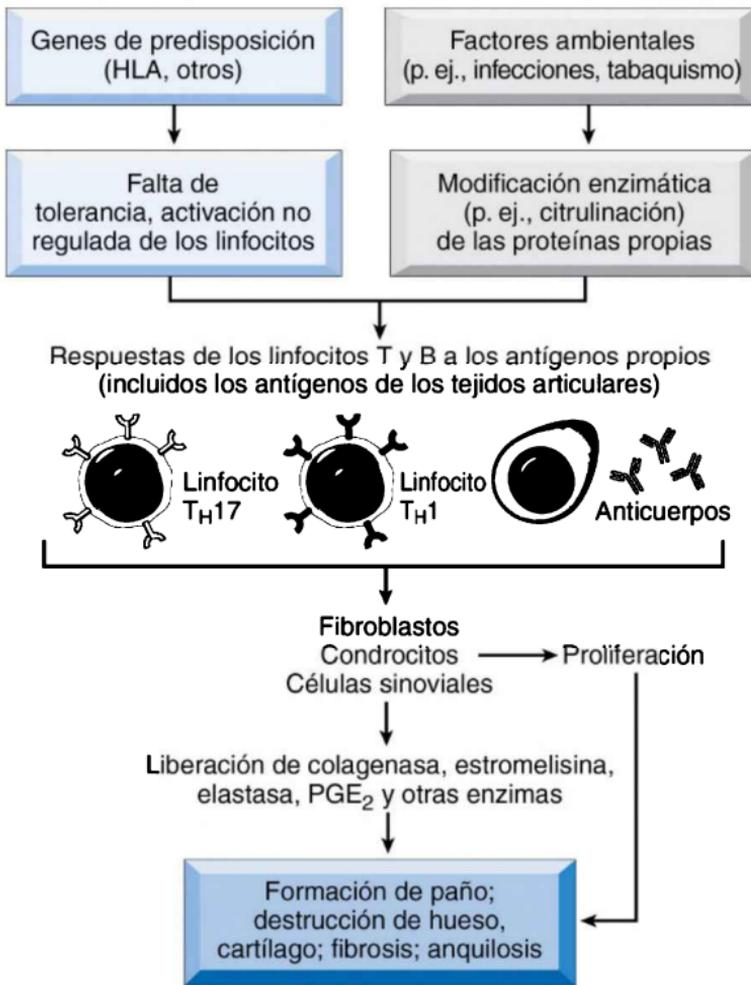


Figura 26-5 Patogénesis de la AR. HLA, antígeno leucocítico humano; PGE_2 , prostaglandina E_2 .

también con la AR; estas codifican una proteína tirosina fosfatasa que influye en la activación de los linfocitos T.

- Los linfocitos T_H17 secretan IL-17, que reclutan monocitos y neutrófilos.
- Los linfocitos T_H1 secretan $IFN-\gamma$, que activa a los macrófagos y las células sinoviales residentes.
- Los macrófagos activados secretan TNF e IL-1, que estimulan la secreción de proteasas (sobre todo metaloproteinasas de matriz) por las células sinoviales, con la consiguiente destrucción del cartílago hialino.
- RANKL expresado en los linfocitos T activados estimula la reabsorción del hueso.

En la sinovial de los pacientes con AR se reconocen centros germinales con folículos secundarios, abundantes células plasmáticas y anticuerpos, algunos de ellos frente a autoantígenos. Muchos autoanticuerpos son específicos frente a los *péptidos citrulinados* (CCP, en los que los residuos de arginina se convierten tras la traducción a citrulina); estos CCP incluyen el fibrinógeno, el colágeno de tipo II, la α -enolasa y la vimentina citrulinados. Los anticuerpos frente a estos péptidos son marcadores diagnósticos de la AR y el aumento de los títulos de anticuerpos frente a CCP (combinado con la respuesta de los linfocitos T frente a los mismos) contribuye a la cronicidad de esta enfermedad.

Aproximadamente un 80% de los pacientes con AR tienen también inmunoglobulina (Ig) M sérica o autoanticuerpos IgA, que se ligan a las regiones Fc de IgG, el denominado *factor reumatoide*; se duda sobre la vinculación de los mismos con la patogénesis.

Morfología (p. 1211)

- Articulaciones:
 - *Macroscópica*: en los estadios precoces, la sinovial está edematosa e hiperplásica y muestra frondas delicadas y bulbosas. En estadios más avanzados un paño de sinovial proliferativa, células inflamatorias y fibroblastos rodea el cartílago hialino, destruyéndolo; el paño puede formar puentes entre los huesos apuestos y generar una *anquilosis fibrosa*, que al final se acaba osificando.
 - *Microscópica*: las lesiones muestran un infiltrado de células inflamatorias mononucleares perivascular denso con agregados linfoides focales; se acumulan neutrófilos en la superficie sinovial y el líquido articular. La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular condicionan la aparición de depósitos de hemosiderina y agregados de fibrina en organización. Se activan los osteoclastos con erosión ósea, osteoporosis y quistes subcondrales.
- Piel:
 - *Macroscópica*: los *nódulos* reumatoides son nódulos firmes e indolores, que se originan en los tejidos subcutáneos en un 25% de los pacientes, típicamente en las regiones sometidas a presiones repetidas (p. ej., codos); pueden afectar también a los pulmones, bazo, válvulas cardíacas, aorta y otras vísceras.
 - *Microscópica*: las lesiones tienen una zona central de necrosis fibrinoide rodeada por una empalizada de macrófagos activados.
- Vasos sanguíneos:
 - Los pacientes con una enfermedad grave y títulos altos de factor reumatoide tienen un mayor riesgo de desarrollar una vasculitis de vaso pequeño o mediano parecida a una panarteritis nudosa (v. capítulo 11).

Evolución clínica (p. 1211)

Aunque la evolución clínica es variable, el malestar, la fatiga y el dolor musculoesquelético generalizado inespecíficos progresan de forma insidiosa a una afectación articular localizada. La AR suele afectar inicialmente a las articulaciones pequeñas (dedos antes que muñecas, tobillos, codos y rodillas) con un patrón bilateral y simétrico; las articulaciones afectadas están edematosas, calientes y dolorosas, sobre todo tras la inactividad. El cuadro típico es una afectación articular progresiva que evoluciona en meses a años, con ciertas fluctuaciones en el tiempo; las lesiones máximas se producen en los primeros 4-5 años. La destrucción de los tendones, ligamentos y cápsulas articulares provoca las lesiones clásicas, que incluyen la desviación radial de la muñeca, la desviación cubital de los dedos y las alteraciones en flexión-hiperextensión de los dedos. Al final las articulaciones deformadas pierden estabilidad y conservan un arco de movilidad mínimo. Radiológicamente existe derrame articular con osteopenia yuxtaarticular y estrechamiento del espacio articular cuando se pierde el cartílago articular. El tratamiento incluye corticoesteroides, metotrexato y antagonistas de TNF; estos últimos han resultado especialmente eficaces. Las complicaciones a largo plazo incluyen la *amiloidosis sistémica* en un 5-10% de los casos y las infecciones oportunistas en pacientes tratados con inmunodepresores o anti-TNF.

Artritis idiopática juvenil (p. 1212)

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por artritis que debuta antes de los 16 años y que persiste durante al menos 6 semanas; cada año se describen 30.000-50.000 casos nuevos en niños de EE. UU. Igual que sucede con la AR, la AIJ se asocia a factores ambientales y susceptibilidad genética; la disregulación de los linfocitos CD4+ y la sinovitis inflamatoria son también parecidas. La AIJ se *diferencia* de la AR en:

- La oligoartritis es más frecuente.
- La enfermedad sistémica es más frecuente.

- Las articulaciones grandes se afectan más que las pequeñas.
- No suele encontrarse nódulos reumatoides ni factor reumatoide.
- Frecuente positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA).

El pronóstico de la AIJ a largo plazo es variable; aunque algunos pacientes tendrán una actividad mantenida de la enfermedad, solo un 10% presentarán una discapacidad funcional grave. Los tratamientos son parecidos a los de la AR.

Espondiloartropatías seronegativas (p. 1212)

Se trata de un grupo de enfermedades posiblemente autoinmunitarias desencadenadas por factores ambientales (sobre todo infecciones) en individuos con una predisposición genética; las manifestaciones son de mecanismo inmunitario. Todas tienen inflamación sinovial parecida, pero se diferencian por los distintos patrones solapados de afectación extraarticular (p. ej., piel, aparato cardiovascular y ojos). Muchas se asocian al alelo HLA-B27, pero sin autoanticuerpos específicos (lo que justifica el término «seronegativas»).

Espondilitis anquilosante (p. 1213)

Denominada también *espondilitis reumatoidea* y *enfermedad de Marie-Strümpell*, se trata de una sinovitis anquilosante crónica de las vértebras y las articulaciones sacroilíacas. Aproximadamente un 90% de los pacientes son positivos con HLA-B27; también se asocia al receptor de IL-23.

Artritis reactiva (p. 1213)

Esta entidad se define por una tríada de *artritis*, *uretritis no gonocócica* (o cervicitis) y *conjuntivitis*. El paciente típico es un hombre de 20-40 años; más del 80% tendrán un HLA-B27 positivo. La patogenia es una respuesta autoinmunitaria activada por la infección previa de los aparatos genitourinario (*Chlamydia*) o digestivo (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*); los síntomas de la artritis se desarrollan a las pocas semanas de un episodio inicial de uretritis o diarrea. Las manifestaciones extraarticulares incluyen balanitis, conjuntivitis, alteraciones de la conducción cardíaca e insuficiencia aórtica. La artritis suele tener un curso evanescente que dura entre varias semanas y 6 meses; la mitad de los pacientes desarrollan una artritis de repetición, tendinitis y dolor lumbosacro.

Artritis asociada a enteritis (p. 1213)

Esta entidad se debe a una infección digestiva por *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*. La artritis aparece de forma abrupta y suele afectar a las rodillas y los tobillos; es típica la remisión en 1 año, sin espondilitis anquilosante.

Artritis psoriásica (p. 1213)

Esta complicación aparece en un 10% de los pacientes con psoriasis. La artritis suele afectar a las articulaciones pequeñas de manos y pies, pero puede extenderse a los tobillos, rodillas, caderas y muñecas; en la columna vertebral se produce en un 20-40% de los casos. La artritis psoriásica no es tan grave como la AR y la destrucción articular es menor.

Artritis infecciosa (p. 1213)

Las articulaciones pueden sembrarse por vía hematógena o por extensión directa desde un absceso de partes blandas o una osteomielitis; la artritis infecciosa puede destruir con rapidez una articulación y causar deformidades permanentes.

Artritis supurativa (p. 1213)

La artritis supurativa se debe sobre todo a gonococo, estafilococo, estreptococo, *Haemophilus influenzae* (sobre todo en niños menores de 2 años) y bacilos gramnegativos; los individuos con drepanocitosis muestran tendencia a la infección por *Salmonella*. En la mayor parte de los casos solo se afecta una articulación y la más frecuente es la rodilla. Los trastornos predisponentes incluyen inmunodeficiencia, enfermedades debilitantes, traumatismos articulares, artritis crónica y consumo de drogas por vía intravenosa.

Artritis por micobacterias (p. 1214)

Es una artritis crónica insidiosa que se produce por la siembra hematógena o desde una osteomielitis tuberculosa cercana; se suelen afectar las rodillas, las caderas y los tobillos. La enfermedad crónica suele provocar una destrucción importante con anquilosis fibrosa.

Artritis de Lyme (p. 1214)

Se relaciona con una infección por *Borrelia burgdorferi*, que afecta a un 60-80% de los pacientes no tratados entre unas semanas y 2 años de la infección cutánea inicial. La artritis es oligoarticular, remitente y migratoria, y afecta principalmente a las articulaciones grandes (rodillas, hombros, codos y tobillos). La afectación articular recuerda histológicamente a la AR; en la mayor parte de los casos se recupera de forma espontánea o con tratamiento antibiótico, pero aproximadamente un 10% de los pacientes sufren una artritis de probable origen autoinmunitario, que ocasiona deformidades permanentes.

Artritis vírica (p. 1214)

Puede asociarse a una amplia gama de infecciones víricas, pero no está claro si los síntomas articulares se relacionan con una infección directa o son secundarios a una respuesta autoinmunitaria; los síndromes artríticos asociados a las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se consideran de origen autoinmunitario.

Artritis por cristales (p. 1214)

Los cristales endógenos (urato, hidroxapatita) y exógenos (talco, biomateriales protésicos) pueden activar la destrucción del cartílago mediada por citocinas.

Gota (p. 1214)

La gota se caracteriza por ataques transitorios de *artritis aguda* iniciada por la cristalización de los uratos que rodean a las articulaciones, lo que determina al final una *artritis gotosa crónica* y los *tofos* (agregados grandes de cristales de urato con inflamación asociada). La hiperuricemia (> 6,8 mg/dl) es necesaria, pero no suficiente para ocasionar gota; puede deberse a alteraciones en la síntesis o excreción de ácido úrico:

- **Síntesis:** el ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas; el aumento de la síntesis refleja típicamente una producción anormal de purinas. Se describe tanto síntesis *de novo* a partir de precursores distintos de las purinas, como una síntesis por vía de rescate que emplea las bases purina de la dieta y los catabolitos de los nucleótidos de purina.
- **Excreción:** el ácido úrico se filtra de la circulación por el glomérulo y casi se reabsorbe por completo en el túbulo renal proximal; un pequeño porcentaje del ácido úrico reabsorbido se secreta en la nefrona distal hacia la orina.

Patogenia (p. 1215)

La *hiperuricemia* se puede deber a una producción excesiva de ácido úrico o una reducción de la excreción renal.

- La *gota primaria* se produce por el aumento de la síntesis de ácido úrico. Una pequeña minoría de los pacientes tienen una hiperproducción por deficiencia parcial de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), que bloquea la vía de rescate; la ausencia completa de HGPRT provoca también hiperuricemia, pero el fenotipo clínico se ve dominado por importantes manifestaciones neurológicas (*síndrome Lesch-Nyhan*).
- La *gota secundaria* puede deberse a una producción aumentada (p. ej., lisis celular rápida durante la quimioterapia por una leucemia) o una menor excreción (nefropatía crónica). Los polimorfismos asociados a la gota afectan a los genes implicados en la regulación del transporte y la homeostasis de los uratos (p. ej., URAT1 y GLUT9).

La inflamación en la gota se activa por la precipitación de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones. Los macrófagos fagocitan UMS, lo que activa los inflamomas intracelulares (v. capítulo 6) y esto activa a su vez la caspasa 1 y genera IL-1. La IL-1 es proinflamatoria y fomenta el reclutamiento y la activación de los leucocitos, con producción de otras citocinas distales, radicales libres, proteasas y metabolitos del ácido araquidónico. Los cristales de urato también pueden activar el sistema del complemento. Estas cascadas ponen en marcha una artritis aguda, que típicamente remite de forma espontánea en días a semanas.

Muchos factores contribuyen a la conversión de una hiperuricemia asintomática en una gota primaria, incluida la edad del paciente y la duración del aumento de las concentraciones de ácido úrico. El consumo intenso de alcohol, la obesidad y algunos fármacos (como las tiacidas) y toxinas (como el plomo) que reducen la excreción de uratos influyen también sobre el desarrollo de la gota. La solubilidad de los UMS en una articulación también viene condicionada por la temperatura y la composición química del líquido.

Morfología (p. 1216)

- *Artritis aguda*: las lesiones presentan un denso infiltrado de neutrófilos en la sinovial y en el líquido sinovial; se encuentran cristales delgados y birrefringentes de UMS en la sinovial edematosa y congestiva y dentro de los neutrófilos; hay inflamación crónica dispersa.
- *Artritis tofácea crónica*: los uratos pueden revestir las superficies articulares y formar depósitos visibles macroscópicamente en la sinovial. Esta sinovial se vuelve hiperplásica y fibrosa, con aumento de los infiltrados inflamatorios; el paño sinovial se extiende desde el cartílago al hueso yuxtaarticular y produce erosiones y fibrosis, para culminar en una anquilosis ósea.
- *Los tofos son las lesiones patognomónicas*: se trata de masas de uratos, cristalinos o amorfos, rodeados por una intensa inflamación mononuclear con células gigantes de tipo cuerpo extraño. Los tofos suelen afectar a las orejas, el olécranon y las bolsas rotulianas y también los ligamentos periarticulares y el tejido conjuntivo.
- *La nefropatía gotosa* se asocia al depósito de UMS (incluidos todos) y cálculos de ácido úrico en la médula renal; la obstrucción puede ocasionar una pielonefritis secundaria.

Evolución clínica (p. 1216)

Tras varios años de hiperuricemia asintomática, la artritis gotosa aguda se anuncia clásicamente por un dolor articular muy importante asociado a hiperemia y aumento de temperatura local; la mayor parte de las veces debuta con una artritis monoarticular y la mitad de los primeros ataques afectan al dedo gordo del pie (seguido de otros huesos del pie, tobillos o talones y rodillas). Es típico que el episodio agudo se resuelva seguido de un *período intercrítico asintomático*. Aunque algunos pacientes nunca tienen otro brote, en la mayor parte se producen ataques repetidos cada vez más frecuentes y que se hacen poliarticulares. Al final (12 años de media) se desarrolla una gota tofácea crónica con destrucción articular. La enfermedad cardiovascular (ateroesclerosis e hipertensión) se asocia a menudo y un 20% de los pacientes fallecen por una insuficiencia renal secundaria a la nefropatía gotosa.

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota) (p. 1217)

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (EDPC) aparece típicamente después de los 50 años y la prevalencia a los 85 años oscila entre un 30 y un 60%; la variante hereditaria debuta algo más pronto y el fenotipo es más grave. La variante autosómica dominante se debe a mutaciones del gen *ANKH* que codifica un canal de transporte de pirofosfato. La forma *secundaria* más frecuente se asocia a diversas etiologías, como traumatismos, hiperparatiroidismo, hemocromatosis y diabetes; guarda relación con una alteración en la síntesis de la matriz y la degradación de los pirofosfatos.

Las características clínico-patológicas se parecen a las de la gota. Los cristales se forman inicialmente en el cartílago; conforme los depósitos aumentan de tamaño, se rompen y siembran la articulación, donde los macrófagos los ingieren y activan sus inflamomas para generar IL-1 β . El consiguiente reclutamiento de los neutrófilos y los brotes repetidos de inflamación condicionan lesiones articulares en más del 50% de los pacientes. Este cuadro afecta a la rodilla, la muñeca, los codos, los hombros y los tobillos (por orden decreciente).

Morfología (p. 1217)

- *Macroscópica*: los cristales forman depósitos friables, blanquecinos parecidos a la tiza; en raras ocasiones se depositan en masas grandes.
- *Microscópica*: los cristales se tiñen como agregados ovalados azul-púrpura; muestran una débil birrefringencia y adoptan formas geométricas. Las lesiones tienen infiltrados de células mononucleares con fibrosis.

Tumores articulares y trastornos seudotumorales (p. 1218)

Ganglión y quiste sinovial (p. 1218)

- Los *gangliones* son lesiones pequeñas quísticas, multiloculadas (1-1,5 cm) de los tejidos conjuntivos próximos a las cápsulas articulares o las vainas tendinosas (la muñeca es una articulación frecuente). Aparecen por degeneración mixoide y reblandecimiento de los tejidos conjuntivos; no se revisten por epitelio ni se comunican con los espacios articulares.
- Los *quistes sinoviales* son herniaciones de la sinovial a través de las cápsulas articulares (p. ej., un *quiste de Baker* originado en la fosa poplíteica). El revestimiento sinovial puede ser hiperplásico y contiene inflamación dispersa.

Tumor de células gigantes tenosinovial (p. 1218)

Este es el término que refleja un grupo de neoplasias benignas estrechamente vinculadas, que afectan a las membranas sinoviales, las vainas tendinosas y las bolsas. Todos comparten una translocación cromosómica t(1;2), que fusiona el promotor del gen de la cadena $\alpha 3$ del colágeno de tipo VI con la secuencia codificante del gen del factor estimulador de colonias de los monocitos (M-CSF). Como consecuencia, las lesiones sobreexpresan M-CSF, lo que condiciona la acumulación de grandes cantidades de macrófagos. Las variantes incluyen:

- *Tipo difuso* (llamado antes *tenosinovitis vellonodular pigmentada*), que afecta típicamente a la rodilla (80%) con dolor, «bloqueo» y tumefacción; disminuye el arco de movilidad y las lesiones agresivas erosionan el hueso y las partes blandas adyacentes.
- *Tipo localizado* (*tumor de células gigantes de la vaina tendinosa*), que se suele manifestar como una masa indolora solitaria que afecta a las vainas tendinosas de la muñeca y los dedos; se producen erosiones del hueso cortical en un 15%.

Morfología (p. 1218)

- **Macroscópica:** las lesiones son pardo-rojizas a amarillo-anaranjadas moteadas. En el tipo difuso de la enfermedad, la sinovial es una maraña de pliegues, nódulos y proyecciones digitiformes pardo-rojizas, que se disponen a lo largo de toda la superficie articular e infiltran el tejido subsinovial. En la forma localizada, los tumores son bien delimitados y nodulares y pueden estar unidos a la sinovial a través de un pedículo.
- **Microscópica:** las células neoplásicas (solo un 2-16% del total) son poliédricas y recuerdan a los sinoviocitos. Ambos tipos de lesiones muestran una densa infiltración por macrófagos, que con frecuencia contienen hemosiderina y conforman células gigantes multinucleadas.

PARTES BLANDAS (p. 1219)

Los tumores de partes blandas son proliferaciones mesenquimatosas de tejidos extraesqueléticos no epiteliales, excluyendo las vísceras, las meninges y los linfáticos. Se clasifican típicamente según el tejido al que recuerdan, aunque algunos no parecen tener un equivalente en el tejido normal. Las lesiones benignas son más numerosas que las malignas, con una relación de 100:1; en EE. UU. solo se diagnostican unos 12.000 sarcomas cada año, pero suelen ser lesiones mortales, que determinan con frecuencia metástasis óseas y pulmonares por vía hematógena.

Patogenia (p. 1219)

La causa se desconoce en la mayor parte de los casos, aunque algunos tumores de partes blandas concretos se asocian a radioterapia, traumatismos o lesiones por sustancias químicas previas, ciertas exposiciones a sustancias químicas e infecciones (p. ej., infección por el virus del herpes humano 8 y sarcoma de Kaposi). La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque una minoría se asocian a síndromes hereditarios (p. ej., neurofibromatosis de tipo 1 y síndrome de Gardner). En un 15-20% de los casos, las translocaciones específicas condicionan la expresión aberrante de un factor de transcripción, que permite la transformación neoplásica (tabla 26-3); estas lesiones suelen afectar a pacientes más jóvenes y son más monomorfas. En los demás casos, los cariotipos son complejos y heterogéneos, lo que refleja su inestabilidad genómica; estos suelen afectar a adultos y tienen una morfología pleomorfa.

Clasificación (p. 1219)

La clasificación se basa en integrar la morfología (diferenciación), la inmunohistoquímica y los datos de patología molecular (tabla 26-4). El diagnóstico exacto, el grado y el estadio (tamaño, profundidad y diseminación metastásica) condicionan el pronóstico.

Tumores de tejido adiposo (p. 1220)**Lipoma** (p. 1220)

Los lipomas son los tumores de partes blandas benignos más frecuentes en adultos; se subclasifican según sus rasgos morfológicos (p. ej., fibrolipoma, angiolipoma, lipoma fusiforme) y algunos presentan reordenamientos genéticos característicos. Suelen ser blandos, móviles e indoloros (salvo los angiolipomas) y se curan mediante una resección simple.

Morfología (p. 1220)

Los lipomas son tumores bien encapsulados (de tamaño variable) constituidos por adipocitos maduros. En raras ocasiones son grandes, intramusculares o mal delimitados.

TABLA 26-3 Anomalías cromosómicas en los tumores de partes blandas

Tumor	Anomalía citogenética	Fusión de genes	Función propuesta
Tumores de la familia del sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	<i>EWS-FLI1</i> <i>EWS-ERG</i>	Proteína alterada con múltiples funciones, incluidos alteraciones en la transcripción, la regulación del ciclo celular, el empalme de ARN y la telomerasa
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22)(q22;q12)	<i>EWS-CHN</i>	
Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>	
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>	
Liposarcoma: mixoide y de células redondas	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-DDIT3</i>	Detiene la diferenciación de los adipocitos
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>	Factor de transcripción quimérico, interrumpe el control del ciclo celular
Rabdomiosarcoma: tipo alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i>	Factor de transcripción quimérico, altera la diferenciación del músculo esquelético
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	t(17;22)(q22;q15)	<i>COLA1-PDGFB</i>	Sobreexpresión regulada por el promotor de PDGF-β, estimulación autocrina
Sarcoma alveolar de partes blandas	t(X;17)(p11.2;q25)	<i>TFE3-ASPL</i>	Desconocida
Fibrosarcoma del lactante	t(12;15)(p13;q23)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Tirosina cinasa quimérica que conduce a la activación constitutiva de la vía Ras/MAPK
Fascitis nodular	t(22;17)	<i>MYH9-USP6</i>	Desconocida

TABLA 26-4 Tumores de partes blandas

Categoría	Comportamiento	Tipo de tumor	Localizaciones frecuentes	Edad (años)	Morfología
Adiposo	Benigno	Lipoma	Extremidad superficial, tronco	40-60	Tejido adiposo maduro
	Maligno	Liposarcoma bien diferenciado	Extremidad profunda, retroperitoneo	50-60	Tejido adiposo con aisladas células fusiformes atípicas
		Liposarcoma mixoide	Muslo, pierna	Cuarta década	Matriz mixoide, vasos en «alambre de gallinero», células redondas, lipoblastos
Fibroso	Benigno	Fascitis nodular	Brazo, antebrazo	20-30	Crecimiento en cultivo de tejidos, eritrocitos extravasados
		Fibromatosis profunda	Pared abdominal	30-40	Colágeno denso, fascículos largos unidireccionales
Músculo esquelético	Benigno	Rabdomioma	Cabeza y cuello	0-60	Rabdomioblastos poligonales, células «en araña»
	Maligno	Rabdomiosarcoma alveolar	Extremidades, senos	5-15	Células redondeadas no cohesivas uniformes entre tabiques
		Rabdomiosarcoma embrionario	Aparato genitourinario	1-5	Células fusiformes primitivas, células «en cinta»
Músculo liso	Benigno	Leiomioma	Extremidad	Tercera década	Células uniformes redondas eosinófilas en fascículos
	Maligno	Leiomiomasarcoma	Muslo, retroperitoneo	40-60	Células eosinófilas pleomorfas
Vascular	Benigno	Hemangioma	Cabeza y cuello	0-10	Masa de canales capilares o venosos delimitada
	Maligno	Angiosarcoma	Piel, extremidad inferior profunda	50-80	Canales capilares infiltrantes
Vaina nerviosa	Benigno	Schwannoma	Cabeza y cuello	20-50	Encapsulada, estroma fibrilar, formación de empalizadas
		Neurofibroma	Difuso, cutáneo, subcutáneo	10-> 20	Colágeno mixoide en forma de cordones, fascículos laxos, mastocitos
	Maligno	Tumor de la vaina del nervio periférico maligno	Extremidades, cintura escapular	20-50	Fascículos densos, atipia, mitosis, necrosis
Tipo histológico dudoso	Benigno	Tumor fibroso solitario	Pelvis, pleura	20-70	Vasos ectásicos ramificados
	Maligno	Sarcoma sinovial	Muslo, pierna	15-40	Fascículos densos de células fusiformes basófilas uniformes
		Sarcoma pleomorfo indiferenciado	Muslo	40-70	Estructuras pseudoglandulares
		Sarcoma alveolar de partes blandas	Tronco, extremidades	15-35	Células redondas o fusiformes poligonales, anaplásicas de alto grado
	Sarcoma de células claras	Tendones, extremidades	20-40	Núcleos muy irregulares, mitosis atípicas, necrosis	
					Múltiples nódulos de células redondeadas eosinófilas, tabiques
					Láminas de células fusiformes pálidas o claras, células gigantes en guirnalda

Liposarcoma (p. 1220)

Los liposarcomas son uno de los sarcomas más frecuentes en adultos; aparecen típicamente entre los 50 y los 70 años y cursan como masas grandes de las partes blandas profundas en las extremidades proximales y el retroperitoneo. Las variantes bien diferenciadas son relativamente indolentes, mientras que la variante pleomorfa es muy agresiva y los tumores mixoides o de células redondas (con una translocación t[12;16] característica que afecta a la expresión de *MDM2*) tienen un comportamiento intermedio.

Morfología (p. 1221)

En los liposarcomas bien diferenciados las células tumorales se reconocen con facilidad como adipocitos. En otras variantes, la diferenciación adipogénica puede resultar menos evidente. A pesar de todo, casi siempre se encuentran células con diferenciación adiposa. Estos *lipoblastos* recuerdan a las células adiposas fetales con gotículas claras de grasa que producen un aspecto festoneado del núcleo.

Tumores fibrosos (p. 1221)

Fascitis nodular (p. 1221)

Se trata de lesiones no neoplásicas, que pueden ser idiopáticas o aparecen como respuesta a un traumatismo (25% de los casos); pueden crecer con rapidez y causar alarma por su hipercelularidad, elevada actividad mitótica y células mesenquimatosas reactivas. Una translocación t(17;22) produce un gen de fusión *MYH9-USP6*, que condiciona una proliferación clonal, pero limitada. Es típica la regresión espontánea y, cuando se extirpa, no suele recidivar.

Morfología (p. 1221)

- *Macroscópica*: las neoplasias son grandes y nodulares con límites mal definidos.
- *Microscópica*: las lesiones son celulares y muy mitóticas, con fibroblastos reactivos, rechonchos de aspecto inmaduro y miofibroblastos dispuestos de forma aleatoria o en fascículos entrecruzados. Las lesiones suelen tener un estroma mixoide con linfocitos dispersos.

Fibromatosis (p. 1221)

Fibromatosis superficial (p. 1221)

La fibromatosis superficial incluye un grupo de lesiones proliferativas fibrosas benignas con abundante colágeno denso. Afectan con más frecuencia a hombres que a mujeres.

- La *fibromatosis palmar (enfermedad de Dupuytren)* se presenta con un engrosamiento irregular de la fascia palmar; es bilateral en un 50% de los pacientes afectados. Cuando alcanza la piel suprayacente, esta se retrae y los pacientes desarrollan una contractura en flexión lentamente progresiva de los dedos cuarto y quinto.
- La *fibromatosis plantar* es básicamente el mismo proceso en el pie; sin embargo, es rara la bilateralidad y las contracturas.
- La *fibromatosis peniana (enfermedad de Peyronie)* suele afectar a la región dorsolateral del pene y produce una curvatura anormal asociada o no a estenosis uretral.

Fibromatosis profunda (tumores desmoides) (p. 1222)

Estas neoplasias no tienen potencial metastásico, pero se comportan de forma agresiva a nivel local, con frecuencia causan dolor y a menudo recidivan tras una resección incompleta; afectan sobre todo a mujeres desde la adolescencia hasta la cuarta década. Es típico encontrar mutaciones del gen *APC* o de la β -catenina. Además de la cirugía, estos tumores se pueden tratar con tamoxifeno, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 o inhibidores de

tirosina cinasa. La mayor parte son esporádicos, pero los pacientes con mutaciones de *APC* (p. ej., síndrome de Gardner) están predispuestos a la fibromatosis profunda.

Morfología (p. 1222)

- **Macroscópica:** los tumores son masas de 1-15 cm de diámetro, elásticas, gris-blanquecinas y mal delimitadas.
- **Microscópica:** las lesiones están constituidas por fibroblastos banales dispuestos en fascículos entrecruzados anchos que infiltran los tejidos adyacentes.

Tumores de músculo esquelético (p. 1222)

La mayor parte de los tumores de músculo esquelético son malignos. Los tumores benignos, rhabdomiomas, son infrecuentes. Los rhabdomiomas cardíacos se asocian a la esclerosis tuberosa (v. capítulo 28).

Rhabdiosarcoma (p. 1222)

El rhabdiosarcoma es el sarcoma de partes blandas más frecuente en niños; la mayoría aparecen en la cabeza y el cuello o el aparato genito-urinario. Se trata de neoplasias agresivas, que deben tratarse con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las lesiones se subclasifican desde un punto de vista histológico en tres tipos fundamentales, con diferencias sutiles en las características clínicas:

- El *rhabdiosarcoma embrionario* es el más frecuente (60%); aparece típicamente en niños menores de 10 años y afecta la cavidad nasal, la órbita, el oído medio, la próstata y la región paratesticular. Los tumores suelen presentar una isodisomía parental del cromosoma 11p15, que condiciona la sobreexpresión del gen *IGFII* improntado. El subtipo *botrioideo* se desarrolla en las paredes de estructuras huecas revestidas por mucosa (p. ej., nasofaringe, conducto colédoco, vejiga y vaginal) y en general tiene el mejor pronóstico.
- El *rhabdiosarcoma alveolar* (20%) suele aparecer en la adolescencia media en los músculos profundos de las extremidades. Este tipo se asocia a translocaciones que fusionan *PAX3* o *PAX7* con *FOXO1A* (translocaciones t[2;13] o t[1;13], respectivamente) (v. tabla 26-3).
- El *rhabdiosarcoma pleomorfo* es infrecuente y aparece en las partes blandas profundas de los adultos.

Morfología (p. 1222)

- La célula diagnóstica es el rhabdomioblasto; aunque pueden ser redondeados o elongados, todos contienen sarcómeros (en ocasiones solo visibles con microscopía electrónica) y expresan marcadores miógenos.
- Los *rhabdiosarcomas embrionarios* cursan como masas blandas, grises e infiltrantes; la variante *botrioidea* recuerda a un racimo de uvas. Las células tumorales forman láminas de células redondeadas y fusiformes en un estroma mixoide.
- Los *rhabdiosarcomas alveolares* tienen una red de tabiques fibrosos, que divide las células tumorales en cúmulos o agregados que recuerdan a los alvéolos; las células tumorales tienen un tamaño moderado, con escaso citoplasma.
- Los *rhabdiosarcomas pleomorfos* recuerdan a otros sarcomas pleomorfos.

Tumores de músculo liso (p. 1223)

Leiomioma (p. 1223)

Los tumores musculares lisos benignos se originan principalmente en el útero y afectan a un 77% de las mujeres (v. capítulo 22); pueden aparecer en

otras regiones corporales donde hay adecuada representación del músculo liso. Las lesiones suelen oscilar entre menos de 1 y 2 cm y están constituidas por fascículos de células musculares lisas de aspecto inocente con escasas mitosis. Existe un síndrome que cursa con leiomiomas cutáneos múltiples originados en los músculos erectores del vello asociado a leiomiomas uterinos y carcinomas de células renales; este síndrome se hereda con un patrón autosómico dominante y se relaciona con una mutación con pérdida de función del gen de la fumarato hidratasa.

Leiomiোসарcoma (p. 1223)

Los leiomiосарcomas representan un 10-20% de todos los sarcomas de partes blandas; son más frecuentes en las mujeres y afectan típicamente a la piel y las partes blandas profundas de las extremidades y el retroperitoneo. Los leiomiосарcomas superficiales suelen ser pequeños y de buen pronóstico, mientras que los retroperitoneales son grandes y no se pueden resear, produciendo la muerte por extensión local y metástasis.

Morfología (p. 1223)

- *Macroscópica*: los tumores suelen ser masas firmes e indoloras.
- *Microscópica*: estas lesiones están constituidas por células fusiformes malignas que crecen en fascículos entrecruzados; pueden identificarse haces de filamentos musculares mediante ultraestructura e inmunohistoquímica.

Tumores de origen dudoso (p. 1223)

Sarcoma sinovial (p. 1224)

A pesar de su nombre, no se conoce bien la célula de origen; además, menos del 10% son intraarticulares. Representan un 10% de los tumores de partes blandas y la mayoría aparecen entre los 20 y los 50 años, sobre todo en las partes blandas profundas de la extremidad inferior (rodilla y muslo). Es frecuente encontrar una translocación t(x;18) característica, que produce un factor de transcripción quimérico (v. tabla 26-3). Las lesiones se tratan con cirugía y quimioterapia; la supervivencia a los 5 años oscila entre un 25 y un 62%, en función del estadio y la edad del paciente.

Morfología (p. 1224)

Las lesiones pueden ser bifásicas (con diferenciación epitelial cúbica y mesenquimatosas fusiforme) o monofásicas (sobre todo mesenquimatosas). En algunos casos se encuentran calcificaciones que se pueden identificar radiológicamente.

Sarcoma pleomorfo indiferenciado (p. 1224)

Dentro de este grupo se incluyen tumores mesenquimatosos malignos con células de alto grado pleomorfas, que no se pueden clasificar en otra categoría; el sarcoma pleomorfo indiferenciado (SPI) es la categoría más amplia de sarcomas en adultos. La mayor parte se origina en las partes blandas profundas de la extremidad, sobre todo el muslo de adultos de mediana edad o ancianos; son típicamente aneuploides con múltiples alteraciones cromosómicas. Los SPI son tumores malignos agresivos, que se tratan con cirugía y quimioterapia adyuvante y/o radioterapia; el pronóstico es malo en general.

Morfología (p. 1224)

Los SPI suelen ser masas grandes (10-20 cm), blanquecino-grisáceas, carnosas, que suelen presentar necrosis y hemorragia. Están constituidos por láminas de células grandes anaplásicas con núcleos irregulares y en ocasiones hiper cromáticos pleomorfos y no se consigue identificar una línea de diferenciación.

Nervios periféricos y músculos esqueléticos

Las enfermedades neuromusculares se caracterizan por debilidad, dolor muscular o deficiencias sensitivas; la anatomía, la evolución de la progresión y la patogenia de base son clave para su clasificación. Estas enfermedades se agrupan en función de la afectación preferencial de:

- Nervio periférico.
- Unión neuromuscular.
- Músculos esqueléticos.

Enfermedades de los nervios periféricos (p. 1227)

La función motora somática se realiza por la **unidad motora**:

- Una *motoneurona inferior* única (motoneurona del asta anterior de la médula o de los nervios craneales del tronco del encéfalo).
- *Axón* de la neurona.
- *Unión neuromuscular*.
- *Fibras musculares* inervadas por la neurona.

La función sensitiva somática depende de:

- Las terminaciones nerviosas distales (a menudo con estructuras especializadas que reconocen modalidades sensitivas específicas).
- Los axones conectados con los ganglios de la raíz dorsal.
- Los axones proximales que establecen sinapsis con las neuronas de la médula espinal o el tronco del encéfalo.

Las *fibras nerviosas* están constituidas por axones y las células de Schwann asociadas y la vaina de mielina; los *nervios periféricos* corresponden a múltiples fibras agrupadas en fascículos mediante unas vainas de tejido conjuntivo. La mayor parte de los nervios periféricos contienen fibras sensitivas y motoras. Dentro de cada fascículo se entremezclan *mielinizados* y *amielínicos*.

- Las *fibras amielínicas* son mucho más frecuentes que las mielinizadas; una sola célula de Schwann rodea 5-20 fibras.
- Las *fibras mielinizadas* se rodean por múltiples células de Schwann (pero cada una de dichas células solo aporta mielina para una neurona); estas células rodean cada segmento del axón (internódulo) y se separan por los *nódulos de Ranvier*.

Tipos generales de lesión del nervio periférico (p. 1228)

Neuropatías axónicas (p. 1228)

El daño axónico primario (p. ej., debido a traumatismos o isquemia) precipita la disolución secundaria de la vaina de mielina (fig. 27-1). La *degeneración walleriana* es la reacción distal a un axón seccionado; refleja la degradación axónica y de la mielina con reclutamiento de macrófagos y fagocitosis. El nervio proximal no dañado puede mostrar degeneración focal de los dos a tres internódulos más distales, antes de sufrir una actividad regenerativa. Las fibras musculares de la unidad motora afectada

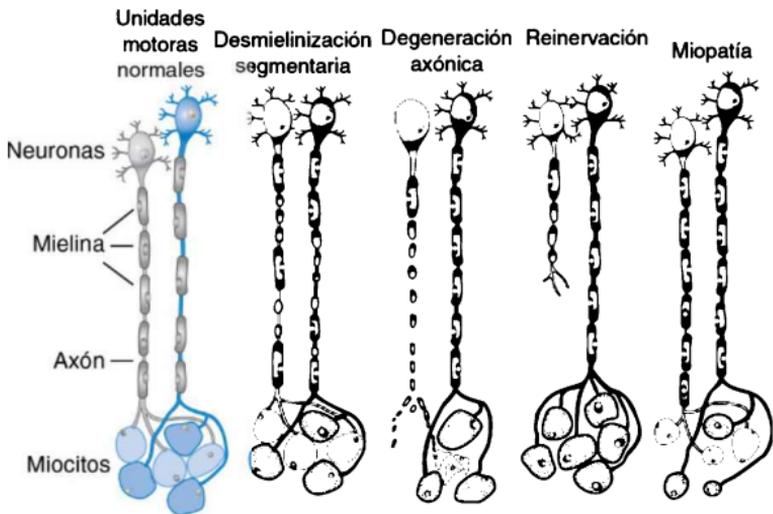


Figura 27-1 Unidades motoras normales y anormales. *Unidades motoras normales:* se muestran dos unidades motoras adyacentes (*claras y oscuras*). *Desmielinización segmentaria:* se producen lesiones en internódulos de mielina al azar, que se remielinizan por múltiples células de Schwann; los axones y los miocitos se conservan intactos. *Degeneración axónica:* se produce una degeneración anterógrada del axón y de la vaina de mielina, lo que produce una atrofia por desnervación de los miocitos asociados en la unidad motora. *Reinervación:* la aparición de brotes en los axones motores adyacentes no lesionados condiciona el *agrupamiento según el tipo* de las fibras musculares; entre tanto, el axón lesionado trata de rebrotar. Obsérvese que la nueva lesión del nervio que antes no estaba dañado conduce a una *atrofia agrupada*. *Miopatía:* los miocitos dispersos de distintas unidades motoras son pequeños (degenerativos o regenerativos), mientras que las neuronas y las fibras nerviosas son normales.

sufren una *atrofia por desnervación*; los miocitos disminuyen de tamaño y se hacen más angulares, pero siguen siendo viables (v. más adelante).

Neuropatías desmielinizantes (p. 1228)

La pérdida de mielina se debe a una disfunción de las células de Schwann o a una lesión primaria de la vaina de mielina (v. fig. 27-1); el axón de base es normal. Los axones desnudos estimulan la remielinización; las células precursoras pueden sustituir a las células de Schwann lesionadas, pero la reparación no es perfecta, de forma que las distancias internodulares son más cortas y la vaina de mielina más delgada.

Neuronopatías (p. 1230)

Las neuronopatías reflejan la destrucción neuronal (p. ej., por infecciones o toxinas) con degeneración secundaria de las prolongaciones axónicas. La neuronopatía puede influir sobre la función del nervio periférico en la región proximal y distal del cuerpo; las axonopatías afectan principalmente a las extremidades distales.

Patrones anatómicos de las neuropatías periféricas

(p. 1230)

- Las *mononeuropatías* afectan a nervios aislados y las deficiencias siguen una distribución limitada; las causas incluyen traumatismos, atrapamiento e infecciones.
- Las *polineuropatías* afectan a múltiples nervios, con frecuencia de forma simétrica, y progresan de distal a proximal (distribución en «guantes y calcetines»).
- La *mononeuritis múltiple* afecta a varios nervios con un patrón aleatorio; la vasculitis es una causa frecuente.
- Las *polirradiculoneuropatías* afectan a las raíces nerviosas y los nervios periféricos, lo que produce deficiencias proximales y distales simétricas de forma difusa.

Neuropatías periféricas específicas (p. 1230)

Neuropatías inflamatorias (p. 1230)

Síndrome de Guillain-Barré (p. 1230)

El *síndrome de Guillain-Barré* es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda que puede provocar una parálisis ascendente con riesgo vital; la incidencia es 1 de cada 100.000 personas.

Patogenia (p. 1230)

El síndrome de Guillain-Barré posiblemente sea un trastorno de mecanismo inmunitario; un 60-70% de los casos vienen precedidos por una vacunación o infección vírica (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) o bacteriana (*Campylobacter*, *Mycoplasma*); los linfocitos T y/o los anticuerpos circulantes pueden ser responsables de la desmielinización.

Morfología (p. 1231)

Las lesiones muestran una desmielinización segmentaria con inflamación crónica que afecta a las raíces nerviosas y los nervios periféricos; en los casos graves puede aparecer también una lesión axónica.

Características clínicas (p. 1231)

El cuadro clínico se caracteriza por parálisis y arreflexia ascendente; la afectación sensitiva suele ser menos espectacular. La velocidad de conducción nerviosa se retrasa y, aunque las proteínas del líquido cefalorraquídeo están aumentadas, no se encuentra pleocitosis. El tratamiento incluye plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas. Un 2-5% de los pacientes mueren por parálisis respiratoria, inestabilidad autónoma o parada cardíaca; un 20% de los pacientes presentan una discapacidad permanente.

Polineuropatía (polirradiculoneuropatía) desmielinizante inflamatoria crónica (p. 1231)

La *polineuropatía (polirradiculoneuropatía) desmielinizante inflamatoria crónica* es una polineuropatía sensitivomotora mixta simétrica parecida al síndrome de Guillain-Barré, pero con una evolución subaguda o crónica con recidivas y remisiones y que responde a los corticoesteroides. En ella participan los linfocitos T y las respuestas inflamatorias asociadas a inmunoglobulinas. Los nervios periféricos muestran rasgos de desmielinización y remielinización repetidas (cambios «en capas de cebolla»).

Neuropatía asociada a vasculitis (p. 1231)

Aproximadamente un tercio de los pacientes con vasculitis tienen afectación de los nervios periféricos y la mayor parte de los demás se manifiestan como una mononeuritis múltiple; se observa una degeneración y pérdida axónica parcheada.

Neuropatías infecciosas (p. 1231)

Lepra (enfermedad de Hansen) (p. 1232)

Mycobacterium leprae invade de forma directa las células de Schwann, donde proliferan y acaban infectando a otras células (v. capítulo 8); las lesiones incluyen desmielinización y remielinización segmentaria, con pérdida axónica y fibrosis endoneural y epineural.

- La *lepra lepromatosa* suele ser más grave y difusa; los pacientes desarrollan una polineuropatía simétrica, sobre todo en las extremidades (las temperaturas bajas favorecen el crecimiento de las micobacterias). La predilección por las fibras del dolor condiciona que los pacientes sean relativamente insensibles a los estímulos lesivos y desarrollan con frecuencia úlceras traumáticas extensas.

- *Lepra tuberculosa*: una mejor respuesta del anfitrión, que se refleja en nódulos de inflamación granulomatosa, produce una lesión nerviosa más localizada.

Enfermedad de Lyme (p. 1232)

La enfermedad de Lyme puede producir una polirradiculoneuropatía y parálisis unilaterales o bilaterales de los nervios faciales.

Virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (p. 1232)

El *virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)* puede provocar diversos patrones de neuropatía periférica (p. ej., mononeuritis múltiple o trastornos desmielinizantes) atribuibles a una desregulación inmunitaria. La infección por el VIH tardía se asocia a una neuropatía sensitiva distal dolorosa.

Difteria (p. 1232)

La neuropatía diftérica se debe a los efectos de la exotoxina diftérica (v. capítulo 8). Las manifestaciones clínicas incluyen parestesias y debilidad con una desmielinización segmentaria asociada.

Virus de la varicela-zóster (p. 1232)

Después de una infección por varicela, el virus persiste como una infección latente de la médula espinal o de los ganglios sensitivos del tronco del encéfalo. La reactivación posterior ocasiona una erupción cutánea vesiculosa dolorosa que sigue la distribución de los dermatomas sensitivos (*culebrilla*), sobre todo torácica y del trigémino. Los ganglios afectados tienen destrucción neuronal con infiltrados asociados por células mononucleares y en los nervios periféricos se observa degeneración axónica.

Neuropatías metabólicas, hormonales y nutricionales (p. 1232)

Diabetes (p. 1232)

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía periférica, que debuta típicamente como una polineuropatía sensitiva simétrica distal ascendente. La mitad de los diabéticos tienen cierto grado de afectación y un 80% tendrán alguna manifestación pasados 15 años. Entre las causas de este proceso destaca la glucación no enzimática de las proteínas y las lesiones mediadas por polioles, aunque también influyen la enfermedad microvascular diabética con lesión isquémica secundaria. Histológicamente se observa una neuropatía axónica con pérdida de las fibras pequeñas.

Características clínicas (p. 1233)

La pérdida sensitiva es mayor que la disfunción motora; la pérdida de la sensación dolorosa puede condicionar la aparición de úlceras cutáneas que se curan mal por la existencia de una enfermedad microvascular diabética. La *neuropatía autónoma* afecta aproximadamente a un 20-40% de los diabéticos; las secuelas clínicas incluyen hipotensión postural, vaciamiento incompleto de la vejiga y disfunción sexual. La enfermedad prolongada puede condicionar una insuficiencia vascular de los nervios periféricos y se asocia a manifestaciones asimétricas, incluida *mononeuropatía, neuropatía craneal y neuropatía del plexo radicular* (un trastorno doloroso que afecta a los plexos nerviosos braquial o lumbosacro).

Otras neuropatías metabólicas, hormonales y nutricionales (p. 1233)

- La degeneración axónica puede ser secundaria a una insuficiencia renal, que debuta típicamente con una neuropatía sensitiva y motora distal simétrica. El *hipotiroidismo* puede producir una mononeuropatía compresiva (p. ej., síndrome del túnel carpiano) o una polineuropatía sensitiva simétrica distal; el *hipertiroidismo* puede ocasionar en algunas

raras ocasiones una neuropatía similar al síndrome de Guillain-Barré. Las neuropatías periféricas pueden ser secundarias a una deficiencia de cobre, cinc, vitaminas B₁, B₆, B₁₂ o E, o folatos.

Neuropatías tóxicas (p. 1233)

Las neuropatías tóxicas pueden aparecer tras la exposición a sustancias químicas industriales o ambientales, toxinas biológicas, metales pesados (plomo, arsénico) o fármacos terapéuticos, sobre todo cisplatino, y los alcaloides de la vinca y los taxanos; estos últimos son inhibidores de los microtúbulos y por eso interfieren en el transporte axónico. El alcohol puede ocasionar una toxicidad directa de los nervios periféricos o tener efectos secundarios a la deficiencia de vitaminas.

Neuropatías asociadas a cáncer (p. 1233)

- La *infiltración directa o la compresión nerviosa* por un tumor puede ser origen de una mononeuropatía, una plexopatía braquial, parálisis de nervios craneales o polirradiculopatía de las extremidades inferiores (carcinomatosis meníngea de la cola de caballo).
- Las *neuropatías paraneoplásicas* suelen ser sensitivomotoras, pero pueden adoptar virtualmente cualquier patrón. El carcinoma de células pequeñas es un tumor maligno asociado frecuente y los pacientes expresan autoanticuerpos que reconocen el tumor y las propias neuronas (frente a Hu); las lesiones vienen mediadas por el ataque de las células ganglionares de la raíz dorsal por linfocitos T citotóxicos CD8+. Es menos frecuente una neuropatía sensitiva pura por pérdida de los ganglios de la raíz dorsal; se asocia a anticuerpos circulantes frente a una proteína de unión al ARN compartida por las neuronas y las células tumorales.

Neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales (p. 1233)

- Las neuropatías asociadas a las gammapatías monoclonales se explican por la unión directa de las paraproteínas patógenas a una glucoproteína asociada a la mielina. El exceso de cadenas ligeras puede depositarse también como amiloide y provocar deficiencia vascular o toxicidad directa.

Neuropatías causadas por fuerzas físicas (p. 1234)

- Las *laceraciones* se asocian a lesiones con corte o fracturas óseas en las que los fragmentos afilados cortan un nervio.
- Las *avulsiones* ocurren cuando se somete un nervio a tensión (al aplicar fuerza a un miembro).

La *neuropatía por compresión (neuropatía por atrapamiento)* se produce cuando se comprime un nervio, a menudo dentro de un compartimento anatómico; el *síndrome del túnel carpiano* es el más frecuente y se produce de forma secundaria a procesos que comprimen el nervio mediano al reducir el espacio por debajo del ligamento transversal del carpo (p. ej., edema, embarazo, enfermedad articular degenerativa, hipotiroidismo, amiloidosis y uso excesivo de la muñeca). Otros nervios con tendencia a sufrir neuropatía por compresión son el nervio cubital en el codo, el peroneo a nivel de la rodilla y el radial en la parte superior del brazo. La neuropatía por compresión del pie es más frecuente en las mujeres; la afectación del nervio interdigital en la región intermetatarsiana produce fibrosis perineural y dolor (*neuroma de Morton*).

Neuropatías periféricas hereditarias (p. 1234)

Las neuropatías periféricas hereditarias son un grupo heterogéneo, que se manifiesta con lesiones progresivas de los nervios periféricos. La base de estas lesiones se puede agrupar en general en función de los genes que codifican:

- Proteínas asociadas a la mielina.
- Factores de crecimiento y sus receptores.

- Proteínas mitocondriales.
- Vesículas y transporte axónico.
- Proteínas del shock térmico, implicadas en la prevención de la agregación de las proteínas.
- Estructura y función de la membrana celular.

Neuropatías motoras y sensitivas hereditarias/enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) (p. 1234)

Las neuropatías motoras sensitivas hereditarias y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) son las neuropatías periféricas hereditarias más frecuentes y afectan a 1 de cada 2.500 personas; se producen por la mutación de más de 50 genes distintos. Estos cuadros cursan con atrofia muscular distal, pérdida sensitiva y deformidades del pie.

- La CMT1 es el subtipo más frecuente; corresponde a un conjunto de trastornos autosómicos dominantes:
 - CMT1A (55% de los casos de CMT definidos genéticamente) se produce por una duplicación del gen de la proteína 22 de la mielina periférica (*PMP22*).
 - CMT1B (9%) se debe a mutaciones en el gen de la proteína cero de la mielina.
- CMTX incluye las formas ligadas al cromosoma X de la enfermedad; CMT1X representa un 15% de los casos de CMT definidos genéticamente. Se relaciona con mutaciones en *GJB1*, que codifica la conexina 32, un componente de las uniones en hendidura de las células de Schwann.
- CMT2 incluye las neuropatías autosómicas dominantes asociadas a lesiones axónicas en lugar de desmielinizantes. CMT2A (4% de todos los casos de CMT) se debe a mutaciones en el gen *MFN2* implicado en la fusión normal de las mitocondrias.

Neuropatía hereditaria con parálisis por presión (p. 1235)

La neuropatía hereditaria con parálisis por presión se debe a una delección de *PMP22* (el mismo gen que se duplica en CMT1A) y determina una mononeuropatía motora y sensitiva transitoria que se desencadena por la compresión nerviosa (p. ej., túnel del carpo).

Enfermedades de la unión neuromuscular (p. 1235)

Los trastornos de la unión neuromuscular cursan típicamente con debilidad indolora.

Enfermedades de la unión neuromuscular causadas por anticuerpos (p. 1235)

Miastenia grave (p. 1235)

La miastenia grave se debe a autoanticuerpos frente a los receptores de acetilcolina (AChR); es más frecuente en las mujeres menores de 40 años, pero en los grupos de mayor edad la frecuencia por sexo es parecida.

Patogenia (p. 1236)

Aproximadamente un 85% de los pacientes presentan autoanticuerpos AChR; los demás tienen anticuerpos frente a la proteína sarcolémica *tirosina cinasa receptora específica del músculo*. Estos anticuerpos pueden producir la enfermedad por los siguientes mecanismos:

- Fijación de complemento y lesión directa de la membrana postsináptica.
- Aceleración de la internalización y regulación a la baja de AChR.
- Bloqueo de la unión de ACh.

Características clínicas (p. 1236)

Los pacientes debutan típicamente con fatigabilidad precoz, ptosis y diplopía; los síntomas empeoran con la estimulación repetida. Los

tratamientos incluyen fármacos anticolinesterasa, prednisona y plasmáfesis. Se encuentra una hiperplasia del timo en el 65% de los casos y timomas en un 15%; la resección del timo puede mejorar los síntomas.

Síndrome miasténico de Eaton-Lambert (p. 1236)

El síndrome miasténico de Eaton-Lambert debuta con debilidad y disfunción autónoma; a diferencia de lo que sucede en la miastenia grave, la neurotransmisión mejora con la estimulación repetida. Aproximadamente la mitad de los casos son paraneoplásicos (asociados clásicamente a los carcinomas de células pequeñas pulmonares); los demás se suelen asociar a otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., vitíligo y enfermedad de Graves). El autoanticuerpo causal se dirige frente a un canal de calcio controlado por voltaje presináptico; cada potencial de acción presináptico libera menos vesículas sinápticas de lo normal. El tratamiento incluye inmunodepresores o fármacos que aumentan la liberación de ACh por despolarización de la membrana presináptica.

Trastornos causados por toxinas (p. 1236)

El *botulismo* se produce por una neurotoxina (elaborada por *Clostridium botulinum*) que bloquea la liberación de ACh en las neuronas presinápticas; por el contrario, el *curare* bloquea AChR, provocando una parálisis flácida.

Enfermedades del músculo esquelético (p. 1237)

Las fibras musculares esqueléticas son células sincitiales multinucleadas delimitadas por una membrana plasmática (*sarcolema*); contienen unidades repetidas idénticas (*sarcómeros*) de elementos contráctiles de actina y miosina (y las proteínas asociadas). El músculo esquelético humano normal contiene dos tipos fundamentales de fibras con características funcionales y patrones tintoriales distintos (tabla 27-1). Para recordar las diferencias fisiológicas e histoquímicas se puede decir que las «fibras *uno* (tipo 1) *oxidativas lentas* son *rojas* (aspecto macroscópico) y contienen *grasa*». Todas las fibras de la misma unidad motora son del mismo tipo y las características vienen determinadas por la naturaleza de la inervación. Sin embargo, las distintas unidades motoras (y por eso, los distintos tipos de fibras) se mezclan dentro de un músculo determinado; cuando se analizan con técnicas tintoriales especiales, esta mezcla da lugar a un patrón «en damero» (v. fig. 27-1).

TABLA 27-1 Tipos de fibras musculares

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Acción	Fuerza mantenida	Movimientos bruscos
Potencia	Carga de peso	Movimiento intencional
Contenido enzimático	Tinción oscura con NADH Tinción oscura con ATPasa a pH 4,2 Tinción clara con ATPasa a pH 9,4	Tinción clara con NADH Tinción clara con ATPasa a pH 4,2 Tinción oscura con ATPasa a pH 9,4
Lípidos	Abundantes	Escasos
Glucógeno	Escaso	Abundante
Ultraestructura	Muchas mitocondrias Banda Z ancha	Pocas mitocondrias Banda Z estrecha
Fisiología	Contracción lenta	Contracción rápida
Color	Rojo	Blanco
Prototipo	Sóleo (paloma)	Pectoral (paloma)

ATPasa, adenosina trifosfatasa; NADH, forma reducida del dinucleótido adenina nicotinamida.

Atrofia del músculo esquelético (p. 1237)

La *atrofia muscular esquelética* es una característica común de muchos trastornos, incluidas las lesiones neurógenas, la falta de uso, la caquexia, el envejecimiento y las miopatías primarias.

Cambios neurógenos y miopáticos en el músculo esquelético (p. 1237)

Las miofibrillas pueden sufrir lesiones directas (daño miopático) o secundarias a la alteración de la inervación muscular (daño neurógeno).

Las **lesiones neurógenas** condicionan *el agrupamiento de tipos de fibras con atrofia agrupada* (v. fig. 27-1):

- El tipo de fibra muscular viene determinado por la motoneurona responsable de la inervación y puede modificarse si la motoneurona cambia de un tipo a otro.
- Tras la desnervación, las miofibrillas se atrofian, aplanándose y angulándose.
- La reinervación recupera el tamaño y la forma de las fibras, pero pueden condicionar que una miofibrilla desnervada pase a formar parte de una unidad motora distinta (lo que determina un cambio del tipo de fibra).
- Cuando se producen lesiones neuronales repetidas, los axones motores residuales pueden inervar un número cada vez mayor de miofibrillas, lo que determina un aumento de tamaño de las unidades motoras (*agrupamiento de tipos de fibras*); estas unidades motoras de gran tamaño son susceptibles de sufrir una *atrofia agrupada* si el axón responsable de la inervación sufre lesiones posteriores.

Los **procesos miopáticos** se asocian a una serie de cambios morfológicos definidos:

- Se produce una *degeneración y regeneración segmentaria de las miofibrillas* cuando solo muere una parte de la miofibrilla; esto se asocia a la liberación de enzimas citoplásmicas (p. ej., creatina cinasa), que son marcadores útiles de lesión muscular. Cuando los macrófagos eliminan los segmentos lesionados (*miofagocitosis*), se produce la regeneración mediante la fusión de células satélite activadas a las miofibrillas intactas residuales. La regeneración consigue a menudo recuperar la normalidad del músculo, pero puede que no se mantenga un ritmo suficiente como para adaptarse a las lesiones repetidas o crónicas. En este caso, los músculos presentan fibrosis del endomisio (depósito de colágeno), pérdida de miofibrillas, miofibrillas atroficas y sustitución por grasa.
- La *hipertrofia de las miofibrillas* puede ser una adaptación fisiológica al ejercicio o asociarse a determinados procesos miopáticos crónicos.
- Las *inclusiones citoplásmicas* en forma de vacuolas, agregados de proteínas o cúmulos de orgánulos son característicos de diversos tipos de miopatías primarias.

Miopatías inflamatorias (p. 1238)

Las miositis infecciosas se abordan en el capítulo 8 y las enfermedades inflamatorias sistémicas con afectación muscular en el capítulo 6. A continuación se comentan las enfermedades inflamatorias *primarias* del músculo.

Dermatomiositis (p. 1238)

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, que afecta principalmente a la piel y el músculo. En la forma clásica, una coloración violácea de los párpados superiores (*eritema en heliotropo*) o un edema periorbitario acompaña o precede a la debilidad; también se encuentran placas descamativas eritematosas por los nudillos, codos y rodillas (*pápulas de Gottron*). La debilidad muscular aparece lentamente y es bilateral y simétrica, con afectación inicial de los músculos proximales; se describe disfagia en un tercio de los pacientes. Puede aparecer también una neumopatía intersticial, vasculitis y miocarditis. Casi un 15-25% de los adultos tienen cáncer; los pacientes jóvenes suelen tener síntomas

digestivos y un tercio presentan calcinosis. La enfermedad se asocia (aunque no sean necesariamente su causa) a autoanticuerpos frente a:

- Mi2, una helicasa implicada en la remodelación de los nucleosomas.
- Jo1, sintetasa del histidilo ARN de transferencia (ARNt).
- PI55/P140, varios reguladores de la transcripción.

Parece que los capilares son el principal objetivo del ataque inmunológico y el tratamiento inmunodepresor resulta beneficioso.

Polimiositis (p. 1239)

La polimiositis se parece a la dermatomiositis, pero sin afectación cutánea; afecta principalmente a los adultos. La patogenia es una lesión mediada por linfocitos T citotóxicos de los miocitos. El tratamiento inmunodepresor resulta beneficioso.

Miositis por cuerpos de inclusión (p. 1240)

La miositis por cuerpos de inclusión se inicia con afectación de los *músculos distales*, más grave en el cuádriceps y la parte distal de las extremidades superiores; no es rara la disfagia. Debuta de forma insidiosa, típicamente en pacientes mayores de 50 años. No se encuentran la mayor parte de los anticuerpos asociados a la miositis y en general el tratamiento inmunodepresor no aporta beneficios. El depósito intracelular sugiere que la causa es un plegamiento anormal de las proteínas.

Miopatías tóxicas (p. 1240)

- La *miopatía inducida por estatinas* afecta a un 1-2% de los pacientes que las consumen.
- La *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* interfieren en la función normal de los lisosomas y ocasionan una debilidad muscular lentamente progresiva asociada a vacuolización miopática, que afecta principalmente a las fibras de tipo 1. Los estudios ultraestructurales muestran estructuras de membrana laminares arremolinadas intracelulares.
- La *miopatía de la unidad de cuidados intensivos (UCI)* (miopatía por deficiencia de miosina) afecta a pacientes críticos, sobre todo tratados con corticoesteroides; se produce una degradación relativamente selectiva de la miosina sarcomérica, que produce una intensa debilidad.
- La *miopatía tirotóxica* debuta con debilidad de los músculos proximales, que puede preceder a la disfunción tiroidea clínica; puede encontrarse necrosis de miofibrillas, regeneración y linfocitosis intersticial. En el *hipotiroidismo* los calambres musculares y los movimientos lentos se asocian a atrofia de fibras, con aumento del número de núcleos internos y agregados de glucógeno.
- El *alcohol* puede resultar miopático. La ingesta de alcohol *en atracones* puede producir un síndrome tóxico agudo de rabdomiólisis dolorosa asociada a mioglobulinuria e insuficiencia renal.

Enfermedades hereditarias del músculo esquelético (p. 1241)

- Las *miopatías congénitas* (tabla 27-2) se caracterizan por una debilidad muscular generalizada o proximal no progresiva o lentamente progresiva de inicio precoz con hipotonía (*bebés blandos*) o contracturas articulares graves (*artrogriposis*).
- Las *distrofias musculares* son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por daño muscular progresivo con atrofia muscular, que suele aparecer después de la primera infancia.
- Las *distrofias musculares congénitas* se manifiestan inicialmente en la lactancia y se asocian también a malformaciones del sistema nervioso central (SNC):
 - Defectos en la matriz extracelular que rodea a los miocitos, debido a mutaciones del colágeno VI (distrofia muscular congénita de Ullrich) y deficiencia de merosina.
 - Alteraciones en los receptores de la matriz extracelular (por alteraciones en la modificación del distroglucano tras la traducción).

TABLA 27-2 Miopatías congénitas

Enfermedad y herencia	Gen y locus	Hallazgos clínicos	Hallazgos patológicos
Enfermedad del núcleo central; autosómica dominante	Gen del receptor de rianodina 1 (<i>RYR1</i>); 19q13.1	Hipotonía y debilidad de inicio precoz; «lactante blando»; malformaciones esqueléticas asociadas, como escoliosis, luxación de la cadera o malformaciones del pie; algunas mutaciones de <i>RYR1</i> producen enfermedad del núcleo central y otras hipertermia maligna, mientras que algunos casos presentan ambos procesos	Los núcleos citoplásmicos corresponden a zonas centrales delimitadas en las que se altera la disposición normal de los sarcómeros y existe un menor número de mitocondrias
Miopatía nemalínica (NEM)	AD NEM1: gen de la α -tropomiosina 3 (<i>TPM3</i>); 1q22-q23 AR NEM2: gen de la nebulina (<i>NEB</i>); 2q22 AR NEM3: gen de la α -actina 1 (<i>ACTA1</i>); 1q42 AR NEM4: gen de la tropomiosina 2 (<i>TPM2</i>); 19p13.2-p13.1 AR NEM5: gen de la troponina T1 (<i>TNNT1</i>); 19q13.4 AR NEM7: gen de la cofilina 2 (<i>CFL2</i>); 14q12	Debilidad infantil; algunos con debilidad más intensa, hipotonía al nacer («lactante blando»)	Agregados de partículas fusiformes (<i>bastones de nemalina</i>); afectan principalmente a las fibras de tipo 1; deriva del material de la banda Z (α -actinina) y se pone de manifiesto mejor con una tinción de Gomori modificada o microscopía electrónica
Miopatía centronuclear	LX: gen de la miotubularina (<i>MTM1</i>); Xq28 AD: gen de la dinamina 2 (y otros) <i>DNM2</i> ; 19p13.2 AR: gen de la anfifisina 2 (<i>BIN1</i>); 2q14	Hipotonía congénita grave, «lactante blando» y mal pronóstico en la forma ligada al cromosoma X («miopatía miotubular») Las otras variantes debutan en la infancia o primeros años adultos con debilidad e hipotonía	Muchas fibras contienen núcleos en el centro geométrico de la miofibrilla; los núcleos centrales son más frecuentes en las fibras de tipo 1, que son pequeñas, pero pueden afectar a ambos tipos de fibras
Desproporción congénita de los tipos de fibras	Gen de la selenoproteína 1 (<i>SEPN1</i>); 1p36.11 Gen de la α -actina 1 (<i>ACTA1</i>); 1q42.13 Gen de la tropomiosina 3 (<i>TPM3</i>); 1q21.3	Hipotonía, debilidad, retraso del crecimiento, debilidad facial y respiratoria, contracturas Amplia variabilidad del espectro de fenotipos Las mutaciones en <i>SEPN1</i> se asocian también a miopatía con agregados de proteínas y distrofia muscular con rigidez de la columna; las mutaciones de <i>ACTA1</i> se asocian también a NEM y miopatía por agregados de proteínas; las mutaciones de <i>TPM3</i> se asocian a NEM	Predominio y atrofia de fibras de tipo I (no exclusiva)

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LX, ligada al cromosoma X.

Distrofias musculares (p. 1242)**Distrofia muscular ligada al cromosoma X con mutación de la distrofina/distrofias musculares de Duchenne y de Becker** (p. 1242)

Estas enfermedades se deben a la pérdida de función de la proteína ligada al cromosoma X *distrofina*.

Las mutaciones de la distrofina son la causa de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la variante más grave y frecuente de distrofia muscular; la incidencia es 1 de cada 3.500 varones nacidos vivos. Se manifiesta clínicamente a los 5 años y los pacientes tienen que emplear silla de ruedas a los 10-12 años; la enfermedad progresa de forma inexorable hasta la muerte alrededor de los 20 años. La distrofia muscular de Becker (DMB) afecta al mismo *locus* genético, pero es menos frecuente y grave, dado que debuta más tarde y progresa más lentamente.

Patogenia (p. 1242)

El gen responsable de la DMD en Xp21 codifica la *distrofina*, una proteína de 427 kDa fundamental dentro del complejo de glucoproteínas distrofina (DGC) responsable de la transducción de las fuerzas contráctiles desde los sarcómeros intracelulares a la matriz extracelular (fig. 27-2). Los defectos en el DGC pueden provocar pequeños desgarros en la membrana con entrada de calcio, que conduce a la degeneración de la miofibrilla. La distrofina puede participar también en las vías de transmisión de señales; su extremo carboxiterminal interactúa con la óxido nítrico sintasa. La mayor

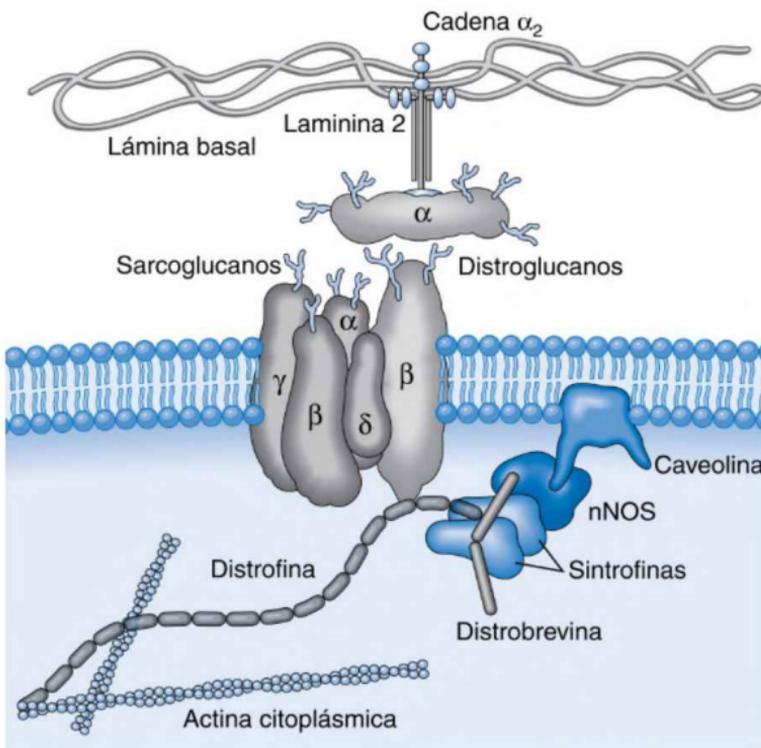


Figura 27-2 Relación entre la membrana celular (sarcolema) y las proteínas asociadas al sarcolema. La *distrofina*, una proteína intracelular, forma una superficie de contacto entre las proteínas del citoesqueleto y un grupo de proteínas transmembrana, los distroglucanos y los sarcoglucanos. Estas proteínas transmembrana establecen interacciones con la matriz extracelular, incluidas las lamininas. La distrofina también interactúa con la distrobrevina y las sintrofinas, que forman un enlace con una óxido nítrico sintetasa de tipo neuronal (nNOS) y con la caveolina. Las mutaciones de la distrofina se asocian a las distrofias musculares ligadas al cromosoma X; las mutaciones de la caveolina y las proteínas del sarcoglucano se relacionan con las distrofias musculares de las cinturas, que pueden ser autosómicas dominantes o recesivas, y las mutaciones de la α_2 -laminina (merosina) lo hacen con la distrofia muscular congénita autosómica recesiva.

parte de las mutaciones corresponden a deleciones y el resto son mutaciones con cambio de la pauta de lectura o puntuales; dos tercios de los casos son familiares y el resto son mutaciones de nueva aparición. En el músculo de los pacientes con DMD casi no se detecta distrofina, mientras que en el músculo de los pacientes con una DMB hay una menor cantidad de la misma, en general de peso molecular anormal como reflejo de mutaciones que permiten la síntesis de una pequeña cantidad de proteína.

Morfología (p. 1242)

Los músculos de pacientes con DMD o DMB muestran:

- *Variabilidad del diámetro de las miofibrillas* con presencia de fibras pequeñas y gigantes, en ocasiones con escisión de las fibras.
- Aumento del número de núcleos internalizados.
- Degeneración, necrosis y fagocitosis de las fibras musculares.
- Regeneración de las fibras musculares.
- Proliferación del tejido conjuntivo del endomisio.
- En los estadios avanzados el músculo se sustituye por completo por tejido adiposo y conjuntivo.
- Afectación de las fibras de tipos 1 y 2, sin cambios en la distribución relativa.

Características clínicas (p. 1243)

La debilidad comienza en los músculos de la cintura pelviana, extendiéndose hacia la articulación del hombro; la parte inferior de la pierna está hipertrofica con debilidad (*seudohipertrofia*). Se encuentran también alteraciones patológicas en el corazón (insuficiencia y arritmia) y el trastorno cognitivo también forma parte de la enfermedad. Las mujeres portadoras y los hombres afectados presentan riesgo de desarrollar una miocardiopatía dilatada. Se produce la muerte por insuficiencia respiratoria, infecciones pulmonares y descompensación cardíaca.

Distrofia miotónica (p. 1243)

La distrofia miotónica es una enfermedad autosómica dominante, que se caracteriza porque la gravedad aumenta en las generaciones posteriores, al tiempo que disminuye la edad de presentación (fenómeno llamado *anticipación*). La *miotonía*, que es una contracción muscular involuntaria mantenida, es el principal síntoma neuromuscular; los pacientes también desarrollan cataratas, endocrinopatía y miocardiopatía.

Patogenia (p. 1244)

La distrofia miotónica se produce por la expansión de un triplete de nucleótidos CTG en el cromosoma 19q13; afecta al ARNm de la proteína cinasa de la distrofia miotónica (DMPK). La situación patológica se debe a la expansión de la secuencia repetida, que condiciona una ganancia de función «tóxica»; los tripletes CUG expandidos en el transcrito de ARNm de *DMPK* secuestran una proteína llamada *muscleblind-like 1*, con un importante papel en la escisión del ARN. Por su parte, la reducción de la función de la proteína *muscleblind-like 1* determina una mala escisión de otros transcritos de ARN, incluidos los del canal de cloruro *CLC1*; una cantidad insuficiente de *CLC1* (necesaria para la relajación muscular normal) es responsable de la típica miotonía.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (p. 1244)

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DME) se caracteriza por una tríada de debilidad humeroperonea débilmente progresiva, miocardiopatía asociada a trastornos de conducción y contracturas precoces del tendón de Aquiles, la columna vertebral y los codos. Se produce por mutaciones en las proteínas de la membrana nuclear; la alteración en *emerina* en la variante ligada al cromosoma X (DME1) y *lamina A/C* en la variante autosómica (DME2) se relaciona con mutaciones en los genes que codifican estas dos proteínas, respectivamente.

Distrofia facioescapulohumeral (p. 1244)

La distrofia facioescapulohumeral es una enfermedad autosómica dominante, que afecta aproximadamente a 1 de cada 20.000 individuos; debuta con debilidad llamativa de los músculos faciales y de la articulación del hombro. Se produce una sobreexpresión del gen *DUX4*, que codifica un factor de transcripción.

Distrofia muscular de la cintura de las extremidades (p. 1244)

Las distrofias de las cinturas son un grupo heterogéneo de enfermedades con una incidencia global de 1 por cada 25.000 a 50.000 personas. Todas se caracterizan por debilidad muscular, que afecta principalmente a los grupos musculares proximales. Los genes causales incluyen los siguientes:

- Componentes estructurales (sarcoglucanos) del DGC.
- Enzimas que glucosilan el α -distroglucano, un componente del DGC.
- Proteínas que se asocian a los discos Z del sarcómero.
- Proteínas implicadas en la circulación de vesículas y la transmisión de señales.
- Calpaína 3 proteasa y lamina A/C.

Enfermedades del metabolismo de los lípidos o del glucógeno

(p. 1244)

Los errores congénitos del metabolismo de los lípidos o el glucógeno pueden afectar al músculo esquelético; los pacientes pueden desarrollar síntomas solo durante el ejercicio o con el ayuno (p. ej., calambres musculares y dolor en los casos graves, necrosis muscular [*rabdomiólisis*] o sufrir un daño muscular lentamente progresivo). Los ejemplos son:

- *Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II*, que altera el transporte de los ácidos grasos al interior de la mitocondria.
- *Deficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle)*.
- *Deficiencia de maltasa ácida*, que determina una alteración del catabolismo lisosómico del glucógeno, con la consiguiente acumulación a nivel del lisosoma; la deficiencia grave produce la *enfermedad de Pompe* (v. capítulo 5), mientras que las deficiencias leves provocan una miopatía progresiva de inicio en la edad adulta y que afecta a los músculos respiratorios y del tronco.

Miopatías mitocondriales (p. 1245)

Las miopatías mitocondriales pueden afectar a muchos sistemas orgánicos, incluidos los tejidos ricos en energía, como el músculo esquelético y cardíaco y el nervio; las mutaciones responsables suelen alterar la producción de ATP mitocondrial. Los pacientes muestran patrones variables de debilidad muscular, asociada a aumento de la concentración de creatina cinasa sérica y/o rabdomiólisis; es frecuente la afectación de los músculos extraoculares del ojo (*oftalmoplejía externa progresiva crónica*). Los genomas mitocondrial y nuclear contribuyen a los elementos de la mitocondria; las mutaciones nucleares se heredan con un patrón mendeliano, pero las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) se heredan por vía materna porque todas las mitocondrias del embrión proceden del ovocito. Cada célula contiene miles de copias de ADNmt, que se distribuyen de forma aleatoria entre las células hijas en el momento de la división celular. Por tanto, la enfermedad solo aparece cuando se supera un determinado umbral de copias de ADNmt mutadas en un porcentaje importante de células «de riesgo».

Morfología (p. 1245)

Los hallazgos incluyen agregados de mitocondrias anormales, que condicionan que las fibras musculares adopten un contorno irregular (*fibras rojas rasgadas* con la tinción con tricrómico). El aumento de mitocondrias de tamaño y forma anormal también puede adoptar una disposición paracristalina (las denominadas *inclusiones en aparcamiento*).

Diagnóstico diferencial de un lactante hipotónico (p. 1245)

En el diagnóstico diferencial de los lactantes hipotónicos se encuentran:

- Enfermedades primarias del músculo esquelético (p. ej., síndrome miasmático congénito, miotonía congénita, miopatías congénitas y distrofias musculares congénitas).
- Alteraciones cerebrales (p. ej., encefalopatías).
- Neuronopatías, entre las cuales la característica es la *atrofia muscular espinal (AME)*.

Atrofia muscular espinal (p. 1245)

La AME es un trastorno autosómico recesivo que afecta a 1 de cada 6.000 recién nacidos y se debe a mutaciones con pérdida de función del gen *SMN1* (supervivencia de la motoneurona 1). La pérdida de las motoneuronas en la AME determina la desnervación del músculo esquelético con debilidad muscular y atrofia. La histología muestra grandes zonas de miofibrillas con atrofia importante; las miofibrillas normales o hipertróficas entremezcladas conservan la innervación a partir de motoneuronas residuales.

Miopatías de los canales iónicos (canalopatías) (p. 1246)

Las miopatías de los canales iónicos (canalopatías) son un grupo de trastornos hereditarios causados por mutaciones en los canales iónicos. La mayor parte son autosómicos dominantes con penetración variable; las manifestaciones clínicas pueden incluir epilepsia, migraña, disfunción cerebelosa, neuropatía periférica y miopatía. Las mutaciones de los canales iónicos pueden aumentar o reducir la excitabilidad y provocar hipotonía o hipertonia. Los trastornos asociados a hipotonía pueden tener unas concentraciones de potasio sérico elevadas, bajas o normales (llamadas *parálisis periódicas hiperpotasémicas, hipopotasémicas o normopotasémicas*, respectivamente). Los ejemplos de las mutaciones en las canalopatías incluyen:

- *Canal de potasio KCNJ2*: las mutaciones producen el *síndrome de Andersen-Tawil*, que cursa con parálisis periódica, arritmias cardíacas y alteraciones esqueléticas.
- *Canal de sodio SCN4A*: las mutaciones producen trastornos que van desde la miotonía a la parálisis periódica.
- *Subunidad CACNA1S de los canales de calcio musculares*: causa más frecuente de la *parálisis hipopotasémica*.
- *Canal de cloruro CLC1*: las mutaciones producen una *miotonia congénita*.
- Receptor de rianodina *RYR1*, que regula la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Las mutaciones de *RYR1* pueden producir una *hipertermia maligna*, una situación hipermetabólica con taquicardia, taquipnea, espasmos musculares e hiperpirexia, que se desencadena por los anestésicos; el receptor mutante permite un aumento de la salida de calcio del retículo sarcoplásmico, lo que provoca tetania y una producción excesiva de calor.

Tumores de la vaina del nervio periférico (p. 1246)

Incluyen neoplasias benignas y malignas; la inmensa mayoría están constituidas por células con diferenciación de células de Schwann y se suelen asociar a síndromes tumorales familiares (p. ej., neurofibromatosis de tipo 1 [NF1], neurofibromatosis de tipo 2 [NF2] y schwannomatosis).

Schwannomas (p. 1247)

Se trata de tumores benignos, que con frecuencia se originan directamente en los nervios periféricos. La pérdida de expresión de *merlina* (producto del gen *NF2*) es constante y se traduce en un aumento de la expresión de receptores de factores de crecimiento y en la consiguiente

hiperproliferación en presencia de factores de crecimiento exógenos. Los schwannomas pueden hacerse sintomáticos por compresión de los nervios afectados o las estructuras adyacentes. Dentro del cráneo, la mayor parte de estas lesiones se localizan en el ángulo pontocerebeloso, unidos a la rama vestibular del octavo par craneal (el denominado *neuroma del acústico*); los pacientes afectados presentan acúfenos e hipoacusia. La resección quirúrgica es curativa.

Morfología (p. 1247)

Los schwannomas son masas bien delimitadas encapsuladas firmes y grisáceas. A nivel microscópico muestran una mezcla de áreas densas y laxas, que se denominan áreas *Antoni A* y *B*, respectivamente. Las áreas *Antoni A* son densas y eosinófilas con células fusiformes dispuestas en fascículos entrecruzados celulares, con núcleos dispuestos en empalizada que alternan con «zonas exentas de núcleos» (*cuerpos de Verocay*).

Las áreas *Antoni B* son laxas e hipercelulares; las células fusiformes se separan por una matriz extracelular mixoide con formación de microquistes asociados.

Neurofibromas (p. 1247)

Son tumores benignos de la vaina nerviosa, más heterogéneos que los schwannomas por la mezcla de células de Schwann con células de tipo perineural, fibroblastos, mastocitos y células fusiformes CD34+. Solo las células de Schwann tienen una pérdida completa de la *neurofibromina* (producto del gen *NF1*; v. capítulo 7), un supresor de tumores que inhibe la actividad RAS mediante la estimulación de la actividad de una GTPasa. La transformación a un tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP) se produce principalmente en la variante *plexiforme*, con una incidencia global del 5-10%.

Morfología (p. 1247)

- Los *neurofibromas cutáneos localizados* son lesiones nodulares pequeñas, bien delimitadas y encapsuladas, que afectan a la dermis y la grasa subcutánea; son relativamente hipocelulares.
- Los *neurofibromas difusos* infiltran de forma difusa la dermis y el tejido conjuntivo subcutáneo, atrapan la grasa y los apéndices cutáneos y provocan lesiones de tipo placa.
- Los *neurofibromas plexiformes* crecen dentro de fascículos nerviosos, expandiéndolos y atrapan los axones asociados; los fascículos nerviosos ampliados y engrosados adoptan un aspecto de «bolsa de gusanos».

Tumores malignos de la vaina del nervio periférico (p. 1248)

La mayoría de los TMVNP son lesiones de alto grado; un 50% afectan a pacientes con *NF1* posiblemente tras la transformación de un neurofibroma plexiforme. La mayor parte se asocian a los nervios periféricos de gran tamaño del tórax, abdomen, pelvis, cuello o cinturas. Los TMVNP muestran aberraciones cromosómicas complejas.

Neurofibromatosis de tipos 1 y 2 (p. 1249)

Neurofibromatosis de tipo 1 (p. 1249)

La *NF1* es una enfermedad sistémica autosómica dominante frecuente (1 por cada 3.000 personas) asociada a diversos tumores, como neurofibromas, TMVNP, gliomas del nervio óptico, otros tumores y lesiones hamartomatosas gliales y feocromocitomas. Otras características incluyen retraso mental o convulsiones, defectos esqueléticos, nódulos pigmentados en el iris (*nódulos de Lisch*) y máculas cutáneas hiperpigmentadas (*manchas café con leche*). La enfermedad se produce por mutaciones con pérdida de función del gen *NF1*, que codifica el supresor de tumores *neurofibromina*. La enfermedad muestra una elevada penetración, con expresividad variable.

Neurofibromatosis de tipo 2 (p. 1249)

La NF2 es un trastorno autosómico dominante poco frecuente (1 de cada 40.000-50.000 habitantes) y se asocia a una serie de tumores, sobre todo schwannomas del octavo par craneal bilaterales y meningiomas; pueden desarrollar también ependimomas de la médula espinal. Muchos pacientes tienen lesiones no neoplásicas, como schwannosis (crecimientos nodulares de células de Schwann en la médula espinal), *meningoangiomatosis* (proliferación de células menígeas y vasos en el SNC) y *hamartomas gliales* (acumulaciones nodulares microscópicas de células gliales). La enfermedad se produce por mutaciones con pérdida de función del gen *NF2*, que codifica la *merlina*, un regulador en el citoesqueleto de la actividad transmisora de señales a través de receptor.

Sistema nervioso central

Entre las características que condicionan las manifestaciones de los trastornos del sistema nervioso central (SNC) se encuentran las siguientes:

- Las funciones neurológicas específicas se localizan típicamente en neuronas definidas (que con frecuencia se acumulan en un lugar determinado); por eso, los efectos clínicos de las lesiones serán con frecuencia específicos de la localización y pueden no ser compensados por otras neuronas.
- Existen poblaciones de células madre del SNC, pero su capacidad reparativa es limitada; por eso, las lesiones destructivas producen típicamente deficiencias permanentes.
- Algunas neuronas muestran una vulnerabilidad selectiva a las lesiones.
- Otras células del SNC, como los *astrocitos* y los *oligodendrocitos* (que constituyen la *glía*), se afectan por varios trastornos neurológicos específicos, pero también pueden responder a agresiones comunes (p. ej., isquemia) de una forma distinta a la de otros tejidos.
- Las restricciones físicas del cráneo y la columna vertebral condicionan que el encéfalo y la médula espinal sean vulnerables a la presión por expansión.
- En el SNC se produce una circulación propia del líquido cefalorraquídeo (LCR), no existen vasos linfáticos y tiene una barrera hematoencefálica selectiva.
- Algunas respuestas frente a las lesiones son propias del SNC (v. más adelante).

Patología celular del sistema nervioso central (p. 1252)

Reacciones de las neuronas frente a las agresiones (p. 1252)

Las lesiones neuronales pueden ser agudas (p. ej., por hipoxia o hipoglucemia) o corresponder a procesos degenerativos más lentos, que con frecuencia se asocian a la acumulación de agregados de proteínas anormales.

Morfología (p. 1252)

- La *lesión neuronal aguda* es un espectro de cambios debidos a la hipoxia/isquemia (u otras agresiones), que determinan necrosis o apoptosis celular; se produce una intensa eosinofilia del citoplasma con picnosis nuclear («*neuronas rojas*»).
- La *lesión neuronal subaguda y crónica* («*degeneración*») es la muerte de neuronas (sobre todo por apoptosis) con la consiguiente gliosis reactiva, que se produce como consecuencia de los trastornos degenerativos progresivos.
- La *reacción axónica* refleja la respuesta de un cuerpo neuronal al reto de regenerar los axones lesionados. El cuerpo celular se redondea y los nucléolos aumentan de tamaño; la sustancia de Nissl se dispersa y se produce una palidez del citoplasma perinuclear (*cromatólisis central*) en relación con el aumento de síntesis de proteínas y la formación de gemaciones axónicas.

- Las *inclusiones neuronales* pueden ser manifestaciones del envejecimiento (lipofuscina), trastornos del metabolismo (material de depósito), enfermedades víricas (cuerpos de inclusión) o enfermedades neurodegenerativas asociadas a proteínas agregadas.

Reacciones de los astrocitos frente a las agresiones (p. 1253)

Los astrocitos son las principales células responsables de la reparación y formación de cicatrices en el cerebro; son también importantes elementos celulares de la barrera hematoencefálica.

En las regiones lesionadas del SNC, los astrocitos presentan núcleos vesiculosos grandes con un citoplasma llamativamente eosinófilo (*astrocitos gemistocíticos*); esta hipertrofia e hiperplasia de los astrocitos es responsable de la *gliosis* tisular.

Cuando sufren una lesión directa, los astrocitos pueden presentar también cambios característicos:

- Las *fibras de Rosenthal* son estructuras eosinófilas alargadas dentro de las prolongaciones de los astrocitos; contienen α B-cristalina y hsp27 (proteína de shock térmico [*heat shock protein*]) y se encuentran en la gliosis de larga evolución o los astrocitomas pilocíticos.
- Los *cuerpos amiláceos* son cuerpos laminados de poliglucosano (que también contienen proteínas de shock térmico); su número aumenta con la edad y se considera un cambio degenerativo.
- Los *astrocitos Alzheimer de tipo II* presentan un núcleo grande con glucógeno intranuclear y cromatina pálida; se identifican en presencia de hiperamonemia.

Reacciones de la microglía frente a las agresiones (p. 1253)

Tras una agresión, la microglía (células fagocíticas derivadas del mesodermo) prolifera, presenta núcleos alargados (*células en bastón*), forma agregados alrededor de los focos de necrosis (*nódulos microgliales*) y/o se agregan alrededor de las neuronas que mueren (*neuronofagia*).

Reacciones de otras células gliales frente a las agresiones (p. 1253)

- La apoptosis de los *oligodendrocitos* es un rasgo típico de las enfermedades desmielinizantes y las leucodistrofias; se pueden ver inclusiones víricas en la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) e inclusiones de α -sinucleína en la atrofia de múltiples sistemas (AMS).
- Las *células ependimarias* no regeneran; cualquier lesión determina la proliferación de astrocitos subependimarios y da lugar a *granulaciones ependimarias*.

Edema cerebral, hidrocefalia e hipertensión intracraneal y herniación (p. 1254)

El volumen del contenido intracraneal es fijado por el cráneo. El edema generalizado del SNC, el aumento del volumen del LCR (*hidrocefalia*) y las hemorragias o las lesiones de tipo masa expansivas pueden incrementar la presión intracraneal; las consecuencias pueden ir desde sutiles deficiencias neurológicas hasta la muerte.

Edema cerebral (p. 1254)

El edema del parénquima cerebral puede ser:

- *Vasógeno*: el aumento de la permeabilidad vascular determina la acumulación focal o generalizada de *líquido intercelular*. La ausencia de linfáticos altera la reabsorción.
- *Citotóxico*: el aumento del *líquido intracelular* es secundario a las lesiones endoteliales, neuronales o gliales (p. ej., después de una anoxia y de alteraciones tóxicas/metabólicas).

- *Intersticial*: el líquido del sistema ventricular atraviesa el revestimiento epidurario secundariamente al aumento de la presión intraventricular.

Hidrocefalia (p. 1254)

La obstrucción al flujo del LCR ocasiona un aumento del tamaño ventricular con incremento del volumen del LCR. La mayoría de los casos se deben a alteraciones del flujo o de la reabsorción; la hiperproducción es una causa poco frecuente excepto para tumores del plexo coroideo.

- Cuando se produce una hidrocefalia antes del cierre de las suturas craneales, la cabeza aumenta de tamaño; la hidrocefalia después de la fusión ósea condiciona una expansión ventricular y aumento de la presión intracraneal.
- La *hidrocefalia no comunicante* es el aumento de tamaño de una parte del sistema ventricular (p. ej., secundario al bloqueo del tercer ventrículo); en la *hidrocefalia comunicante* se produce la expansión de todo el sistema ventricular.
- En las enfermedades asociadas a una pérdida de tejido extensa, la expansión compensadora de todo el compartimento de LCR determina una *hidrocefalia ex vacuo*.

Hipertensión intracraneal y herniación (p. 1255)

El aumento de la presión intracraneal provoca la compresión del parénquima cerebral; también se puede comprometer la perfusión vascular, lo que contribuye a agravar todavía más el edema cerebral. Dado que la bóveda craneal se divide por pliegues duros rígidos (*hoz y tienda*), la expansión localizada puede ser causa de desplazamiento en relación con los tabiques de separación lo que se traduce en los consiguientes *síndromes de herniación* (fig. 28-1):

- *Herniación subfalciana* (*del cíngulo*), que puede comprometer las ramas de la arteria cerebral anterior.

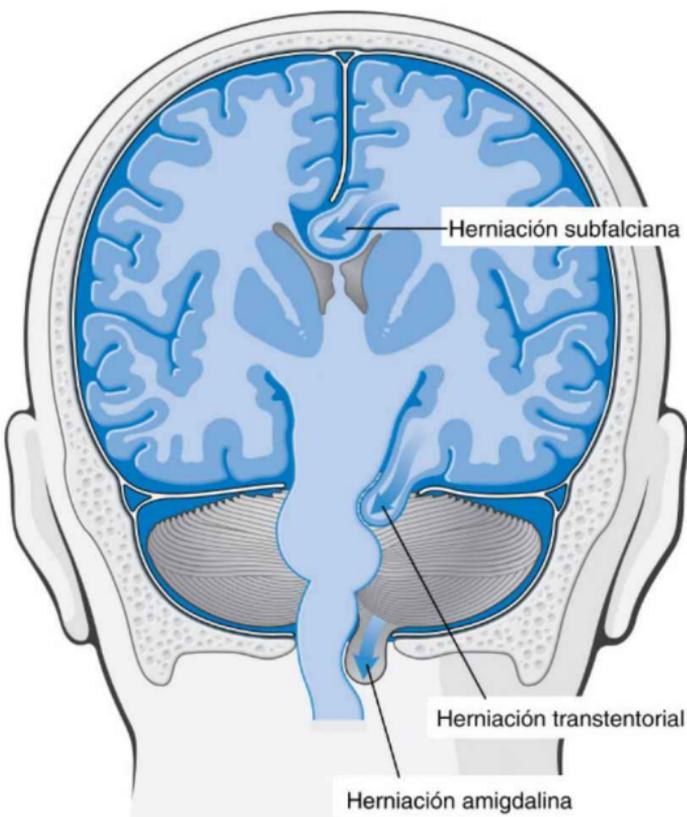


Figura 28-1 Síndromes principales de herniación.

- *Herniación transtentorial (uncinada, temporal mesial)*, que puede distorsionar el mesencéfalo y la protuberancia adyacentes; el compromiso del tercer par craneal produce dilatación de la pupila y la compresión de la arteria cerebral posterior puede ocasionar isquemia de la corteza visual. Una herniación importante provoca una hemiparesia ipsilateral y con frecuencia se asocia a desgarro de los vasos nutricios [*hemorragias de Duret*].
- *Herniación de las amígdalas* a través del agujero occipital, que puede comprimir el bulbo y afectar a los centros cardíaco y respiratorio.

Malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (p. 1256)

La naturaleza de la malformación del desarrollo depende principalmente del momento de la gestación en que se produjo la lesión; se puede deber a infecciones maternas y fetales, fármacos, anoxia, isquemia y alteraciones genéticas.

Defectos del tubo neural (p. 1256)

Estas malformaciones se deben a un fallo primario del cierre o una reapertura secundaria del tubo neural tras un cierre adecuado; se asocian a algún tipo de alteración del tejido neural, de las meninges y del hueso y de las partes blandas que las recubren. La frecuencia es distinta según los grupos étnicos; pueden estar implicados factores genéticos y ambientales. Por ejemplo, la deficiencia de folato es un factor de riesgo fundamental, con algunas diferencias poblacionales debidas a polimorfismos en el metabolismo del folato. El diagnóstico prenatal se puede establecer mediante estudios radiológicos y detección selectiva de α -fetoproteína en la madre.

- La *espina bífida* puede ser un defecto óseo asintomático (*espina bífida oculta*) o una malformación grave con un segmento de la médula aplanaado y desorganizado con una evaginación suprayacente de las meninges.
- El *mielomeningocele* es una evaginación del SNC a través de un defecto de la columna vertebral; la mayoría se localizan en la región lumbosacra con deficiencias sensitivas y motoras de las extremidades inferiores y trastornos del control vesical e intestinal.
- El *encefalocele* es un divertículo de SNC malformado que se extiende a través de un defecto en el cráneo, típicamente hacia el occipucio o la fosa posterior.
- La *anencefalia* es una malformación del tubo neural anterior, que determina la falta de desarrollo del cerebro.

Malformaciones del prosencéfalo (p. 1256)

- El *tamaño del cerebro* viene condicionado por la duración de la proliferación de células periventriculares en relación con el comienzo de su migración hacia la corteza. Si demasiadas células abandonan la población proliferativa demasiado pronto, el resultado será la *microencefalia* (cerebro pequeño) y la reducción del número de circunvoluciones (*lisencefalia*); en casos extremos puede incluso haber una ausencia completa de estas (*agiria*). Las causas incluyen alteraciones cromosómicas, síndrome alcohólico fetal e infección intrauterina por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por el contrario, cuando son pocas las células que abandonan la reserva proliferativa en estadios precoces (algo mucho menos frecuente), se observa una hiperproducción de neuronas y esto determina una *megaloencefalia* (cerebro grande).
- La *formación de las circunvoluciones* y la *organización* global vienen condicionadas por patrones de desplazamiento neuronal tras la división celular.
 - La *polimicrogiria* son unas circunvoluciones cerebrales pequeñas y demasiado abundantes secundarias a las lesiones focales cerca del extremo de la migración neuronal; existen también causas genéticas.
 - Las *heterotopias neuronales* son acumulaciones anormales de neuronas en localizaciones inadecuadas siguiendo sus rutas habituales de migración; se

suelen asociar a epilepsia. Las mutaciones de las proteínas del citoesqueleto (p. ej., filamina A) o asociadas a los microtúbulos pueden ser la causa.

- La *holoprosencefalia* se caracteriza por una separación incompleta de los hemisferios cerebrales; se asocia también a alteraciones de la línea media facial (incluida la ciclopía). La holoprosencefalia se puede deber a mutaciones del gen *Sonic Hedgehog* u otros implicados en el desarrollo neural.
- En la *agenesia del cuerpo calloso* no se produce la formación de los haces de sustancia blanca interhemisférica normales; aunque puede ocasionar retraso mental, con frecuencia se trata de individuos normales clínicamente.

Anomalías de la fosa posterior (p. 1258)

- La *malformación de Arnold-Chiari* (*malformación Chiari de tipo II*) incluye una fosa posterior pequeña, un cerebelo malformado en la línea media con extensión del vermis a través del agujero occipital, hidrocefalia y mielomeningocele lumbar.
- La *malformación Chiari de tipo I* se asocia a unas amígdalas cerebelosas bajas, que se extienden a través del conducto vertebral; con frecuencia no produce clínica, pero puede ocasionar una obstrucción al flujo de LCR.
- La *malformación de Dandy-Walker* se caracteriza por un aumento de tamaño de la fosa posterior, ausencia de vermis cerebeloso y un gran quiste en la línea media con displasia de los núcleos del tronco del encéfalo.

Siringomielia e hidromielia (p. 1258)

Se trata de expansiones del conducto central (*hidromielia*) o la formación de una cavidad a modo de hendidura (*siringomielia*) en la médula espinal. Histológicamente, se reconoce destrucción de la sustancia blanca y gris rodeada de gliosis reactiva. Los pacientes consultan por pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa en las extremidades superiores.

Lesiones cerebrales perinatales (p. 1258)

Parálisis cerebral es un término amplio que incluye las deficiencias motoras no progresivas relacionadas con agresiones neurológicas prenatales y perinatales; la prematuridad es un factor de riesgo fundamental. Según la localización de la lesión, las lesiones se manifiestan clínicamente como distonía, espasticidad, ataxia/atetosis y/o paresia:

- Se suele producir una *hemorragia intraparenquimatosa* dentro de la matriz germinal, con frecuencia entre el tálamo y el núcleo caudado, que se puede extender hacia el sistema ventricular.
- Se pueden producir infartos *isquémicos* en la sustancia blanca periventricular (*leucomalacia periventricular*) o dentro de los hemisferios (*encefalopatía multiquística*).
- *Ulegiria* es el término que describe las circunvoluciones delgadas glióticas secundarias a una isquemia cortical perinatal; el término *estado marmóreo* describe una pérdida isquémica de las neuronas con gliosis de los ganglios basales y del tálamo, asociada a una formación irregular y aberrante de mielina.
- Las lesiones durante el embarazo pueden destruir el tejido cerebral sin inducir una gliosis reactiva.

Traumatismos (p. 1259)

Fracturas craneales (p. 1259)

La resistencia a las fracturas depende del grosor del hueso craneal; el término *fractura desplazada* se emplea cuando el hueso se desplaza dentro de la bóveda craneal una distancia superior al grosor del hueso. Las caídas

accidentales suelen afectar al occipucio; pueden afectar de forma secundaria a la base del cráneo con afectación de los nervios craneales inferiores o síntomas cervicomedulares, y fuga de LCR y/o meningitis. Los traumatismos secundarios a un síncope suelen afectar a la parte frontal del cráneo. Aunque la energía cinética que ocasiona fracturas suele disiparse en las suturas, las fracturas pueden atravesarlas a pesar de todo (*diastásicas*).

Lesiones parenquimatosas (p. 1259)

Conmoción (p. 1259)

La conmoción es un síndrome clínico transitorio secundario a un traumatismo asociado a pérdida de conciencia, parada respiratoria temporal y pérdida de los reflejos; se produce amnesia del episodio. Los síndromes neuropsiquiátricos posconmoción, que se suelen asociar a lesiones repetitivas, son bien reconocidos.

Lesión parenquimatosa directa (p. 1259)

Las lesiones parenquimatosas directas pueden adoptar la forma de *laceraciones* (lesiones penetrantes que producen desgarramiento de los tejidos) y *contusiones* (básicamente hematomas del SNC). Las crestas de las circunvoluciones son más susceptibles de sufrir contusiones (p. ej., en el lugar del impacto [*lesión por golpe*] o en el punto opuesto [*lesión por contragolpe*]). Microscópicamente, se produce hemorragia y edema cerebrales, que se acaban resolviendo y dejan una cicatriz glial deprimida pardo-amarillenta, que se extiende hasta la superficie de la *placa amarilla*.

Lesión axónica difusa (p. 1261)

La lesión axónica difusa se produce cuando las fuerzas mecánicas, incluida la aceleración angular aunque no se produzca un impacto, alteran la integridad axónica y el consiguiente flujo axoplásmico. Microscópicamente, se observa edema generalizado de los axones con hemorragia focal, que posteriormente es sustituido por fibras degeneradas y gliosis. Hasta la mitad de los pacientes que quedan en coma tras un traumatismo sufren una lesión axónica difusa, aunque no tengan contusiones cerebrales.

Lesiones vasculares traumáticas (p. 1261)

Según la anatomía de la rotura vascular las hemorragias traumáticas pueden ser *epidurales*, *subdurales*, *subaracnoideas* e *intraparenquimatosas* (fig. 28-2). Las hemorragias subaracnoideas e intraparenquimatosas se suelen asociar a contusiones y laceraciones superficiales.

Hematoma epidural (p. 1261)

Los hematomas epidurales se producen por la rotura de las arterias durales, sobre todo de la meníngea media; se acumula sangre entre la duramadre y el cráneo, con compresión del encéfalo. Según la evolución temporal de la acumulación, los pacientes pueden conservar la lucidez durante varias horas tras el traumatismo. Cuando las lesiones se expanden con rapidez, será preciso un drenaje urgente.

Hematoma subdural (p. 1262)

Los hematomas subdurales se deben al desgarramiento de las venas que se extienden desde la superficie cortical a través de los espacios subaracnoideo y subdural, y hacia las venas de drenaje (p. ej., senos sagital superior). Mientras el encéfalo «flota» con libertad dentro del LCR, las venas quedan ancladas y muestran más tendencia a romperse cuando se produce un desplazamiento traumático del mismo dentro del cráneo. Los pacientes geriátricos con atrofia cerebral tienen una especial susceptibilidad, incluso tras un traumatismo menor. Suelen producirse síntomas lentamente progresivos (a menudo cefalea no localizada y confusión) a las 48 h del traumatismo, aunque también se puede originar una descompensación aguda. Los hematomas subdurales pueden sangrar repetidamente, lo que se explica por la hemorragia originada en los vasos de pared delgada del tejido de granulación (*hematoma subdural crónico*).

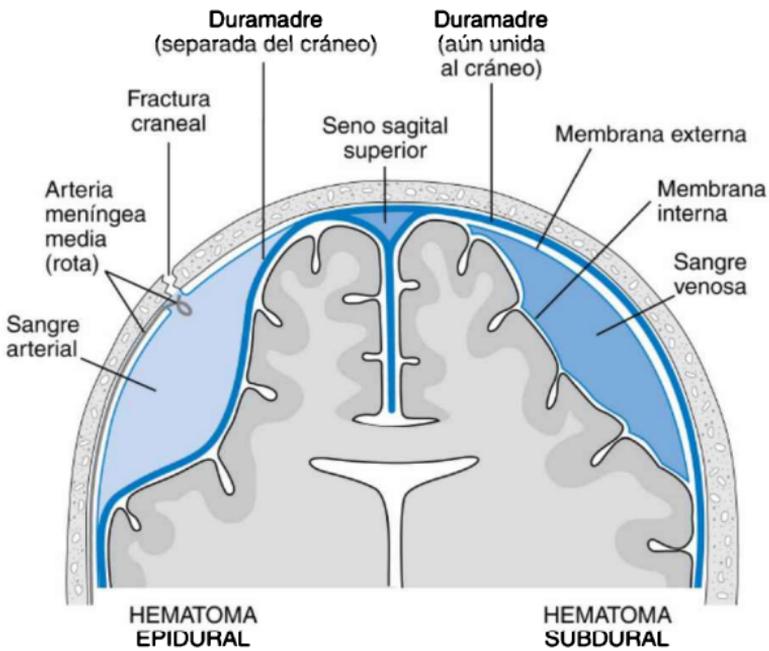


Figura 28-2 Hematoma epidural (*izquierda*): la rotura de la arteria meníngica (normalmente asociada a una fractura craneal) permite que se acumule sangre arterial entre la duramadre y el cráneo. Hematoma subdural (*derecha*): el daño producido a las venas emisarias entre el cerebro y el seno sagital superior ha provocado la acumulación de sangre entre la duramadre y la aracnoides.

Secuelas de los traumatismos craneales (p. 1262)

Las secuelas son epilepsia, meningiomas, enfermedades infecciosas y trastornos psiquiátricos:

- La *hidrocefalia postraumática* se produce cuando la hemorragia en el espacio subaracnoideo obstruye la reabsorción del LCR.
- La *demencia postraumática (demencia pugilística)* es consecuencia de los traumatismos craneales de repetición; en ella se encuentran hidrocefalia, adelgazamiento del cuerpo calloso, daño axónico difuso, placas de amiloide y ovillos neurofibrilares.

Lesiones medulares (p. 1263)

Las lesiones medulares se asocian a desplazamiento de la columna vertebral y la zona en que se produce la lesión determina la evolución neurológica:

- Vértebras torácicas o distales: paraplejía.
- Vértebras cervicales: tetraplejía; en las lesiones de C4 o más altas se puede producir compromiso respiratorio por parálisis del diafragma.

De forma aguda se encuentra hemorragia, necrosis y edema de la sustancia blanca axónica. Con el tiempo las lesiones necróticas se pueden volver quísticas y desarrollar gliosis; los tractos de sustancia blanca ascendentes y descendentes afectados sufren una degeneración secundaria.

Enfermedades cerebrovasculares (p. 1263)

La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en EE. UU. (tras la cardiopatía y el cáncer); es la causa más frecuente de morbimortalidad neurológica. *Ictus* es el término clínico que alude a estos episodios, sobre todo cuando debutan de forma aguda; se produce de forma secundaria a una *hemorragia* por rotura de un vaso o por *isquemia e infarto* en relación con un trastorno de la perfusión o la oxigenación (la embolia es una causa más frecuente que la trombosis).

Hipoxia, isquemia e infarto (p. 1263)

El encéfalo depende principalmente del metabolismo oxidativo de la glucosa procedente de la circulación para la producción de trifosfato de adenosina (ATP). La isquemia produce el agotamiento del ATP con las siguientes:

- Pérdida del potencial de membrana necesario para la actividad eléctrica neuronal.
- Incremento de las concentraciones de calcio citoplásmico, con la consiguiente activación de una cascada enzimática que provoca lesiones celulares.
- Liberación inadecuada de neurotransmisores aminoácidos excitadores (p. ej., glutamato), que provocan lesiones celulares por la entrada de calcio a través de los receptores de glutamato de tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

La privación de oxígeno a nivel cerebral produce necrosis isquémica global (*encefalopatía isquémica* o *hipóxica*) o focal (*infarto cerebral*). En los lugares de perfusión reducida, la evolución vendrá condicionada por la circulación colateral, la duración de la isquemia y la magnitud y la rapidez de la reducción del flujo. En la región entre el tejido necrótico y el encéfalo normal existe una zona de tejido «de riesgo», que se llama *penumbra*.

Isquemia cerebral global (p. 1264)

La hipoxia puede ser secundaria a una reducción del contenido de oxígeno en la sangre o a una hipotensión; las neuronas resultan más sensibles que los astrocitos y los oligodendrocitos y algunas neuronas son más susceptibles que otras por diferencias en el flujo de sangre regional, la exigencia metabólica o ambas (p. ej., células de Purkinje cerebelosas, células piramidales de la corteza cerebral y capa de células piramidales del hipocampo [sobre todo el área CA1 o el *sector de Sommer*]).

La isquemia global grave provoca la muerte generalizada de las neuronas; los pacientes que sobreviven pueden quedar en un estado vegetativo persistente o cumplir criterios de «muerte cerebral»: electroencefalograma «plano» y ausencia de reflejos, impulso respiratorio y perfusión cerebral. Cuando se mantienen con ventilación mecánica, el encéfalo de estos pacientes acaba por sufrir una autólisis («encéfalo de respirador»).

Cuando la oxigenación solo se compromete de una forma parcial, se pueden producir *infartos de la zona divisoria (zona frontera)* en la superficie de contacto entre los principales aportes vasculares; el territorio entre las arterias cerebrales anterior y media es el más vulnerable.

Morfología (p. 1264)

- *Macroscópica*: las zonas isquémicas están edematosas con ensanchamiento de las circunvoluciones y surcos estrechos; se distingue mal la diferencia entre sustancia gris y blanca.
- *Microscópica*: entre 12 y 24 h después de la lesión se puede reconocer la isquemia celular por la presencia de *neuronas rojas*. La consiguiente infiltración por neutrófilos viene seguida de la llegada de macrófagos, neovascularización y gliosis reactiva. Una pérdida desigual de las neuronas corticales y la alternancia de gliosis con zonas conservadas da origen a un patrón llamado *necrosisseudolaminar*.

Isquemia cerebral focal (p. 1264)

La isquemia cerebral focal puede ser consecuencia de la oclusión arterial de origen embólico o trombótico. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica de la lesión; las deficiencias evolucionan con el tiempo y pueden ser permanentes o mejorar lentamente.

- La *trombosis* (que se suele deber a una aterosclerosis de base) suele afectar al sistema carotídeo extracerebral y a la arteria basilar.
- La *embolia* suele afectar a las arterias intracerebrales y sobre todo al territorio de la arteria cerebral media. Los émbolos se originan en placas ateromatosas cerebrovasculares, trombos murales cardíacos (especialmente

en presencia de fibrilación auricular), lesiones valvulares o de forma paradójica a través de una comunicación interauricular o interventricular.

- Las lesiones *inflamatorias*, incluidas las vasculitis infecciosas (p. ej., sífilis o tuberculosis) y otras vasculitis (p. ej., la panarteritis nudosa) pueden provocar también una estenosis de la luz con infarto cerebral.
- Los *infartos venosos* se producen tras la oclusión del seno sagital superior, de otros senos o de las venas cerebrales profundas y se caracterizan por ser hemorrágicos.

Morfología (p. 1266)

- Los *infartos no hemorrágicos* (*infartos blandos o anémicos*) son evidentes a las 48 h como regiones pálidas y blandas de cerebro edematoso con infiltración por neutrófilos. Posteriormente el tejido se licúa y la cavidad llena de líquido con macrófagos se reviste de glía reactiva.
- Los *infartos hemorrágicos*, característicos de las oclusiones de origen embólico con lesiones por reperfusión, presentan extravasación hemática, pero por lo demás evolucionan de un modo similar a los infartos anémicos.

Enfermedad cerebrovascular hipertensiva (p. 1267)

Infartos lacunares (p. 1267)

Los infartos lacunares son pequeños infartos quísticos (< 15 mm), derivados de la esclerosis y oclusión de las arteriolas cerebrales; la pérdida de tejido se asocia a macrófagos cargados de lípidos y gliosis circundante. Las localizaciones más frecuentes son el núcleo lenticular, el tálamo, la cápsula interna, la parte profunda de la sustancia blanca, el núcleo caudado y la protuberancia. Clínicamente pueden ser silentes o determinar graves alteraciones.

Hemorragias en hendidura (p. 1267)

Las hemorragias en hendidura se producen cuando la hipertensión condiciona la rotura de vasos pequeños; al final se reabsorben y dejan macrófagos cargados de hemosiderina y una gliosis secundaria como lesiones residuales.

Encefalopatía hipertensiva (p. 1268)

- *Encefalopatía hipertensiva aguda*: se trata de un síndrome clínico-patológico secundario a la hipertensión intracraneal y que se manifiesta como una disfunción cerebral difusa (cefaleas, confusión, vómitos, convulsiones y, en ocasiones, coma). Se necesita una rápida intervención terapéutica; los estudios *post mortem* muestran un encéfalo edematoso (en ocasiones herniado) con petequias y necrosis fibrinoide arteriolar.
- *Lesión hipertensiva crónica*: los infartos de repetición de pequeño tamaño (hipertensivos, ateroscleróticos y/o embólicos) pueden ser origen de una *demencia multiinfarto de origen vascular*, un síndrome caracterizado por demencia, alteraciones de la marcha, signos pseudobulbares y otras deficiencias neurológicas focales. La *enfermedad de Binswanger* es el nombre que se asigna a este cuadro cuando el patrón de lesiones isquémicas de repetición afecta fundamentalmente a la sustancia blanca subcortical con pérdida de mielina y axones.

La intensidad de los trastornos neurodegenerativos aumenta por la enfermedad cerebrovascular concurrente.

Hemorragia intracraneal (p. 1268)

Hemorragia intraparenquimatosa (p. 1268)

La hemorragia intraparenquimatosa se debe típicamente a la rotura espontánea de un vaso intraparenquimatoso pequeño; la incidencia máxima se produce a los 60 años.

- La *hipertensión* es el factor predisponente en la mitad de los pacientes y explica el 15% de las muertes en los pacientes con hipertensión crónica. La hipertensión condiciona un debilitamiento de los vasos

por arterioesclerosis hialina, necrosis focal de los vasos y formación de microaneurismas (*aneurismas de Charcot-Bouchard*). Las lesiones afectan al putamen (50-60% de los casos), al tálamo, a la protuberancia y, con menos frecuencia, a los hemisferios cerebelosos.

- La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es la segunda causa más frecuente; los péptidos amiloidógenos, idénticos a los observados en la enfermedad de Alzheimer (EA; v. más adelante), se depositan en las paredes vasculares y las debilitan. Los depósitos de amiloide «rígidos» afectan de forma característica a los vasos leptomenígeos y de la corteza cerebral.
- La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una forma infrecuente de ictus secundaria a mutaciones del receptor Notch3, que causa el plegamiento anómalo del dominio extracelular. Los vasos afectados muestran un engrosamiento concéntrico de la media y la adventicia con depósitos granulares basófilos y pérdida de músculo liso.

Hemorragia subaracnoidea y aneurismas saculares rotos (p. 1269)

La causa más frecuente de hemorragias subaracnoideas con repercusión clínica es la rotura de un *aneurisma en fresa (sacular)*; las hemorragias subaracnoideas se pueden producir también por hematomas traumáticos, malformaciones vasculares, hemorragia intracerebral hipertensiva, tumores o trastornos hematológicos.

Patogenia (p. 1270)

Los aneurismas saculares afectan al 2% de la población y las lesiones son múltiples en el 20-30% de los pacientes; el 90% de los aneurismas saculares se localizan en la circulación anterior cerca de las ramificaciones arteriales (fig. 28-3). Aunque la mayor parte son esporádicos, los aneurismas se pueden asociar también a una enfermedad renal poliquística autosómica dominante (v. capítulo 20), a hipertensión, a coartación de aorta, a trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV, síndrome de Marfan), a neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y a displasia fibromuscular. Los aneurismas no existen en el momento del nacimiento, sino que se desarrollan a lo largo del tiempo por la debilidad de la media vascular.

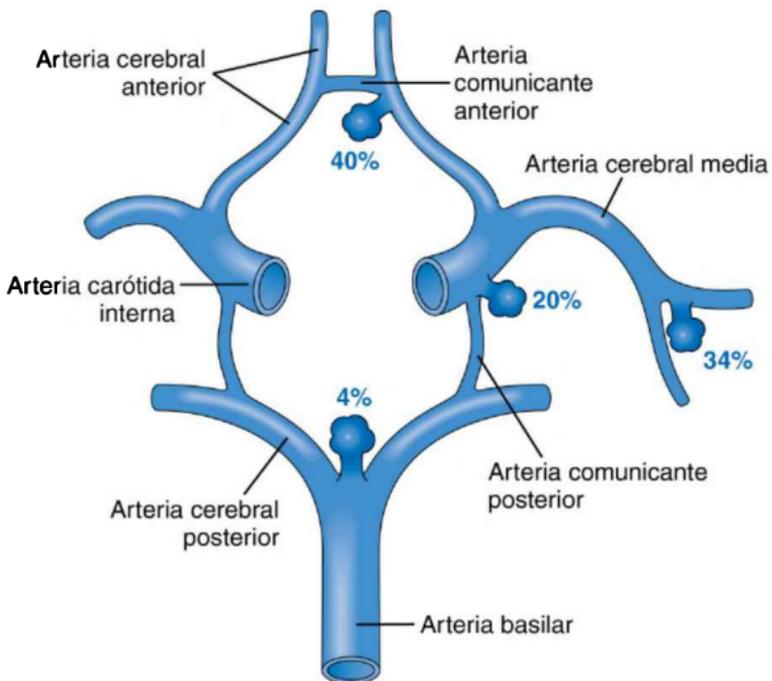


Figura 28-3 Localizaciones de los aneurismas saculares (en fresa) en el polígono de Willis.

Morfología (p. 1270)

Las lesiones varían entre unos milímetros y 2-3 cm de diámetro y tienen una pared de color rojo brillante translúcida. En el cuello del aneurisma, la pared muscular y la lámina elástica interna faltan por completo o están fragmentadas; la pared del saco está constituida exclusivamente por íntima hialinizada y engrosada.

Características clínicas (p. 1271)

El riesgo de rotura aumenta con el tamaño de la lesión; los aneurismas > 10 mm tienen un riesgo anual de hemorragia del 50%. La rotura es más común en la quinta década de la vida y es ligeramente más frecuente en mujeres. La rotura se suele producir cuando aumenta la presión intracraneal (p. ej., al hacer esfuerzos durante la defecación o con el orgasmo). Entre los síntomas se encuentran cefalea muy intensa y pérdida rápida de la conciencia. Entre el 25 y el 50% de los pacientes fallecen con la primera rotura; en los que sobreviven son frecuentes los resangrados y el pronóstico empeora en cada episodio. La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo puede provocar espasmo de las arterias y la reabsorción de la sangre es causa de fibrosis meníngea e hidrocefalia.

Malformaciones vasculares (p. 1271)

- Las *malformaciones arteriovenosas (MAV)* son ovillos de vasos tortuosos y malformados, que derivan la sangre arterial directamente hacia la circulación venosa; la arteria cerebral media es la zona afectada con más frecuencia. La relación hombre:mujer es de 2:1 y la mayor parte de los casos se manifiestan entre los 10 y los 30 años de edad con convulsiones, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea.
- Las *malformaciones cavernosas* son canales vasculares distendidos y distribuidos de forma laxa con paredes delgada de colágeno; se localizan sobre todo en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, y tienen un flujo bajo sin comunicación arteriovenosa.
- Las *telangiectasias capilares* son focos microscópicos de canales vasculares dilatados y de pared delgada, separados por un parénquima cerebral relativamente normal; son más frecuentes en la protuberancia.
- Los *angiomas venosos (varices)* son agregados de venas ectásicas. La *enfermedad de Foix-Alajouanine* es una malformación angiomatosa venosa que se localiza de forma típica en la región lumbosacra y se asocia a una isquemia lentamente progresiva con síntomas neurológicos.

Infecciones (p. 1271)

Las infecciones del SNC pueden producirse de forma directa por la acción del microbio, mediante la elaboración de toxinas microbianas o por los efectos de la respuesta inmunitaria del anfitrión (tabla 28-1). Los microbios pueden llegar al SNC mediante:

- *Diseminación hematógena*: la más frecuente, suele ser arterial.
- *Implantación directa*: suele ser traumática.
- *Extensión local*: a partir de una infección originada en un seno paranasal.
- *Transporte axónico*: a lo largo de los nervios periféricos (p. ej., rabia o herpes zóster).

Meningitis aguda (p. 1272)

La inflamación de las meninges (meningitis) o de las meninges y el parénquima cerebral (meningoencefalitis) se suele deber a una infección. Sin embargo, pueden producirse reacciones parecidas por irritantes no bacterianos en el espacio subaracnoideo (*meningitis química*).

Meningitis piógena aguda (meningitis bacteriana) (p. 1272)

Los patógenos son distintos según la edad:

- Neonatos: *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B.
- Lactantes y niños: *Streptococcus pneumoniae* (*Haemophilus influenzae*, reducido con la vacunación).

TABLA 28-1 Infecciones frecuentes en el sistema nervioso central

Tipo de infección	Síndrome clínico	Gérmenes causantes habituales
Infecciones bacterianas		
Meningitis	Meningitis piógena aguda	<i>E. coli</i> o estreptococos del grupo B (lactantes) <i>N. meningitidis</i> (adultos jóvenes) <i>S. pneumoniae</i> o <i>L. monocytogenes</i> (adultos mayores)
Infecciones localizadas	Meningitis crónica	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Absceso	Estreptococos y estafilococos
	Empiema	Polimicrobiana (estafilococos, anaerobios gramnegativos)
Infecciones víricas		
Meningitis	Meningitis aséptica aguda	Enterovirus Sarampión (PES) Especies de gripe Virus de la coriomeningitis linfocítica
Encefalitis	Síndromes encefalíticos	VHS-1, VHS-2 CMV VIH Virus del polio JC (LMP)
	Encefalitis transmitida por artrópodos	Virus del Nilo occidental Virus de la encefalitis equina oriental Virus de la encefalitis equina occidental Virus de la encefalitis de San Luis Virus de la encefalitis La Crosse Virus de la encefalitis equina venezolana Virus de la encefalitis japonesa Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas
Síndromes del tronco del encéfalo y la médula espinal	Romboencefalitis	Rabia
	Poliomielitis medular	Polio Virus del Nilo occidental
Rickettsias, espiroquetas y hongos		
Síndromes meningíticos	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>
	Neurosifilis	<i>Treponema pallidum</i>
	Enfermedad de Lyme (neuroborreliosis)	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	Meningitis fúngica	<i>C. neoformans</i> <i>C. albicans</i>
Protozoos y metazoos		
Síndromes meningíticos	Paludismo cerebral	<i>P. falciparum</i>
	Encefalitis amebiana	Especies de <i>Naegleria</i>
Infecciones localizadas	Toxoplasmosis	<i>T. gondii</i>
	Cisticercosis	<i>Taenia solium</i>

- Adolescentes y adultos jóvenes: *Neisseria meningitidis*.
- Ancianos: *S. pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*.

Los individuos afectados debutan con fiebre, cefalea, fotofobia, irritabilidad, obnubilación y rigidez de nuca. El LCR aparece purulento con neutrófilos y gérmenes, aumento de las proteínas y reducción de la glucosa.

Morfología (p. 1273)

- **Macroscópica:** los vasos meníngeos están ingurgitados y existe exudado purulento.
- **Microscópica:** los neutrófilos ocupan el espacio subaracnoideo; en los casos fulminantes la inflamación puede extenderse de forma focal al SNC subyacente (cerebritis). La flebitis puede ocasionar trombosis venosa e infarto hemorrágico. En ocasiones, la resolución provoca fibrosis leptomeníngea e hidrocefalia.

Meningitis aséptica aguda (vímica) (p. 1273)

La meningitis aséptica aguda (vímica) se caracteriza por irritación meníngea, pleocitosis linfocítica del LCR, moderado incremento de las proteínas y glucosa normal; la evolución suele ser menos fulminante que la de la meningitis piogénica y es autolimitada. El espectro de patógenos depende de la estación y la zona geográfica y es difícil identificar el agente patógeno causal. Cuando se consigue, en un 80% de los casos será un enterovirus.

Infecciones supurativas agudas focales (p. 1273)**Absceso cerebral** (p. 1273)

El absceso cerebral es una lesión destructiva originada en pacientes con una endocarditis bacteriana, cardiopatía congénita (con comunicación derecha-izquierda), sepsis pulmonar crónica o inmunodepresión. Los principales responsables son estreptococos y estafilococos. Los pacientes consultan por deficiencias neurológicas focales progresivas y signos de hipertensión intracranial. Si el espacio subdural se infecta, puede desarrollarse una tromboflebitis, que culmina en una oclusión venosa y en un infarto cerebral.

Morfología (p. 1273)

Se reconoce una región central de necrosis por licuefacción y una cápsula fibrosa rodeada de gliosis reactiva e intenso edema vasógeno.

Empiema subdural (p. 1274)

El empiema subdural ocurre cuando las infecciones bacterianas o fúngicas originadas en el cráneo o los senos aéreos se extienden al espacio subdural. Las colecciones grandes pueden producir un efecto de masa o una tromboflebitis de las venas comunicantes. La mayor parte de los pacientes tienen fiebre y presentan cefalea y rigidez de nuca con un perfil del LCR parecido al de un absceso cerebral.

Abscesos extradurales (p. 1274)

Los abscesos extradurales se suelen asociar a osteomielitis, que se origina en presencia de sinusitis o tras una cirugía. En el espacio epidural vertebral puede producir compresión medular.

Meningoencefalitis bacteriana crónica (p. 1274)**Tuberculosis** (p. 1274)

La meningitis tuberculosa provoca cefalea, malestar, confusión mental y vómitos. Se reconoce una moderada pleocitosis de células mononucleares en el LCR (en ocasiones acompañada de neutrófilos), aumento de las proteínas y una glucosa normal o moderadamente reducida. La meningitis tuberculosa puede provocar fibrosis aracnoidea, hidrocefalia y endoarteritis obliterante. Los tuberculomas debutan como lesiones ocupantes de espacio. También se pueden producir infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque típicamente determinan escasa respuesta granulomatosa.

Morfología (p. 1274)

El patrón de enfermedad más frecuente es una meningoencefalitis difusa. En el espacio subaracnoideo se encuentra un exudado gelatinoso o fibrinoso

constituido por células inflamatorias crónicas y, en menos casos, granulomas bien formados sobre todo en la base del encéfalo con obliteración de las cisternas y atrapamiento de los nervios craneales. Las arterias que atraviesan el espacio subaracnoideo pueden mostrar una *endoarteritis obliterante*.

Neurosífilis (p. 1274)

La neurosífilis es una manifestación de la fase terciaria de la enfermedad; se describe en el 10% de los pacientes con una infección no tratada. Los sujetos infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de sufrir una neurosífilis, dadas las alteraciones en la inmunidad celular; la gravedad y la evolución temporal de la enfermedad también se aceleran.

- La *neurosífilis meningovascular* es una meningitis crónica asociada en ocasiones a una endoarteritis obliterante.
- La *neurosífilis parética* se debe a la invasión cerebral por espiroquetas, con pérdida de neuronas y proliferación de la microglía. Los pacientes sufren una pérdida insidiosa de la capacidad física y mental con alteraciones del estado de ánimo (incluidos delirios de grandeza), que culminan en una demencia grave.
- La *tabes dorsal* se debe a las lesiones causadas por las espiroquetas en las neuronas sensitivas de la raíz dorsal, lo que se traduce en alteraciones de la percepción de la posición articular, ataxia locomotora, pérdida de la sensibilidad dolorosa con lesiones secundarias a nivel articular y cutáneo (articulaciones de Charcot) y ausencia de los reflejos tendinosos profundos.

Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme) (p. 1275)

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme son muy variables, pero pueden incluir meningitis aséptica, parálisis de nervios faciales (y otras polineuropatías) y encefalopatía. Microscópicamente, se reconoce proliferación de la microglía y gérmenes aislados.

Meningoencefalitis vírica (p. 1275)

Las infecciones parenquimatosas de origen vírico del SNC (*encefalitis*) se asocian de forma casi constante a inflamación meníngea y en ocasiones medular (*encefalomielitis*). Los virus pueden mostrar un tropismo celular específico o tener predilección por determinadas regiones encefálicas. La latencia es un rasgo común de distintas infecciones víricas del SNC; las infecciones sistémicas ajenas al SNC por virus también pueden ser causa de una lesión neurológica de mecanismo inmunitario. Las infecciones víricas intrauterinas (p. ej., rubéola) pueden producir malformaciones congénitas y se pueden encontrar síndromes degenerativos progresivos años después de una enfermedad vírica (p. ej., parkinsonismo postencefalítico después de la pandemia de virus de la gripe de 1918).

Encefalitis vírica transmitida por artrópodos (p. 1275)

La encefalitis transmitida por artrópodos es la causa de la mayoría de las encefalitis víricas epidémicas (p. ej., encefalitis equina oriental y occidental, encefalitis venezolana o encefalitis por los virus de San Luis, La Crosse y Nilo occidental). Todos tienen un anfitrión animal y mosquitos o garrapatas vectores. Las manifestaciones clínicas típicas son convulsiones, confusión, delirio y estupor o coma.

Virus del herpes simple de tipo 1 (p. 1275)

El virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) es más frecuente en niños y adultos jóvenes; solo el 10% refieren antecedentes de infección herpética. Los afectados desarrollan en los casos clásicos alteraciones del afecto, estado de ánimo, memoria y conducta; algunos casos tienen una evolución más prolongada con debilidad, obnubilación, ataxia y convulsiones.

Morfología (p. 1276)

Los casos graves muestran una encefalitis necrosante hemorrágica de los lóbulos temporales inferomediales y las circunvoluciones orbitarias de

los lóbulos frontales. Se encuentran infiltrados perivasculares con cuerpos de inclusión Cowdry de tipo A en las neuronas y la glía.

Virus del herpes simple de tipo 2 (p. 1276)

El virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) provoca una encefalitis generalizada grave en el 50% de los neonatos nacidos por vía vaginal de mujeres con una infección primaria por el VHS-2. Puede ocasionar meningitis en adultos y una encefalitis hemorrágica necrosante grave en los individuos infectados por el VIH.

Virus de la varicela-zóster (herpes zóster) (p. 1276)

Las infecciones latentes por varicela en los ganglios de la raíz dorsal se pueden reactivar, ocasionando erupciones cutáneas vesiculosas dolorosas de distribución dermatómica (*zóster*). Suelen ser cuadros autolimitados, pero los pacientes pueden desarrollar un síndrome de neuralgia postherpética dolorosa persistente. El herpes zóster también puede ocasionar una arteritis granulomatosa o una encefalitis necrosante en pacientes inmunodeprimidos.

Citomegalovirus (p. 1277)

La infección intrauterina provoca necrosis periventricular, microcefalia y calcificaciones periventriculares. En pacientes con sida, el citomegalovirus (CMV) es un patógeno vírico oportunista frecuente; provoca una encefalitis subaguda con nódulos microgliales o una encefalitis necrosante hemorrágica periventricular y una plexitis coroidea. Es fácil identificar las clásicas inclusiones del CMV.

Poliomielitis (p. 1277)

La poliomiелitis debuta con irritación meníngea y un cuadro de meningitis aséptica en el LCR; la afectación de las motoneuronas inferiores puede ocasionar una parálisis flácida con hiporreflexia y atrofia muscular secundaria. Los pacientes pueden desarrollar también miocarditis y fallecer por parálisis de los músculos respiratorios. La inflamación se limita en general al asta anterior, aunque puede extenderse a la posterior. El *síndrome pospolio* se desarrolla de 25 a 35 años después de la enfermedad inicial y se caracteriza por debilidad progresiva asociada a dolor y reducción de la masa muscular.

Rabia (p. 1277)

La rabia es una encefalitis grave transmitida por la mordedura de un animal rabioso o la exposición a determinadas especies de murciélago, incluso sin mordedura. En 1-3 meses el virus asciende desde la herida al SNC siguiendo los nervios periféricos. Provoca una extraordinaria excitabilidad del SNC, hidrofobia y parálisis flácida; se produce la muerte por insuficiencia del centro respiratorio. Existe una necrosis generalizada de las neuronas con inflamación, que afecta sobre todo a los ganglios basales, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo. Se identifican los *cuerpos de Negri* patognomónicos (inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas) en las células piramidales del hipocampo y las células de Purkinje, en general sin inflamación asociada.

Virus de la inmunodeficiencia humana (p. 1278)

El 10% de los pacientes desarrollan una *meningitis aséptica* a las 1-2 semanas de la infección primaria por el VIH; durante la fase crónica de la infección es frecuente encontrar una *encefalitis por el VIH* en individuos sintomáticos. Es importante recordar que solo la microglía expresa los receptores de quimiocinas y CD4 adecuados para una infección eficiente por el VIH. Sin tratamiento antirretrovírico, el 80-90% de los pacientes con sida acaban por desarrollar lesiones del SNC, que pueden ser debidas a efectos patogénicos directos del virus, infecciones oportunistas y/o linfomas del SNC; el tratamiento intensivo con múltiples fármacos ha reducido de forma importante su incidencia.

- Tras el tratamiento eficaz del sida se puede producir un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)*; en el SNC el SIRI provoca una exacerbación paradójica de los síntomas en relación con infecciones oportunistas, con intensa afluencia de linfocitos CD8+.

- La *demenia asociada al VIH* guarda relación con la extensión de la microglía activada del SNC; entre las causas destacan las citocinas y otros mediadores inflamatorios.

Morfología (p. 1278)

La encefalitis por el VIH se asocia a una reacción inflamatoria crónica con nódulos microgliales ampliamente distribuidos (y células gigantes multinucleadas) asociados en ocasiones a necrosis y gliosis. La sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco del encéfalo son las zonas más afectadas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (p. 1278)

La LMP se debe a la infección de los oligodendrocitos por el poliovirus JC, típicamente en pacientes inmunodeprimidos. La mayoría de los adultos tienen evidencias serológicas de exposición previa a JC; por tanto, es posible que la LMP represente la reactivación del virus. Los pacientes desarrollan manifestaciones neurológicas progresivas causadas por una destrucción focal de la mielina.

Morfología (p. 1278)

Las lesiones son placas desmielinizadas, núcleos de oligodendrocitos muy aumentados de tamaño con inclusiones víricas y astrocitos con núcleos atípicos, también con tamaño muy aumentado.

Panencefalitis esclerosante subaguda (p. 1279)

La panencefalitis esclerosante subaguda (PES) es un síndrome progresivo de deterioro cognitivo, espasticidad de los miembros y convulsiones. Aparece meses a años tras una infección por sarampión en edades precoces y representa una infección persistente, pero no productiva, del SNC por un virus del sarampión alterado. La gliosis y degeneración generalizada de la mielina se asocian a inclusiones nucleares víricas en los oligodendrocitos y las neuronas; se reconocen también inflamación variable y ovillos neurofibrilares.

Meningoencefalitis micótica (p. 1279)

Las infecciones micóticas del SNC afectan de forma característica a pacientes inmunodeprimidos, en general en una situación de diseminación hematogena generalizada (p. ej., por *Candida albicans*, *Mucor*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans*). En áreas endémicas *Histoplasma*, *Coccidioides* y *Blastomyces* pueden afectar al SNC tras una infección primaria pulmonar o cutánea.

- La *meningitis* se debe con mayor frecuencia a *Cryptococcus*; puede provocar un cuadro fulminante mortal en 2 semanas o crónico e indolente, con meses o años de evolución.
- Las *vasculitis* son más frecuentes con *Mucor* y *Aspergillus*; se produce invasión vascular con trombosis e infarto hemorrágico asociado.
- La *afectación parenquimatosa* puede cursar con granulomas o abscesos y se suele asociar a *Candida* y *Cryptococcus*.

Otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso (p. 1279)

Los protozoos (paludismo, toxoplasmosis, amebiasis y tripanosomiasis), las rickettsias (tifus, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas) y los metazoos (cisticercosis y equinococosis) pueden infectar el SNC (v. capítulo 8); algunos son oportunistas, mientras que otros afectan a individuos inmunodeprimidos.

- *Toxoplasma gondii* es uno de los gérmenes que se encuentran con más frecuencia en el SNC de los pacientes infectados por el VIH. Aparecen síntomas clínicos en 1-2 semanas y son típicamente focales; los estudios radiológicos muestran múltiples lesiones con realce en anillo. En los abscesos se encuentran taquizoítos libres y bradizoítos enquistados. La infección materna primaria puede seguirse de una cerebritis fetal con lesiones necrosantes multifocales que se calcifican.

- *Naegleria* es una ameba que produce una encefalitis necrosante rápidamente mortal; *Acanthamoeba* se asocia a una meningoencefalitis granulomatosa crónica.
- El **paludismo cerebral** es una encefalitis rápidamente progresiva que representa la principal causa de muerte en las infecciones por *Plasmodium falciparum*. Se relaciona con una disfunción vascular. Se observa una reducción aguda del flujo vascular cerebral, con ataxia, convulsiones y coma; a largo plazo hasta un 20% de los niños afectados desarrollan deficiencias cognitivas.

Enfermedades por priones (p. 1281)

Los priones son formas anormales de la *proteína priónica* celular (PrP); producen un trastorno neurodegenerativo con demencia rápidamente progresiva que se caracteriza por *cambios espongiiformes*, con vacuolas intracelulares neuronales y gliales. Las enfermedades por priones son transmisibles y pueden ser infecciosas, esporádicas o familiares; entre los trastornos se encuentran la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el insomnio familiar fatal (IFF) y el kuru en las personas, el *scrapie* en ovejas y cabras, la encefalopatía transmisible por hurones, la enfermedad de atrofia crónica en alces y ciervos, y la encefalopatía espongiiforme bovina (*enfermedad de las vacas locas*).

Patogenia y genética molecular (p. 1281)

La PrP es una proteína neuronal normal de 30 kDa; la enfermedad sucede cuando la PrP experimenta un cambio de forma desde su isoforma nativa en hélice α (PrP^c) a otra forma con un plegamiento anómalo (resistente a la proteasa) en hoja β -plegada, llamada PrP^{sc} (por *scrapie*). El cambio de forma PrP^{sc} se produce de forma espontánea con una frecuencia muy baja (enfermedad esporádica); aparece con más facilidad en presencia de algunas mutaciones (enfermedad familiar). La naturaleza infecciosa/transmisible de PrP^{sc} deriva de su capacidad para inducir el cambio de forma de PrP^c, corrompiendo así la integridad de la PrP celular normal. El gen *PRNP* que codifica la PrP está muy conservado en las distintas especies, lo que explica la capacidad de las PrP de otros orígenes para producir enfermedad humana. Los polimorfismos del codón 129 (que codifica metionina o valina) también condicionan la susceptibilidad a la enfermedad o el período de incubación; la heterocigosidad del codón 129 es protectora.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (p. 1282)

La ECJ es esporádica en el 90% de los casos con una incidencia a escala mundial de un caso por cada millón de personas y su frecuencia es máxima en la séptima década de la vida; los casos pueden ser también familiares o yatrógenos (por trasplantes corneales o implantación de electrodos). Los pacientes consultan por cambios sutiles de memoria o conducta, que se siguen de una demencia rápidamente progresiva asociada a menudo a contracciones espásticas involuntarias de los músculos. La enfermedad siempre resulta mortal con una duración media de solo 7 meses desde que se inician los síntomas.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (p. 1282)

La ECJ variante (ECJv) se convirtió en noticia médica en el Reino Unido en 1995; se produce en adultos jóvenes y tiene manifestaciones precoces de tipo conductual y una progresión neurológica más lenta que la ECJ clásica. No existen mutaciones de *PRNP* y la ECJv se ha relacionado con la encefalopatía espongiiforme bovina. Se encuentran placas extensas a nivel cortical con un halo circundante de cambio espongiiforme.

Morfología (p. 1282)

Los cambios espongiiformes de la corteza cerebral y de las estructuras profundas de la sustancia gris (como caudado y putamen) son característicos. En los casos evolucionados se produce una grave pérdida de neuronas con gliosis

reactiva y, en ocasiones, expansión de las zonas vacuoladas hasta formar espacios parecidos a quistes (*estado esponjoso*). No se reconoce inflamación. Las *placas de kuru* son agregados extracelulares de proteínas PrP^{sc} anormales agregadas; son positivas con ácido peryódico de Schiff (PAS) y rojo Congo.

Insomnio familiar letal (p. 1282)

El insomnio familiar letal (IFL) recibe este nombre, en parte, por las alteraciones del sueño que caracterizan sus estadios iniciales; se debe a mutaciones de *PRNP* en las que se sustituye el aspartato por asparagina en el residuo 178 de PrP^c. Cuando existen mutaciones en los alelos con metionina en la posición 129, se produce el IFL; cuando existe una valina en la posición 129, aparece la ECJ.

Morfología (p. 1283)

A diferencia de otras enfermedades priónicas, en el IFL no se encuentran cambios espongiiformes; sin embargo, aparece una pérdida neuronal con gliosis reactiva de los núcleos olivares inferiores y los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo.

Enfermedades desmielinizantes (p. 1283)

Estos trastornos hereditarios o adquiridos se caracterizan por lesiones en la mielina con relativa conservación de los axones; se producen deficiencias neurológicas secundarias a la pérdida de la transmisión de impulsos eléctricos.

Esclerosis múltiple (p. 1283)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante autoinmunitaria caracterizada por *episodios definidos de déficit neurológico separados en el tiempo, que se explican por lesiones en la sustancia blanca que están separadas en el espacio*. Las mujeres se afectan el doble que los hombres; la edad más frecuente de aparición oscila entre la infancia y los 50 años. La evolución natural es variable, pero se caracteriza por recaídas y remisiones con deficiencias de aparición aguda (días a semanas) y una remisión gradual lenta y parcial. La frecuencia de recaídas suele reducirse con el tiempo, aunque la mayor parte de los pacientes presentan un deterioro neurológico progresivo.

Patogenia (p. 1284)

La EM se explica por respuestas inmunitarias de tipo celular frente a la mielina. Están implicados factores genéticos y ambientales, aunque se desconoce el estímulo que incita la lesión (p. ej., infección por el virus de Epstein-Barr [VEB]); la susceptibilidad a sufrir la EN se relaciona con el *locus* DR2 del complejo principal de histocompatibilidad y con polimorfismos en los genes de los receptores para interleucina (IL) 2 y 7. Según modelos animales, es probable que la enfermedad se inicie por linfocitos T_H1 y T_H17 CD4+ que responden frente a los componentes de la mielina. La secreción de interferón γ por los linfocitos T_H1 activa a los macrófagos y los linfocitos T_H17 ayudan a reclutar más leucocitos; el infiltrado inflamatorio que aparece así condiciona la destrucción de la mielina. El LCR de los pacientes afectados muestra una respuesta oligoclonal de inmunoglobulinas, lo que sugiere la participación de la inmunidad por linfocitos B.

Morfología (p. 1284)

- **Macroscópica:** las lesiones (*placas*) son áreas netamente definidas de coloración grisácea de la sustancia blanca, que se localizan principalmente alrededor de los ventrículos, aunque podrían localizarse en cualquier zona del SNC.
- **Microscópica:** en las *placas activas* se reconoce degradación de la mielina, macrófagos cargados de lípidos y relativa conservación de los axones. En los márgenes de las placas y alrededor de las vénulas son relevantes los linfocitos y las células mononucleares. Las *placas inactivas* no presentan infiltrado inflamatorio y muestran gliosis; la mayor parte de los axones persisten en el seno de la lesión, pero no están mielinizados.

Características clínicas (p. 1285)

Aunque las manifestaciones neurológicas pueden ser variopintas (en función de la localización de la desmielinización), existen algunas características más frecuentes:

- Las alteraciones unilaterales de la vista por neuritis óptica son una manifestación inicial frecuente, aunque solo del 10 al 50% de los pacientes con afectación del nervio óptico acaban desarrollando EM florida.
- La afectación del tronco del encéfalo provoca signos de los nervios craneales, ataxia, nistagmo y oftalmoplejía internuclear.
- Las lesiones medulares pueden producir alteraciones motoras y sensitivas en los miembros y en el tronco, espasticidad y disfunción vesical.

Neuromielitis óptica (p. 1285)

Este trastorno se caracteriza por una neuritis óptica bilateral casi sincrónica con lesiones desmielinizantes en la médula espinal. Las lesiones de la sustancia blanca muestran necrosis e inflamación aguda, además de depósito de inmunoglobulinas y complemento a nivel vascular; en muchos pacientes se encuentran anticuerpos frente a las acuaporinas, importantes para mantener los podocitos de los astrocitos y conservar así la integridad de la barrera hematoencefálica.

Encefalomiелitis diseminada aguda y encefalomiелitis necrosante hemorrágica aguda (p. 1286)

- La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) es una enfermedad desmielinizante difusa que se produce tras una infección vírica (o con menos frecuencia una vacunación con virus); los pacientes presentan cefalea, obnubilación y coma, pero sin deficiencias focales. La evolución clínica es rápida y hasta el 20% fallecen. Todas las lesiones son similares, lo que es compatible con una agresión inicial única, y muestran desmielinización perivenular con conservación de los axones; los infiltrados de neutrófilos iniciales se sustituyen por inflamación mononuclear y macrófagos cargados de lípidos.
- La encefalomiелitis necrosante hemorrágica aguda (ENHA) es un síndrome desmielinizante más fulminante y con frecuencia mortal, que afecta a niños y adultos jóvenes tras una infección respiratoria alta. Las lesiones se parecen a las descritas en la EMDA, aunque son más graves y confluentes y se produce destrucción de los vasos pequeños y necrosis diseminada del SNC.

Mielinólisis pontina central (p. 1286)

Este trastorno se caracteriza por lesiones de la mielina (conservando los axones) sin inflamación en la base de la protuberancia y en algunas regiones del techo de la misma, y con frecuencia se produce una tetraplejía de evolución rápida. Se produce en relación principalmente a una corrección rápida de una hiponatremia (causando lesiones en los oligodendrocitos), aunque se puede encontrar con otras alteraciones electrolíticas.

Enfermedades neurodegenerativas (p. 1286)

Se trata de enfermedades de la sustancia gris caracterizadas por la pérdida progresiva de regiones neuronales específicas con cambios secundarios en la sustancia blanca. *Un aspecto común es la presencia de agregados de proteínas (reconocibles como inclusiones intracelulares) resistentes a la degradación proteolítica*; estos generan una respuesta de estrés neuronal y pueden ser directamente neurotóxicos. En algunos casos, estos agregados de proteínas se pueden diseminar igual que los priones. Las enfermedades degenerativas del SNC se agrupan en función de la localización anatómica de la pérdida neuronal (y/o las manifestaciones clínicas relacionadas) y también según la naturaleza de las inclusiones o estructuras anormales asociadas (tabla 28-2).

TABLA 28-2 Características de las principales enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Patrón clínico	Inclusiones	Causas genéticas
EA	Demencia	A β (placas) Tau (ovillos)	APP, PS1, PS2
DLFT	Cambios de conducta, trastornos del lenguaje	Tau TDP-43 FUS	Tau TDP-43, progranulina, C9orf72 FUS
EP	Trastorno del movimiento hipocinético	α -sinucleína Tau	α -sinucleína LRRK2
PSP	Parkinsonismo con alteraciones de los movimientos oculares	Tau	Tau
DCB	Parkinsonismo con trastornos asimétricos del movimiento	Tau	Tau
AMS	Parkinsonismo, ataxia cerebelosa, insuficiencia autónoma	α -sinucleína	α -sinucleína
EH	Trastorno del movimiento hiperkinético	Huntingtina (poliglutamina)	Htt
AEC (AEC1, 2, 3, 6, 7 y 17, y ADRPL)	Ataxia cerebelosa	Diversas proteínas (que contienen poliglutaminas)	Múltiples <i>loci</i>
ELA	Debilidad con signos de neurona motora superior e inferior	SOD1 TDP-43 FUS	SOD1 TDP-43, C9orf72 FUS
Atrofia muscular espinal bulbar (AMEB)	Debilidad de neurona motora inferior, disminución de los andrógenos	Receptor de andrógenos (que contiene poliglutaminas)	Receptor de andrógenos

Enfermedad de Alzheimer (p. 1287)

La EA es la demencia más frecuente en ancianos y alcanza una prevalencia > 40% en la cohorte de 85 a 89 años. Suele comenzar en pacientes mayores de 50 años con una alteración progresiva e insidiosa de las funciones intelectivas superiores durante los siguientes 5 a 10 años. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque al menos el 5-10% de ellos son familiares. Las enfermedades intercurrentes (con frecuencia la neumonía) son la causa de muerte de la mayoría de los pacientes con EA.

Genética molecular y patogenia (p. 1288)

Las acumulaciones de A β y tau son la principal alteración bioquímica en la EA; las características histológicas fundamentales son las *placas* y los *ovillos*. Las placas son depósitos de péptidos A β agregados en el

neurópilo, mientras que los ovillos son agregados de la proteína de unión a los microtúbulos *tau*; estos últimos se localizan intracelularmente y después persisten a nivel extracelular tras la muerte de la neurona. La formación de A β es el acontecimiento crítico que inicia la EA, pero tanto las placas como los ovillos contribuyen a la disfunción neuronal.

- **Papel de A β .** A β se genera por el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP), una proteína transmembrana normal (fig. 28-4). A β es muy tendente a la agregación, primero en pequeños oligómeros (que pueden ser la forma tóxica responsable de la disfunción neuronal) y al final confluyen en agregados más grandes y fibrillas. La evolución depende de la rotura inicial en el dominio extracelular de APP:
- Vía no amiloidógena: rotura por la α -secretasa en la superficie celular.
- Vía amiloidógena: la APP de superficie entra en la célula por endocitosis y sufre rotura por la β -secretasa.

Tras la rotura inicial de la APP, se produce la rotura del complejo γ -secretasa (que incluye las proteínas presenilinas) en la membrana. Cuando la rotura inicial fue realizada por una α -secretasa, se genera un fragmento soluble, mientras que cuando el corte inicial dependió de la β -secretasa, se generará A β .

El gen que codifica la APP se encuentra en el cromosoma 21; los efectos de dosis del gen (p. ej., trisomía 21 en el síndrome de Down o las duplicaciones localizadas en algunas variantes familiares de EA) condicionan una EA de aparición precoz. Las mutaciones puntuales de APP que modifican la rotura proteolítica o la tendencia a la agregación son otras causas de EA familiar. La mayor parte de los casos de EA familiar de inicio precoz se asocian a mutaciones con ganancia de función de la presenilina, que incrementan la cantidad de A β amiloidógena.

- **Papel de tau:** la formación de ovillos en la EA se asocia a una hiperfosforilación de tau con incapacidad para ligarse a los microtúbulos y estabilizarlos; los agregados de tau hiperfosforilada también inducen una respuesta de estrés.
- **Otros factores de riesgo genéticos:** los alelos de la apolipoproteína E (ApoE) (ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4) influyen sobre el riesgo de EA; ϵ 4 aumenta dicho riesgo y reduce la edad de aparición de la enfermedad porque facilita la formación y depósito de A β .

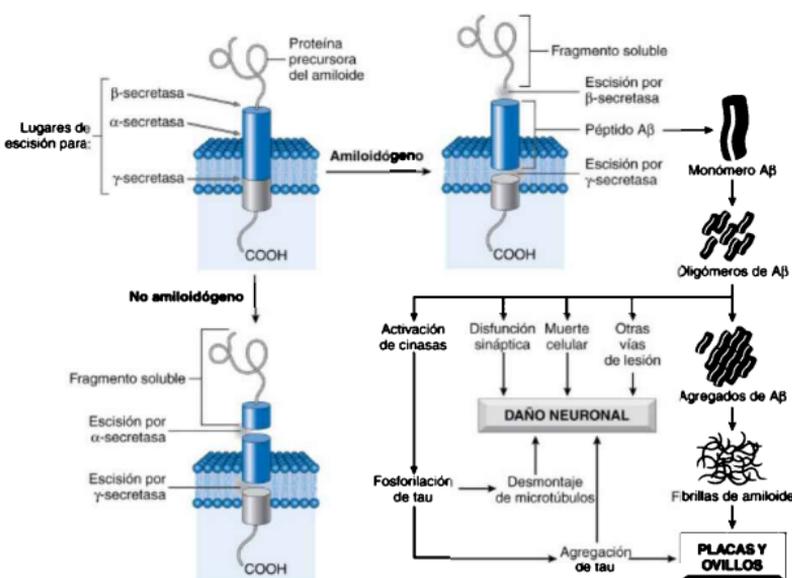


Figura 28-4 Agregación de proteínas en la EA. La escisión de la APP mediante α -secretasa y β -secretasa produce un péptido soluble inocuo, mientras que la escisión de la APP mediante la enzima convertora del β -amiloide (BACE) y la γ -secretasa libera péptidos A β , que forman agregados patógenos y contribuyen a las placas y los ovillos característicos de la EA.

- **Papel de la inflamación:** A β induce una respuesta inflamatoria de la microglía y los astrocitos que puede contribuir a la eliminación de los agregados, pero también puede estimular la secreción de mediadores potencialmente dañinos.
- **Base de la alteración cognitiva:** una gran carga de placas y ovillos se asocia a una disfunción cognitiva grave. El grado de demencia se correlaciona también con la pérdida de colina acetil-transferasa, la inmunorreactividad para la sinaptofisina y la carga de amiloide.
- **Biomarcadores:** el depósito de A β puede visualizarse con compuestos que se unen al amiloide marcados con ^{18}F y la degeneración neuronal se correlaciona con el aumento de tau fosforilada y la reducción de A β en el LCR.

Morfología (p. 1290)

- **Macroscópica:** se produce atrofia cortical con circunvoluciones estrechas y surcos ensanchados sobre todo en los lóbulos frontal, temporal y parietal; se produce también una hidrocefalia *ex vacuo*. Las estructuras del lóbulo temporal medial (p. ej., hipocampo, corteza entorrínica y amígdala) se afectan de forma precoz y sufren una atrofia grave en estadios avanzados.
- **Microscópica:** no se encuentran alteraciones patognomónicas en la EA; las *placas neuríticas* y los *ovillos neurofibrilares* son característicos, pero dado que estas (y otras) alteraciones histológicas se pueden encontrar en pacientes sin demencia, el diagnóstico formal de la EA se basa en los rasgos clínicos y patológicos.
- Las *placas neuríticas* son colecciones esféricas de prolongaciones neuríticas dilatadas y tortuosas (neuritas distróficas) alrededor de un núcleo central de amiloide; en la periferia se encuentra microglía y astrocitos reactivos. El núcleo de amiloide contiene A β , que se puede depositar también en ausencia de una reacción neurítica (*placas difusas*).
- Los *ovillos neurofibrilares* son haces de filamentos helicoidales pares en el citoplasma de las neuronas, que contienen principalmente tau hiperfosforilada, además de ubiquitina y otras moléculas asociadas a los microtúbulos.
- La AAC acompaña de forma casi invariable a la EA; se debe al depósito en la pared vascular de A β .

Degeneración del lóbulo frontotemporal (p. 1292)

Se trata de un grupo de trastornos asociados a degeneración del lóbulo temporal y/o frontal. Las alteraciones de personalidad, conducta y habla (*afasia*) preceden típicamente a la pérdida de memoria; cuando progresa la enfermedad, aparece una demencia global y algunos pacientes tienen una pérdida motora extrapiramidal. Las degeneraciones lobulares frontotemporales (DLFT) pueden ser hereditarias o esporádicas y se asocian a inclusiones celulares de proteínas específicas; las dos más frecuentes son las inclusiones de tau y las de TDP-43.

Degeneración del lóbulo frontotemporal-tau (p. 1292)

La DLFT-tau se asocia a agregados de tau de tipo nativo o mutante, una fosfoproteína que normalmente interacciona con los microtúbulos; cuando está hiperfosforilada, muestra tendencia a agregarse. Algunas mutaciones de sentido erróneo afectan a la fosforilación de tau, mientras que otras alteran la separación. La lesión neuronal es una combinación de toxicidad de los agregados y también de depleción de tau por agregación. La atrofia lobular selectiva grave con inclusiones es la característica de la *enfermedad de Pick*.

Morfología (p. 1292)

- **Macroscópica:** se encuentra atrofia del lóbulo frontal y temporal de intensidad y en combinaciones variables.
- **Microscópica:** en las regiones atróficas se observa pérdida neuronal y gliosis, además de ovillos neurofibrilares que contienen tau. También

se puede encontrar degeneración de la sustancia negra. En algunas variantes se encuentran inclusiones en las células gliales.

En la enfermedad de Pick hay atrofia de los lóbulos frontal y temporal, con conservación de los dos tercios posteriores de la circunvolución temporal superior; pueden atrofiarse también el caudado y el putamen. En las lesiones se reconocen grandes neuronas balonzadas (células de Pick) e inclusiones argirófilas lisas constituidas por filamentos helicoidales pareados y rectos (cuerpos de Pick).

Degeneración del lóbulo frontotemporal-TDP (p. 1293)

Algunas DLFT tienen inclusiones que contienen TDP-43, una proteína que se une al ARN; existen tres mutaciones asociadas:

- Una expansión de una repetición de hexanucleótidos en el extremo 5' de C9orf72 (un gen que codifica una proteína de función desconocida) es la más frecuente. El espectro de esta enfermedad incluye la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- Las mutaciones del gen que codifica la proteína TDP-43 son menos frecuentes; se pueden encontrar también en algunos casos de ELA.
- Las mutaciones del gen que codifica la *progranulina*, una proteína de secreción glial y neuronal y que se escinde en múltiples péptidos pequeños que participan en la regulación de la inflamación del SNC; estas mutaciones no se asocian a la ELA.

Morfología (p. 1294)

El aspecto macroscópico es parecido al de otros tipos de DLFT, con pérdida neuronal y gliosis de intensidad variables. Se encuentra TDP-43 fosforilada y ubiquitinada en el cuerpo celular, las neuritas y las inclusiones nucleares.

Enfermedad de Parkinson (p. 1294)

El síndrome clínico de *parkinsonismo* incluye una disminución de la expresión facial (*cara de máscara*), postura inclinada, lentitud de los movimientos voluntarios, marcha festinante (pasos cada vez más cortos y acelerados), rigidez y temblor de «pildorero». Este tipo de trastorno motor se encuentra en varios procesos, que se caracterizan por una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra produce una deficiencia de dopamina en el estriado, que se correlaciona con la gravedad del síndrome motor.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la principal enfermedad neurodegenerativa dentro de este grupo y se diagnostica en pacientes con la tríada temblor, rigidez y bradicinesia, en ausencia de otra causa tóxica o de cualquier tipo; existe respuesta sintomática a la administración de L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). El tratamiento no detiene la progresión de la enfermedad y con el tiempo se vuelve menos eficaz. La estimulación profunda del encéfalo ha surgido como un tratamiento. Además del parkinsonismo, puede existir una disfunción cognitiva y autónoma.

Los pesticidas o 1-metil-4-prenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante en la síntesis ilegal de meperidina, pueden producir parkinsonismo por toxicidad sobre la sustancia negra; la cafeína y la nicotina pueden ser protectoras.

Genética molecular y patogenia (p. 1294)

Las formas autosómicas dominantes de la enfermedad incluyen mutaciones que provocan una sobreexpresión de la α -sinucleína (una proteína transportadora de lípidos asociada a las sinapsis) o una ganancia de función del gen *LRRK2* (que codifica una cinasa). Una forma recesiva juvenil de EP se debe a mutaciones con pérdida de función del gen *parkina* (que codifica una ubiquitina ligasa E3). Otras formas recesivas se asocian a mutaciones de DJ-1 (una proteína que regula las respuestas redox ante el estrés) y la PINK1 cinasa (que regula la función mitocondrial). La PINK1 y la parkina normalmente eliminan las mitocondrias disfuncionales

mediante mitofagia; es interesante recordar que las concentraciones del complejo mitocondrial I (parte de la cascada de fosforilación oxidativa) están reducidas en la EP esporádica.

Morfología (p. 1295)

La sustancia negra y el *locus ceruleus* están pálidos con pérdida de las neuronas pigmentadas catecolaminérgicas y gliosis; se identifican *cuerpos de Lewy* (inclusiones eosinófilas intracitoplásmicas que contienen α -sinucleína) en las neuronas residuales.

Demencia con cuerpos de Lewy (p. 1295)

Se produce demencia en el 10-15% de los pacientes con EP, a menudo con una evolución fluctuante y alucinaciones y signos frontales asociados. Algunos pacientes sufren una EA simultánea, pero la mayoría muestra como principal alteración histológica cuerpos de Lewy que contienen α -sinucleína.

Síndromes de parkinsonismo atípicos (p. 1296)

Diversos trastornos cursan con síntomas de parkinsonismo, además de otros signos y síntomas adicionales; en general muestran una respuesta mínima a la L-DOPA.

Parálisis supranuclear progresiva (p. 1296)

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una taupatía (asociada a agregados de tau) caracterizada por pérdida de la mirada vertical, rigidez del tronco, desequilibrio, pérdida de la expresión facial y demencia progresiva leve. El riesgo se relaciona con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se localizan cerca del *locus* del gen tau.

Morfología (p. 1296)

Se observa una pérdida generalizada de neuronas y ovillos neurofibrilares en el globo pálido, el núcleo subtalámico, la sustancia negra, los colículos, la sustancia gris periacueductal y el núcleo dentado del cerebelo. Puede encontrarse patología por tau también en las células gliales.

Degeneración corticobasal (p. 1296)

La degeneración corticobasal (DCB) es una taupatía de los ancianos caracterizada por rigidez extrapiramidal, trastornos motores asimétricos y disfunción de la corteza sensitiva. Este trastorno se asocia a los mismos SNP presentes en la PSP.

Morfología (p. 1296)

Se observa pérdida de neuronas en la corteza motora, premotora y parietal anterior, con gliosis y balonización neuronal. Se pierden neuronas pigmentadas en la sustancia negra y el *locus ceruleus* y hay inclusiones argirófilas. La inmunorreactividad para tau se detecta en los astrocitos («astrocitos en penacho») y los oligodendrocitos («cuerpos coloides»).

Atrofia multisistémica (p. 1296)

La AMS es un grupo de trastornos caracterizados por atrofia en regiones específicas del SNC y asociadas a inclusiones citoplásmicas tubulares gliales (principalmente en oligodendrocitos) constituidas por α -sinucleína y ubiquitina.

- En la *degeneración nigroestriada* predomina el parkinsonismo; se produce una llamativa atrofia de la sustancia negra y el estriado.
- La *atrofia olivopontocerebelosa* cursa con ataxia cerebelosa, alteraciones del movimiento ocular y somático, disartria y rigidez; la atrofia afecta a los pedúnculos cerebelosos, la base de la protuberancia y las olivas inferiores.
- El *síndrome de Shy-Drager* se caracteriza por disfunción autónoma con pérdida de las neuronas simpáticas en la columna intermediolateral de la médula espinal.

Patogenia (p. 1296)

Posiblemente las inclusiones gliales sean patogénicas, pero no se han identificado mutaciones de α -sinucleína en la AMS y el mecanismo de la lesión no está claro.

Enfermedad de Huntington (p. 1297)

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno del movimiento autosómico dominante, que se manifiesta clínicamente entre los 20 y los 50 años de edad. Los pacientes desarrollan *corea* (movimientos distónicos, hiperkinéticos, en sacudidas), que pueden evolucionar a un parkinsonismo; los síntomas motores suceden antes de la alteración cognitiva, y la enfermedad es progresiva y ocasiona la muerte en 15 años.

Genética molecular y patogenia (p. 1297)

La EH se asocia a la expansión de un trinucleótido CAG repetido, que codifica un tracto de poliglutamina en la *huntingtina*. El gen normal de la EH tiene entre 6 y 35 copias de esta secuencia repetida; un incremento por encima de estas cifras se asocia a la enfermedad. Dado que cuanto más larga es la extensión de estas repeticiones más pronto debuta la enfermedad y que las repeticiones se expanden durante la espermatogonia, la transmisión paterna se asocia a una expresión más temprana en la siguiente generación (*anticipación*). La expresión de poliglutamina parece inducir una ganancia de función tóxica en la *huntingtina*, con agregación de la proteína, secuestro de diversos reguladores de la transcripción y posible desregulación de las vías de transcripción implicadas en la biogénesis de las mitocondrias o la protección frente a las lesiones oxidativas.

Morfología (p. 1298)

Se encuentra una llamativa atrofia del núcleo caudado y el putamen con pérdida de las neuronas espinosas del estriado de tamaño mediano, que emplean el ácido γ -aminobutírico como neurotransmisor; la gliosis es prominente y se encuentran agregados intraneuronales de *huntingtina* en el estriado y la corteza cerebral. Las neuronas que contienen óxido nítrico sintasa y colinesterasa no se afectan.

Degeneraciones espinocerebelosas (p. 1298)

Se trata de una gran colección de trastornos heterogéneos distintos a nivel genético caracterizados por pérdida de neuronas en el encéfalo y en otras regiones específicas con degeneración secundaria de los tractos de la sustancia blanca.

Ataxias espinocerebelosas (p. 1298)

Las ataxias espinocerebelosas (AEC) son un grupo de más de 30 enfermedades autosómicas dominantes distintas que afectan al cerebelo, al tronco del encéfalo, a la médula espinal y a los nervios periféricos. Algunas variantes se deben a expansiones inestables de tripletes CAG, que codifican tractos de poliglutamina en distintas proteínas (análogo a EH), mientras que otras se deben a expansiones repetidas de regiones no codificantes o a mutaciones puntuales de las proteínas del citoesqueleto, los canales iónicos, las cinasas o los factores de crecimiento.

Ataxia de Friedreich (p. 1299)

La ataxia de Friedreich es una enfermedad autosómica recesiva; los pacientes consultan por ataxia de la marcha, torpeza en las manos, disartria, depresión de los reflejos tendinosos y pérdida de sensibilidad, que determinan que la mayoría tenga que emplear silla de ruedas en 5 años. La muerte se produce por las arritmias o infecciones pulmonares asociadas. La enfermedad se debe a la expansión de un triplete GAA intrónico en el gen que codifica la *frataxina*, una proteína de la membrana interna de la mitocondria implicada en la regulación del hierro; la reducción de *frataxina* se asocia a una disfunción generalizada de las mitocondrias.

Morfología (p. 1299)

Se produce pérdida axónica y gliosis en las columnas posteriores de la médula espinal y la parte distal de los tractos corticoespinal y espinocerebeloso. Se produce también degeneración neuronal de los núcleos de los nervios craneales VIII, X y XII, del núcleo dentado, de las células de Purkinje de la parte superior del vermis y de los ganglios de la raíz dorsal.

Ataxia-telangiectasia (p. 1299)

La ataxia-telangiectasia es autosómica recesiva; los pacientes debutan en la infancia con disfunción cerebelosa, lesiones telangiectásicas en la piel y la conjuntiva (y el SNC) e inmunodeficiencia (hay hipoplasia de los ganglios y el timo). El gen *ATM* implicado codifica una cinasa que se encarga de la reparación de las roturas en el ADN de doble cadena (v. capítulo 7); además de aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos, una reparación ineficaz del ADN hace que las neuronas muestren una mayor tendencia a la degeneración. La enfermedad progresa de forma inexorable y los pacientes fallecen en la segunda década de la vida.

Morfología (p. 1299)

Se pierden las células de Purkinje y granulares del cerebelo con degeneración de las columnas dorsales, los tractos espinocerebelosos y las células del asta anterior; los núcleos de las células de Schwann de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios periféricos están aumentados de tamaño entre dos y cinco veces.

Esclerosis lateral amiotrófica (p. 1300)

La ELA se caracteriza por la pérdida progresiva de las motoneuronas superiores e inferiores, con la consiguiente debilidad importante.

Genética molecular y patogenia (p. 1300)

Una minoría de los casos (5-10%) son familiares, sobre todo con una herencia autosómica dominante; el 25% de estos se deben a mutaciones adversas con ganancia de función del gen de la superóxido dismutasa de cobre y cinc (*SOD1*), que dan lugar a proteínas con plegamiento anómalo que condicionan una respuesta lesiva para las proteínas no plegadas. Otras mutaciones pueden causar de forma simultánea una ELA y una DLFT (p. ej., expansión de una repetición de hexanucleótidos en la región 5' no traducida de *C9orf72* [que condiciona la formación de depósitos neuronales de las proteínas derivadas]) y proteínas de unión al ARN mutadas, como TDP-43.

Morfología (p. 1300)

La degeneración de las motoneuronas superiores condiciona la pérdida de fibras mielinizadas en los tractos corticoespinales con gliosis reactiva; en ocasiones se produce una atrofia de la circunvolución precentral. Las demás neuronas pueden contener inclusiones citoplásmicas PAS positivas (*cuerpos de Bunina*). El músculo esquelético afectado muestra atrofia neurogénica.

Características clínicas (p. 1300)

La ELA es ligeramente más frecuente en hombres y suele debutar pasados los 40 años de edad. Debuta con torpeza, que pronto se sigue de debilidad muscular y fasciculaciones, que acaban afectando a los músculos respiratorios con brotes de neumonía repetidos. En algunos pacientes predominan las manifestaciones bulbares (afectación de los nervios craneales motores) y presentan complicaciones relacionadas con la deglución y la fonación. La ELA progresa de forma inexorable y los pacientes mueren por complicaciones respiratorias.

Otras enfermedades de las neuronas motoras (p. 1301)**Atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad de Kennedy)** (p. 1301)

La enfermedad de Kennedy es un trastorno ligado al cromosoma X; la pérdida de motoneuronas inferiores se asocia a insensibilidad a los andrógenos (ginecomastia, atrofia testicular y oligospermia). El defecto genético

es la expansión de un triplete CAG-poliglutamina en el gen del receptor de andrógenos, asociada a la agregación intranuclear del receptor.

Atrofia muscular espinal (p. 1301)

La atrofia muscular espinal (AME) es un grupo de enfermedades genéticas de la infancia con pérdida de motoneuronas bajas, que condiciona una debilidad progresiva. La variante más grave (la *AME de tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann*) debuta durante el primer año de la vida con muerte en 2 años; la *AME de tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)* suele debutar más tarde. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la concentración de SMN, una proteína implicada en la formación de los espliceosomas.

Enfermedades metabólicas genéticas (p. 1302)

Enfermedades por depósito neuronal (p. 1302)

Las *enfermedades por depósito neuronal* son principalmente trastornos recesivos autosómicos causados por mutaciones que afectan a la síntesis o degradación de los esfingolípidos, los mucolípidos o los mucopolisacáridos. Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos con una vía final común, caracterizada por la acumulación intraneuronal de los sustratos enzimáticos, con muerte neuronal; los pacientes debutan típicamente con convulsiones y pérdida generalizada de función neurológica. La enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Niemann-Pick y algunas mucopolisacaridosis se describen en el capítulo 5. Las lipofuscinoses ceroides neuronales son raros trastornos hereditarios por almacenamiento lisosómico caracterizados por la acumulación neuronal de lipofusina y asociados a una degradación defectuosa de las proteínas y disfunción neuronal, que incluye ceguera, deterioro mental y motor y convulsiones.

Leucodistrofias (p. 1302)

Las *leucodistrofias* se producen por defectos en la síntesis o el recambio de la mielina, con la consiguiente hipomielinización. Las leucodistrofias se diferencian de las enfermedades desmielinizantes en que tienen una pérdida de función cerebral más insidiosa y progresiva (en general a edades más tempranas), asociadas a cambios difusos y simétricos en las pruebas radiológicas.

Enfermedad de Krabbe (p. 1302)

La enfermedad de Krabbe es una deficiencia autosómica recesiva de la galactocerebrósido β -galactosidasa (que cataliza la degradación de los galactocerebrósidos a ceramida y galactosa). Una vía catabólica alternativa actúa sobre el exceso de sustrato acumulado para generar galactosilesfingosina, que resulta tóxica para los oligodendrocitos. Los pacientes consultan por debilidad y rigidez a los 3-6 meses de vida; no suelen sobrevivir más de 2 años. Se observa una pérdida difusa de la mielina y los oligodendrocitos; son característicos los agregados de macrófagos ingurgitados alrededor de los vasos (*células globoideas*).

Leucodistrofia metacromática (p. 1302)

La leucodistrofia metacromática es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia de arilsulfatasa. Los sulfátidos (sobre todo cerebrósido sulfato) se acumulan y pueden bloquear la diferenciación de los oligodendrocitos. Entre las alteraciones destacan la pérdida de mielina y la gliosis con macrófagos que contienen un material metacromático.

Adrenoleucodistrofia (p. 1303)

Existen varias formas distintas clínicas y genéticas de adrenoleucodistrofia; se trata de un trastorno progresivo causado por la pérdida de mielina y la insuficiencia suprarrenal, atribuible a la incapacidad de catabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga.

Encefalomiopatías mitocondriales (p. 1303)

Los trastornos hereditarios de la fosforilación oxidativa mitocondrial cursan como enfermedades musculares (v. capítulo 27) y de forma secundaria como trastornos del SNC. La interrupción de la generación de energía se puede deber a un aumento de las concentraciones de lactato tisular y se puede demostrar en los estudios de espectroscopia; la histología suele revelar pérdida de la actividad enzimática de la citocromo c oxidasa. Las encefalomiopatías mitocondriales pueden deberse a mutaciones en los genomas mitocondrial o nuclear; por eso, algunas muestran una transmisión materna, dado que los genes afectados se encuentran localizados en el genoma mitocondrial, pero otras no. Las enfermedades mitocondriales también muestran *heteroplasmia*, de forma que las células tienen mezcla de mitocondrias normales y anormales (típicamente en presencia de una mutación del genoma mitocondrial). En consecuencia, la expresión de la enfermedad puede variar de una célula a otra según el porcentaje relativo de mitocondrias normales y mutantes.

Encefalomiopatía mitocondrial, con acidosis láctica y episodios parecidos a ictus (p. 1303)

La encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios parecidos a ictus (MELAS) es el síndrome neurológico más frecuente asociado a alteraciones mitocondriales. Además de las alteraciones metabólicas y musculares, los pacientes debutan con una disfunción neurológica de repetición y cambios cognitivos; aunque existen áreas de infarto, los episodios parecidos a ictus se asocian de forma típica a deficiencias reversibles, que no se corresponden con territorios vasculares específicos. La mayoría de las mutaciones de MELAS afectan al ARNt mitocondrial.

Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas (p. 1304)

La epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) se transmite por vía materna; la mayor parte se asocian a mutaciones del ARNt. Los pacientes presentan mioclonía, convulsiones, ataxia y una miopatía caracterizada por fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular (v. capítulo 27).

Síndrome de Leigh (p. 1304)

El síndrome de Leigh aparece de forma característica a la edad de 1 o 2 años como una detención del desarrollo, problemas de alimentación, convulsiones, parálisis extraoculares, hipotonía y acidemia láctica; se han demostrado mutaciones en diversos componentes de las vías de la fosforilación oxidativa. El encéfalo muestra cambios espongiiformes y proliferación vascular, que en general afectan de forma simétrica a la sustancia gris periventricular del mesencéfalo, al techo de la protuberancia, al tálamo y al hipotálamo.

Trastornos metabólicos y tóxicos adquiridos (p. 1304)

Deficiencias vitamínicas (p. 1304)

Deficiencia de tiamina (vitamina B₁) (p. 1304)

El beriberi se comentó en el capítulo 9; la deficiencia de tiamina se puede manifestar con una psicosis asociada o no a oftalmoplejía de aparición súbita (*encefalopatía de Wernicke*), con un trastorno de la memoria en gran medida irreversible asociado a confabulación (*síndrome de Korsakoff*). El alcoholismo crónico es un antecedente frecuente, pero la deficiencia de tiamina se puede asociar también a enfermedades gástricas (carcinoma, gastritis crónica o vómitos persistentes). Es frecuente la hemorragia y la necrosis del cuerpo mamilar (y del tercer y cuarto ventrículos); las lesiones del núcleo talámico dorsomedial se correlacionan con los trastornos de memoria.

Deficiencia de vitamina B₁₂ (p. 1304)

La deficiencia de vitamina B₁₂ causa anemia y lesiones en el sistema nervioso; estas últimas comienzan como una ligera ataxia y parestesias en las extremidades inferiores, pero pueden progresar con rapidez a una debilidad espástica de las extremidades inferiores con paraplejía, que puede ser permanente. La tumefacción vacuolar de la mielina *afecta a los tractos ascendentes y descendentes* comenzando en el tercio medio de la médula torácica y al final se produce la degeneración de ambos.

Secuelas neurológicas de las alteraciones metabólicas (p. 1304)**Hipoglucemia** (p. 1304)

Entre las neuronas que son relativamente sensibles a la hipoglucemia están las células piramidales grandes, las células piramidales del hipocampo en el área CA1 y las células de Purkinje. Cuando se produce una hipoglucemia grave prolongada, pueden aparecer lesiones neuronales globales.

Hiperoglucemia (p. 1305)

La hiperoglucemia es más frecuente en la diabetes mellitus mal controlada; en estos casos puede aparecer también cetoacidosis. En el estado hiperosmolar, la deshidratación provoca confusión, estupor y al final coma; es preciso corregir de forma gradual la depleción de volumen para reducir el riesgo de edema cerebral.

Encefalopatía hepática (p. 1305)

La encefalopatía hepática aparece cuando se altera la función hepática; se observa una respuesta glial en el SNC de la corteza cerebral y de los ganglios basales, con astrocitos de núcleos grandes y mínimo citoplasma reactivo (células de Alzheimer de tipo II). Guarda relación con el aumento de las concentraciones de amoníaco y citocinas proinflamatorias.

Trastornos tóxicos (p. 1305)**Monóxido de carbono** (p. 1305)

Las lesiones por monóxido de carbono se relacionan con: 1) hipoxia secundaria a una menor capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina, y 2) unión de CO a la hemo citocromo c, lo que bloquea el transporte mitocondrial de electrones. Se encuentra una afectación relativamente selectiva de las neuronas de las capas III y V de la corteza cerebral, el sector de Sommer del hipocampo y las células de Purkinje, con necrosis bilateral del globo pálido.

Metanol (p. 1305)

La toxicidad por metanol afecta de forma preferente a la retina; la degeneración de las células ganglionares provocará ceguera. La causa es un metabolito del metanol, el ácido fórmico.

Etanol (p. 1305)

Además de los efectos nutricionales del alcoholismo crónico (comentados previamente), se produce una disfunción cerebelosa (que determina ataxia troncal, marcha inestable y nistagmo) hasta en el 1% de los casos. La atrofia y la pérdida de las células granulares del vermis anterior del cerebelo se sigue de la pérdida de células de Purkinje con proliferación de los astrocitos (*gliosis de Bergmann*).

Radiación (p. 1305)

La radiación puede originar una descompensación aguda del SNC (v. capítulo 9), además de lesiones que pueden aparecer de forma súbita meses o años después. La radionecrosis tardía se asocia a extensas áreas de necrosis coagulativa y edema de la sustancia blanca; los vasos muestran necrosis fibrinoide y, con el tiempo, esclerosis. La radiación y la administración de metotrexato pueden ocasionar lesiones por mecanismos sinérgicos.

Tumores (p. 1306)

La incidencia anual de tumores intracraneales del SNC es 10-17 por cada 100.000 habitantes; la incidencia de tumores intramedulares es de 1-2 por cada 100.000. Los tumores primarios del SNC representan el 20% de todos los cánceres infantiles; el 70% de ellos se originan en la fosa posterior. En los adultos, el 70% de los tumores del SNC se localizan por encima de la tienda.

- **Consecuencias de la localización:** la reseccabilidad de un tumor del SNC depende de las consideraciones anatómicas funcionales; por eso, incluso una lesión benigna puede resultar mortal por su localización.
- **Patrones de crecimiento:** la mayor parte de los tumores gliales, incluidos muchos con características histológicas de una neoplasia benigna, infiltran extensamente y, por tanto, tienen un comportamiento maligno desde un punto de vista clínico.
- **Patrones de diseminación:** algunos tumores se diseminan a través del LCR; sin embargo, las metástasis fuera del SNC son raras incluso en los gliomas más agresivos.

Gliomas (p. 1306)

Los gliomas son el grupo más frecuente de tumores cerebrales primarios; incluyen *astrocitomas*, *oligodendrogliomas* y *ependimomas*. Todos muestran unas características histológicas típicas, pero derivan de una célula progenitora que se diferencia hacia una estirpe celular concreta, en lugar de originarse en las correspondientes células maduras de cada tipo. Los tumores presentan unas localizaciones anatómicas, distribuciones de edad y evolución clínica típicas.

Astrocitoma (p. 1306)

Astrocitoma infiltrante (p. 1306)

Los astrocitomas infiltrantes representan un 80% de los tumores cerebrales primarios de los adultos; aparecen típicamente entre los 30 y 60 años y afectan sobre todo a los hemisferios cerebrales. Los pacientes debutan con convulsiones, cefaleas y deficiencias neurológicas focales, que dependen de la localización anatómica. Los tumores van desde un *astrocitoma difuso* (grado II/IV) a un *astrocitoma anaplásico* (grado III/IV) o al *glioblastoma* (grado IV/IV); la Organización Mundial de la Salud (OMS) no reconoce astrocitomas infiltrantes de grado I. Los glioblastomas suelen aparecer *de novo* en individuos ancianos (*glioblastomas primarios*) o hacerlo por progresión de un astrocitoma de menor grado en pacientes más jóvenes (*glioblastomas secundarios*).

Genética molecular (p. 1306). Un aspecto común a estos tumores es la transmisión mantenida de señales proliferativas y la evasión de los supresores del crecimiento. Se describen cuatro subtipos moleculares:

- **Subtipo clásico** (la mayor parte de los glioblastomas primarios), que tiene mutaciones del gen supresor de tumores *PTEN*, deleciones del cromosoma 10 y amplificación del oncogén *EGFR*; también son frecuentes las deleciones hemigóticas del gen supresor de tumores *CDKN2A*, que afectan a la actividad de RB y p53.
- **Tipo proneural**, que es el más frecuente en el glioblastoma secundario, caracterizado por mutaciones de *TP53* y mutaciones puntuales de los genes de la isocitrato deshidrogenasa, *IDH1* e *IDH2*, que a menudo se asocian a una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α (*PDGFRA*). Las mutaciones de *IDH1* crean una nueva actividad enzimática, que genera 2-hidroxiglutarato, que estimula la oncogenia porque inhibe las enzimas implicadas en la regulación de la metilación del ADN.
- **Tipo neural** caracterizado por unos niveles más altos de expresión de marcadores neurales, incluidos *NEFL*, *GABRA1*, *SYT1* y *SLC12A5*.
- **Tipo mesenquimatoso**, caracterizado por deleciones del gen *NF1* en el cromosoma 17 y menor expresión de la proteína NF1; también se encuentra un aumento de la expresión de los genes implicados en las vías de TNF y NF- κ B.

En los astrocitomas de grados III y IV de la OMS, la existencia de mutaciones de *IDH1* se asocia a un pronóstico significativamente mejor que la variante nativa.

Morfología (p. 1307). La diferenciación histológica (grados II a IV de la OMS) se correlaciona bien con el comportamiento clínico:

- Los *astrocitomas difusos (grado II)* son tumores mal delimitados, blanco-grisáceos e infiltrantes, que se expanden en una región del encéfalo y la distorsionan; muestran hiper celularidad y cierto pleomorfismo nuclear y la transición entre las células normales y las neoplásicas está poco definida.
- Los *astrocitomas anaplásicos (grado III)* presentan una mayor anaplasia nuclear con numerosas mitosis.
- Los *glioblastomas (grado IV/IV; llamados previamente glioblastoma multiforme [GBM])* están constituidos por una mezcla de zonas blanquecinas firmes, focos amarillentos de necrosis más blandos, áreas quísticas y hemorragia; también muestran un aumento de la vascularización. El incremento de la densidad de células tumorales a lo largo de los márgenes necróticos se llama *seudoempalizada*.

Características clínicas (p. 1308). Los pacientes suelen debutar con deficiencias neurológicas focales, cefaleas o convulsiones, que se pueden explicar por efecto de masa, edema cerebral o ambos; las lesiones de alto grado tienen vasos permeables, que se realzan con contraste en los estudios radiológicos. El pronóstico del glioblastoma es malo y, a pesar de la resección y la quimioterapia, la supervivencia media solo alcanza 15 meses y solo el 25% de los pacientes sobreviven a los 2 años.

Astrocitoma pilocítico (p. 1309)

El astrocitoma pilocítico afecta a niños y adultos jóvenes, normalmente en el cerebelo, aunque también puede afectar al suelo y las paredes del tercer ventrículo, los nervios ópticos y en ocasiones los hemisferios cerebrales; son tumores grado I/IV de la OMS. Estos tumores se comportan de forma relativamente benigna, dado que crecen con lentitud y pocas veces son infiltrantes. En raras ocasiones tienen mutaciones de *p53* u otros cambios genéticos asociados a los astrocitomas más agresivos, pero con frecuencia presentan alteraciones en la vía de transmisión de señales BRAF.

Morfología (p. 1309)

- **Macroscópica:** las lesiones suelen ser quistes con un nódulo mural en la pared del quiste.
- **Microscópica:** los tumores están constituidos por células bipolares con prolongaciones delgadas y largas a modo de pelos; a menudo se encuentran fibras de Rosenthal y microquistes. Muestra un estrecho margen infiltrante con el encéfalo circundante.

Xantastrocitoma pleomorfo (p. 1309)

Los *xantastrocitomas pleomorfos* se producen típicamente en los lóbulos temporales de pacientes jóvenes, a menudo con antecedentes de convulsiones. El tumor (suele ser un grado II/IV de la OMS) presenta astrocitos neoplásicos, en ocasiones marcadamente atípicos, con abundante reticulina y depósitos de lípidos, además de infiltrados inflamatorios crónicos; la supervivencia a los 5 años se aproxima al 80%.

Glioma del tronco del encéfalo (p. 1309)

Los gliomas del tronco del encéfalo afectan a pacientes durante las dos primeras décadas de la vida fundamentalmente. La evolución depende de la localización y los gliomas de la protuberancia (los más frecuentes) tienen un comportamiento agresivo, los gliomas del techo son relativamente benignos y los tumores de la unión corticomedular presentan una conducta intermedia. Estos tumores suelen presentar una mutación específica de la histona, que afecta a la acetilación y metilación y que condiciona la estructura de la cromatina y la expresión génica.

Oligodendroglioma (p. 1309)

Los oligodendrogliomas representan del 5 al 15% de los gliomas y son más frecuentes en las edades medias de la vida. Las alteraciones genéticas más frecuentes son mutaciones de *IDH1* e *IDH2*; se describe pérdida de heterocigosidad (LOH, del inglés *loss of heterozygosity*) de los cromosomas 1p y 19q en el 80% de los casos y en las lesiones más anaplásicas se acumulan mutaciones adicionales (p. ej., *CDKN2A*).

Morfología (p. 1310)

- **Macroscópica:** los tumores muestran predilección por la sustancia blanca; se trata de masas grises, gelatinosas y bien delimitadas, a menudo con quistes, focos de hemorragia y calcificación.
- **Microscópica:** los tumores están constituidos por láminas de células regulares de núcleos redondeados que contienen una cromatina finamente granular, a menudo rodeada por un halo claro de citoplasma y situadas sobre una delicada red capilar. Existen calcificaciones en el 90% de los casos, que varían desde microscópicas a masivas.

Características clínicas (p. 1310)

El pronóstico es típicamente mejor que en los astrocitomas y los tratamientos actuales consiguen una supervivencia media de 5-10 años. Se puede producir la progresión de una lesión de bajo grado a otra de alto grado, habitualmente en unos 6 años.

Ependimoma y lesiones de tipo masa paraventriculares relacionadas (p. 1310)

Los ependimomas y las lesiones de tipo masa paraventriculares relacionadas son tumores originados del revestimiento ependimario. Durante las dos primeras décadas de la vida el cuarto ventrículo es el origen más frecuente; el canal central de la médula espinal es una localización frecuente en edades medianas y en la *NF2*, en la que el gen *NF2* está mutado.

Morfología (p. 1310)

- **Macroscópica:** los tumores son lesiones sólidas o papilares con una delimitación moderada.
- **Microscópica:** las lesiones tienen núcleos regulares redondeados a ovalados con abundante cromatina granular; pueden formar canales ependimarios alargados o rosetas perivasculares. La mayor parte son tumores de grado II/IV de la OMS; las lesiones anaplásicas (grado III/IV) muestran una mayor densidad celular, mitosis y necrosis con una diferenciación ependimaria menos evidente.

Los *ependimomas mixopapilares* son lesiones distintas, aunque relacionadas, que se originan en el *filum terminale* de la médula espinal. Las células cuboideas, que en ocasiones muestran un citoplasma claro, se disponen alrededor de unos ejes papilares; en las áreas mixoides existen mucopolisacáridos neutros y ácidos.

Características clínicas (p. 1311)

Los ependimomas de la fosa posterior suelen debutar con una hidrocefalia; la diseminación por el LCR es frecuente y la supervivencia a los 5 años solo alcanza el 50%. Las lesiones medulares suelen tener una mejor evolución.

Lesiones de tipo masa paraventriculares relacionadas (p. 1311)

- Los *subependimomas* (p. 1311) son nódulos sólidos, de crecimiento lento, en ocasiones calcificados, unidos al revestimiento ventricular y que protruyen hacia el ventrículo; suelen ser asintomáticos, pero pueden provocar hidrocefalia. En estas lesiones se reconocen grupos de núcleos de aspecto ependimario dispersos en el seno de un fondo denso finamente fibrilar.
- Los *papilomas del plexo coroideo* (p. 1311) recuerdan al plexo coroideo normal; muestran papilas de tejido conjuntivo revestidas de un epitelio

cilíndrico o cúbico ciliado. La hidrocefalia es frecuente, por obstrucción del LCR o sobreproducción del mismo. Los *carcinomas del plexo coroideo* son infrecuentes; son típicamente adenocarcinomas que aparecen en niños.

- Los *quistes coloides del tercer ventrículo* (p. 1311) son lesiones no neoplásicas de adultos jóvenes; se localizan en los agujeros de Monro y pueden ocasionar hidrocefalia no comunicante, que en ocasiones causa la muerte con rapidez. El quiste contiene un material proteináceo gelatinoso en el seno de una cápsula fibrosa delgada revestida por epitelio cuboideo.

Tumores neuronales (p. 1311)

- El *ganglioglioma* es el tumor más frecuente del SNC constituido por neuronas de aspecto maduro (células ganglionares); crece lentamente, aunque el componente glial puede convertirse en anaplásico y determinar un comportamiento tumoral más agresivo. Las lesiones suelen debutar con convulsiones, que remiten tras la resección. Una quinta parte de estos tumores tienen mutaciones activadoras de *BRAF*; la mayoría se localizan en el lóbulo temporal y tienen un componente quístico.
- El *tumor neuroepitelial disembrionario* (p. 1312) es una neoplasia infantil poco frecuente, de bajo grado, que a menudo debuta con convulsiones; el pronóstico tras la resección es bueno. Las características son localización intracortical, cambios quísticos, crecimiento nodular, «neuronas flotando» en un líquido rico en mucopolisacáridos y glía neoplásica circundante sin rasgos anaplásico.
- El *neurocitoma central* (p. 1312) es una neoplasia neuronal de bajo grado localizada dentro de los ventrículos y constituida por núcleos redondeados, uniformes y distribuidos de forma regular, e islotes de neurópilo.

Neoplasias poco diferenciadas (p. 1312)

Algunos tumores neuroectodérmicos expresan pocos marcadores fenotípicos maduros y se describen como poco diferenciados o embrionarios.

Meduloblastoma (p. 1312)

Los meduloblastomas representan el 20% de todos los tumores cerebrales infantiles; aparecen de forma exclusiva en el cerebelo. El meduloblastoma se puede dividir en cuatro grupos genéticos:

- El *tipo WNT* (mutaciones en la vía de transmisión de señales de WNT) aparece en niños mayores, muestra la histología clásica del meduloblastoma y tiene una monosomía del cromosoma 6 con expresión nuclear de la β -catenina. Es la lesión de mejor pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 90%.
- El *tipo SHH* (mutaciones en la vía de transmisión de señales de *Sonic Hedgehog*; puede tener amplificaciones de *MYCN*) afecta a lactantes o adultos jóvenes y tiene un pronóstico intermedio.
- El *grupo 3* (amplificación de *MYC* e isocromosoma 17) afecta a lactantes y niños y se asocia al peor pronóstico.
- El *grupo 4* (isocromosoma 17 sin amplificación de *MYC*, aunque en ocasiones existe amplificación de *MYCN*). El pronóstico es intermedio.

Morfología (p. 1312)

- *Macroscópica*: los tumores son bien delimitados, grisáceos y friables.
- *Microscópica*: las lesiones suelen ser extremadamente celulares, con láminas de células anaplásicas que presentan núcleos hipercromáticos y abundantes mitosis; las células tienen escaso citoplasma y con frecuencia no expresan marcadores de diferenciación específicos, aunque se pueden encontrar rasgos gliales y neuronales (p. ej., rosetas de Homer-Wright). La extensión hacia el espacio subaracnoideo puede inducir prominente desmoplasia.

Características clínicas (p. 1312)

Los tumores suelen localizarse en la línea media en niños y lateralmente en adultos. El rápido crecimiento puede ocluir el flujo del LCR y ocasionar

hidrocefalia; es frecuente la diseminación por el LCR. Se trata de un tumor muy agresivo y, sin tratamiento, el pronóstico es fatal. Sin embargo, muestra una gran sensibilidad a la radioterapia y, combinando resección y radioterapia, se consiguen supervivencias a los 5 años del 75%.

Tumor teratoide/rabdoide atípico (p. 1313)

El tumor teratoide/rabdoide atípico es un tumor muy agresivo de la fosa posterior y región supratentorial de niños pequeños; la supervivencia suele ser < 1 año. Se describen deleciones del cromosoma 22 en > 90% de los casos; el gen relevante es *hSNF5/INI1*, que codifica una proteína implicada en la remodelación de la cromatina. Se trata de tumores blandos y grandes, que se extienden sobre la superficie cerebral; muestran numerosas mitosis e histológicamente se caracterizan por células rabdoideas que recuerdan a las del rabdomiosarcoma.

Otros tumores parenquimatosos (p. 1313)

Linfoma primario del sistema nervioso central (p. 1313)

El linfoma primario del SNC representa el 2% de todos los linfomas extraganglionares y el 1% de los tumores intracraneales; es la neoplasia más frecuente del SNC en inmunodeprimidos. El linfoma cerebral primario suele ser multifocal dentro del SNC; la afectación fuera del SNC es una complicación poco frecuente y tardía. La mayor parte de los linfomas primarios cerebrales son de estirpe B y casi todos muestran una infección latente por el VEB; el grupo histológico más frecuente es el de linfomas de células grandes B difusos. Se trata de tumores agresivos, que responden mal a la quimioterapia en comparación con los periféricos equivalentes.

Tumores de células germinales (p. 1314)

Los tumores de células germinales se localizan en la línea media en adolescentes y adultos jóvenes; representan del 0,2 al 1% de todos los tumores del SNC en las poblaciones europeas, pero hasta el 10% en Japón. Los tumores suelen afectar a la glándula pineal (predominio en hombres) y la región supraselar. La clasificación histológica y la capacidad de respuesta terapéutica de los tumores germinales del SNC son similares a las de sus equivalentes histológicos fuera del SNC (v. capítulo 21).

Tumores parenquimatosos pineales (p. 1314)

Los tumores del parénquima pineal se originan en los pineocitos; pueden ser lesiones bien diferenciadas con diferenciación neuronal (*pineocitomas*) o tumores de alto grado (*pineoblastomas*), que se diseminan a través del LCR. Los tumores pineales de alto grado suelen afectar a niños, mientras que las lesiones de menor grado son más frecuentes en adultos.

Meningiomas (p. 1314)

Los meningiomas son tumores benignos principalmente de adultos, originados a partir de las células meningoteliales aracnoideas, adheridos a la duramadre; los antecedentes de radioterapia sobre la cabeza y el cuello pueden ser un factor de riesgo. A menudo se asocian a pérdida del cromosoma 22 (sobre todo el brazo largo, 22q), que condiciona una deleción del gen *NF2* que codifica la proteína merlina y se asocian a una mayor inestabilidad cromosómica. En los meningiomas con *NF2* de tipo salvaje, se describen mutaciones del factor 7 asociado al receptor de TNF (TRAF7) con tendencia a asociarse a un menor grado histológico y mayor estabilidad cromosómica.

Morfología (p. 1314)

- **Macroscópica:** los tumores suelen ser masas redondeadas con una base dural bien definida, que comprimen el encéfalo subyacente, pero se separan del mismo con facilidad; las lesiones suelen ser firmes, no tienen necrosis o hemorragia extensa y pueden crepitar por la presencia de cuerpos de psamoma calcificados.

- *Microscópica*: existen varios patrones histológicos (p. ej., sincitial, fibroblástico, transicional, psamomatoso, secretor y microquístico), todos con un pronóstico favorable parecido (grado I/IV de la OMS); en estos casos, el índice proliferativo es el mejor factor indicador de la conducta biológica.
- *Meningiomas anaplásicos (malignos)* (grado III/IV de la OMS): se trata de tumores agresivos, parecidos a sarcomas; el recuento mitótico es elevado (> 20 mitosis por 10 campos de gran aumento). Los *meningiomas papilares* (células pleomorfas dispuestas alrededor de un eje fibrovascular) y *rabdoideas* (láminas de células con citoplasma eosinófilo hialino constituido por filamentos intermedios) también se asocian a una frecuencia de recidivas elevada (tumores grado III/IV de la OMS).

Características clínicas (p. 1315)

Se trata típicamente de lesiones solitarias de crecimiento lento, que se manifiestan por compresión del SNC o con síntomas vagos no localizados; las lesiones múltiples sugieren mutaciones de *NF2*. Son infrecuentes en niños y presentan un ligero predominio en mujeres (3:2). Con frecuencia expresan receptores de progesterona y pueden crecer más rápidamente durante el embarazo.

Tumores metastásicos (p. 1315)

Las lesiones metastásicas (sobre todo carcinomas) representan aproximadamente la mitad de los tumores intracraneales. Los tumores primarios de origen más frecuentes son los de pulmón, mama, piel (melanoma), riñón y tubo digestivo; las meninges también son una localización frecuente. Las metástasis suelen estar delimitadas de forma clara y se encuentran en la unión entre las sustancias blanca y gris rodeadas de edema. La *carcinomatosis meníngea* (nódulos tumorales que recubren la superficie cerebral, la médula espinal y las raíces nerviosas) se asocian sobre todo a los carcinomas de pulmón y mama.

Síndromes paraneoplásicos (p. 1316)

Los síndromes paraneoplásicos se deben a un tumor maligno en otro lugar del organismo; la mayoría se deben a una respuesta inmunitaria frente al tumor, que determina una reacción cruzada con antígenos del sistema nervioso periférico o central. El tratamiento dirigido a reseca el tumor y/o conseguir la inmunodepresión y eliminar los anticuerpos circulantes puede conseguir una mejoría clínica.

- La *degeneración cerebelosa subaguda* es la más frecuente y se asocia a pérdida de células de Purkinje, gliosis e infiltrado inflamatorio. En algunos casos (sobre todo en mujeres con cánceres de mama, ovario o útero) pueden existir anticuerpos frente a Yo, que reconocen las células de Purkinje.
- La *encefalitis límbica* es una demencia subaguda asociada a inflamación perivascular, nódulos microgliales, pérdida de neuronas y gliosis, que resultan más evidentes en el lóbulo temporal anterior y medial. Algunos pacientes (p. ej., aquellos que tienen un carcinoma de células pequeñas de pulmón) presentan anticuerpos frente a Hu, que reconocen los núcleos de las neuronas; otros tienen anticuerpos que interactúan con el receptor de NMDA o el canal de potasio regulado por voltaje. En muchos casos de encefalitis límbica, aparece el síndrome antes de que se sospeche malignidad.
- Los *trastornos del movimiento ocular* (p. ej., opsoclonía) se suelen asociar a los neuroblastomas infantiles.
- La *neuropatía sensitiva subaguda* asociada o no a la encefalitis límbica se caracteriza por inflamación de los ganglios de la raíz dorsal y pérdida de neuronas.
- El *síndrome miasténico de Lambert-Eaton* (v. capítulo 27) está causado por anticuerpos frente al canal de calcio regulado por voltaje presináptico.

Síndromes tumorales familiares (p. 1316)

Son trastornos principalmente autosómicos dominantes causados por la pérdida de genes supresores de tumores; gran parte de las manifestaciones de estas enfermedades son externas al SNC:

- *Síndrome de Cowden*: gangliocitomas displásicos cerebelosos secundarios a una mutación de *PTEN* (v. capítulo 7).
- *Síndrome de Li-Fraumeni*: meduloblastomas secundarios a una mutación de *p53* (v. capítulo 7).
- *Síndrome de Turcot*: meduloblastomas o glioblastomas por una mutación de *APC* o de los genes de reparación de errores (v. capítulo 17).
- *Síndrome de Gorlin*: meduloblastomas por mutación de *PTCH* (v. capítulo 25).

Complejo de la esclerosis tuberosa (p. 1316)

El complejo esclerosis tuberosa es un trastorno autosómico dominante que aparece en 1 de cada 6.000 nacimientos; se caracteriza por autismo, convulsiones y retraso mental. Este complejo produce hamartomas del SNC, incluidos *tuberosidades corticales* (neuronas y células que expresan fenotipos intermedios entre la glía y las neuronas distribuidas al azar) y hamartomas subependimarios (grandes agregados de astrocitos y neuronas que forman los astrocitomas de células gigantes subependimarios). Además, pueden presentar angiomiolipomas renales, hamartomas gliales de la retina, rabdomiomas cardíacos y linfangioleiomiomatosis pulmonares; entre las lesiones cutáneas están los angiofibromas, engrosamientos parecidos al cuero (*placas achagrinadas*), los fibromas subungueales y áreas hipopigmentadas (*manchas cenicientas*). Un *locus* de la esclerosis tuberosa (*TSC1*) codifica la *hamartina*; el *locus* mutado con más frecuencia es el *TSC2*, que codifica la *tuberina*. Ambas proteínas forman un complejo que inhibe la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) cinasa; las mutaciones aumentan la actividad de mTOR, con la consiguiente elevación de la síntesis de proteínas y marcados incrementos del tamaño celular.

Enfermedad de von Hippel-Lindau (p. 1317)

La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante; los individuos afectados presentan hemangioblastomas en el cerebelo, la retina o el tronco del encéfalo y la médula espinal, además de quistes con afectación del páncreas, del hígado y del riñón. Estos sujetos también muestran tendencia a presentar más carcinomas de células renales y feocromocitomas. El gen causante es *VHL*, un gen supresor de tumores que codifica un componente del complejo ubiquitina-ligasa que regula a la baja la expresión del factor 1 inducido por la hipoxia (HIF-1); *VHL* mutado aumenta HIF-1, que a su vez incrementa la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la eritropoyetina y otros factores de crecimiento.

Neurofibromatosis (p. 1317; v. capítulo 27)

- NF1 (p. 1317) es un trastorno autosómico dominante que afecta a 1 de cada 3.000 individuos; se caracteriza por neurofibromas (plexiformes y cutáneos), gliomas del nervio óptico, meningiomas, nódulos pigmentados en el iris (*nódulos de Lisch*) y máculas cutáneas hiperpigmentadas (*manchas café con leche*). Aunque no se malignicen, estas lesiones pueden ocasionar desfiguración y generar deformidad vertebral.
- NF2 (p. 1317) es un trastorno autosómico dominante que afecta a 1 de cada 50.000 individuos; suele asociarse a schwannomas bilaterales del octavo par craneal y meningiomas múltiples.

Órbita (p. 1320)

Anatomía funcional y proptosis (p. 1320)

Aunque algunos procesos son propios del ojo (p. ej., *cataratas* y *glaucoma*), muchos trastornos oculares comparten similitudes con las patologías de otras localizaciones del organismo, aunque modificados por la estructura y función única del ojo (fig. 29-1).

Dado que la órbita se rodea por huesos en su parte medial, lateral y posterior, cualquier proceso que aumente el contenido orbitario condicionará un desplazamiento anterior del ojo, que se denomina *proptosis*.

Oftalmopatía tiroidea (enfermedad de Graves) (p. 1320)

La proptosis en la *enfermedad de Graves* se debe a la acumulación de matriz extracelular (MEC) y fibrosis del músculo recto; la gravedad es independiente del estado tiroideo.

Otros trastornos inflamatorios orbitarios (p. 1321)

El suelo y la parte medial de la órbita están rodeados por los senos maxilar y etmoidal, respectivamente; por tanto, la órbita se puede ver afectada por infecciones sinusales que evolucionen a una *celulitis* o como parte de una infección micótica (p. ej., *mucormicosis*). La afectación orbitaria por la *granulomatosis con angitis* puede ser primaria o producirse por la extensión

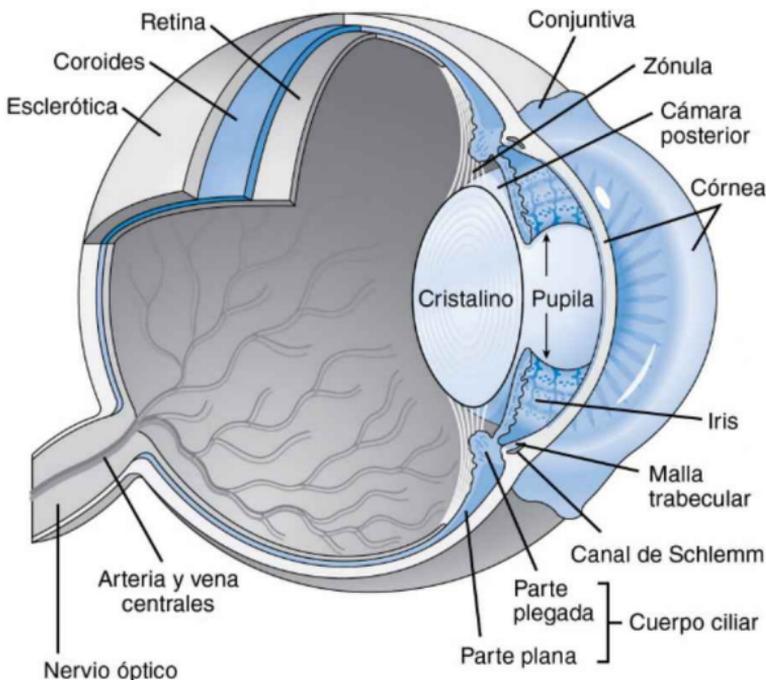


Figura 29-1 Anatomía del ojo.

secundaria desde los senos. La inflamación orbitaria idiopática (*seudotumor inflamatorio orbitario*) se caracteriza por inflamación crónica con grados variables de fibrosis; la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig) 4 también puede afectar a los ojos.

Neoplasias (p. 1321)

Los tumores orbitarios primarios más frecuentes son de origen vascular (p. ej., linfangiomas y hemangiomas capilares y cavernosos); la mayoría de los tumores orbitarios son benignos. Los tumores orbitarios malignos pueden originarse en cualquiera de los tejidos de esta región (p. ej., glándula lagrimal); también se pueden encontrar linfomas y metástasis.

Párpados (p. 1322)

Anatomía funcional (p. 1322)

Los párpados están constituidos por piel en la parte externa y mucosa (*conjuntiva*) adyacente al ojo (fig. 29-2). Además de cubrir el ojo y protegerlo, los párpados producen lípidos que retrasan la evaporación de las lágrimas. Si el drenaje sebáceo se bloquea por inflamación (*blefaritis*) o por una neoplasia, los lípidos extravasados inducen una respuesta lipogranulomatosa o calazio (*chalazión*).

Neoplasias (p. 1322)

Las neoplasia palpebrales pueden distorsionar los párpados, impidiendo su cierre; la consiguiente exposición corneal provoca dolor y predispone a la ulceración corneal. Es fundamental un tratamiento inmediato para conservar la visión.

- El *carcinoma basocelular* es el tumor maligno palpebral más frecuente; muestra predilección por los párpados inferiores y por el canto medial.
- El *carcinoma sebáceo* es el segundo tumor maligno palpebral más frecuente; metastatiza, en primer lugar, a los ganglios linfáticos parotídeos

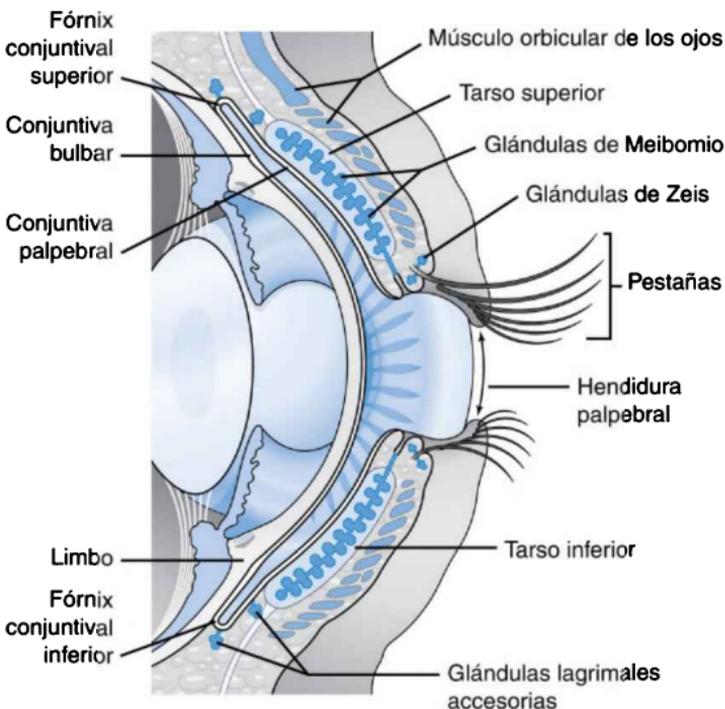


Figura 29-2 Anatomía de la conjuntiva y los párpados.

y submandibulares, y puede adoptar un crecimiento intraepitelial pagetoide hacia la nasofaringe y las glándulas lagrimales; la mortalidad global puede > 20%.

- En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), puede aparecer un *sarcoma de Kaposi* en el párpado o la conjuntiva.

Conjuntiva (p. 1323)

Anatomía funcional (p. 1323)

La conjuntiva muestra zonas topológicas (v. fig. 29-2) con una histología y una respuesta a la patología características:

- La *conjuntiva palpebral* es epitelio escamoso estratificado no queratinizado; responde a la inflamación mediante la formación de diminutos pliegues papilares.
- La *conjuntiva del fórnix* es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado rico en células caliciformes; los tejidos lagrimales y linfoides asociados pueden estar aumentados de tamaño en la *conjuntivitis vírica* o por tumores linfoides malignos.
- La *conjuntiva bulbar* es epitelio escamoso estratificado no queratinizado que recubre la superficie ocular.

El componente acuoso de las lágrimas se genera en unas glándulas lagrimales accesorias inmersas en el párpado y en el fórnix; la producción de mucina por las células caliciformes conjuntivales es fundamental para que las lágrimas se adhieran al epitelio corneal. Los *ojos secos* se producen cuando la producción de la glándula lagrimal (lo más frecuente) o de las células caliciformes resulta insuficiente; este cuadro es doloroso, y predispone a las úlceras y a la opacificación corneal.

Cicatrización conjuntival (p. 1323)

La cicatrización conjuntival determina la pérdida de las células caliciformes; así se produce un ojo seco, aunque la producción de la película de lágrimas acuosas sea adecuada. La *conjuntivitis* bacteriana o vírica determina exclusivamente enrojecimiento y picor ocular, y se cura sin secuelas. Sin embargo, es posible que se produzcan cicatrices conjuntivales con:

- Infecciones por *Chlamydia trachomatis*.
- Trastornos de mecanismo inmunitario, como el penfigoide cicatricial ocular.
- Sustancias químicas, sobre todo álcalis.
- Resección quirúrgica excesiva del tejido conjuntival.

Pinguécula y terigión (p. 1323)

La pingüecula y el terigión son elevaciones submucosas de la conjuntiva; se producen como consecuencia de una lesión actínica y por eso se localizan en regiones expuestas al sol (p. ej., hendidura interpalpebral).

- *Terigión*: crecimiento de la mucosa conjuntival y del tejido conjuntivo fibrovascular que se originan en el limbo e infiltran la córnea; la visión no se suele ver afectada. Estas lesiones se extirpan por motivos estéticos o porque producen irritación; en raras ocasiones se asocian a melanoma o carcinoma epidermoide.
- *Pinguécula*: no invade la córnea, pero puede afectar a la distribución de la película lagrimal y ocasionar una zona de deshidratación local con depresión de la córnea (*dellen*).

Neoplasias (p. 1323)

Las neoplasias suelen desarrollarse en el limbo, posiblemente en relación con la exposición solar; muestran un espectro de cambios, que van desde la

displasia leve hasta el carcinoma *in situ* (*neoplasia intraepitelial conjuntival*) hasta culminar en un tumor maligno franco.

- Los *carcinomas epidermoides* suelen tener una evolución indolente; pueden asociarse al virus del papiloma humano (VPH) de tipos 16 y 18. El *carcinoma mucoepidermoide* es mucho más agresivo.
- Los *nevus conjuntivales* son frecuentes y típicamente benignos, y en raras ocasiones afectan a la córnea, al fórnix o a la conjuntiva palpebral (es más probable que las lesiones pigmentadas de estas localizaciones correspondan a melanomas). Se puede producir inflamación crónica durante la adolescencia (*nevus juvenil inflamado*).
- Los *melanomas conjuntivales* son unilaterales y suelen afectar a pacientes de mediana edad y de piel clara; la mortalidad es del 25%. La mayor parte de ellos tienen una fase intraepitelial llamada *melanosis adquirida primaria con atipia* (análoga al *melanoma in situ*); en el 50-90% de estas lesiones se desarrolla un melanoma. Los ganglios parotídeos o submandibulares son los sitios iniciales de metástasis más habituales.

Esclerótica (p. 1324)

Dado que la esclerótica cuenta con un número relativamente escaso de vasos y fibroblastos, las heridas y las incisiones quirúrgicas cicatrizan mal. Se puede producir una zona azulada en la esclerótica por adelgazamiento secundario a inflamación (*escleritis*), aumento de la presión intraocular o defectos en la síntesis de colágeno (p. ej., en la *osteogenia imperfecta*), aunque también puede guardar relación con la presencia de un nevo pigmentado en la úvea subyacente (*melanosis ocular congénita*).

Córnea (p. 1324)

Anatomía funcional (p. 1324)

La córnea y la película lagrimal que la recubre (*no* el cristalino) constituyen la principal superficie de refracción del ojo (v. fig. 29-1). La *miopía* se produce cuando el ojo es demasiado largo para la potencia de refracción de la córnea, mientras que la *hipermetropía* ocurre cuando el ojo es demasiado corto; es posible compensar estas desproporciones esculpiendo la córnea con láser (p. ej., LASIK).

La córnea es transparente porque no existen vasos sanguíneos ni linfáticos en el estroma; esto reduce también notablemente el rechazo de los trasplantes corneales. Es precisa una correcta alineación del colágeno para mantener la transparencia corneal; el estroma se mantiene normalmente en un estado de deshidratación relativa porque el endotelio corneal bombea el líquido hacia la cámara anterior. Por eso, las cicatrices o el edema corneal afectan de forma importante a la visión.

En la parte anterior, la córnea se recubre de un epitelio situado por encima de la membrana basal y una *capa de Bowman* acelular. En la parte posterior, la córnea está limitada por el *endotelio corneal* derivado de la cresta neural (y que no guarda relación con el endotelio vascular); se apoya en una lámina basal, la *membrana de Descemet*.

Queratitis y úlceras (p. 1325)

Las bacterias, los hongos, los virus (sobre todo herpes simple y zóster) y los protozoos (*Acanthamoeba*) pueden ocasionar úlceras corneales; la disolución del estroma se acelera por la activación de la collagenasa. Algunos tipos de queratitis muestran rasgos característicos (el herpes simple se asocia a respuestas granulomatosas que afectan a la membrana de Descemet).

Degeneraciones y distrofias corneales (p. 1325)

Los *procesos degenerativos* pueden ser unilaterales o bilaterales y no son familiares, mientras que las *distrofias* son típicamente bilaterales y hereditarias.

Queratopatías en banda (p. 1325)

La *queratopatía en banda calcificada*, que es una frecuente complicación de la uveítis crónica, se caracteriza por el depósito de calcio en la capa de Bowman. La *queratopatía en banda actínica* se debe a una degeneración inducida por la radiación ultravioleta (UV) del colágeno corneal.

Queratocono (p. 1326)

El adelgazamiento y la ectasia de la córnea condicionan que esta adopte una forma cónica (en lugar de esférica) y distorsionan la visión. Las fracturas de la capa de Bowman son características histológicas; la activación de las metaloproteinasas puede ser la causa, pero no suele encontrarse inflamación.

Distrofia endotelial de Fuchs (p. 1326)

Una pérdida primaria de las células endoteliales corneales origina *edema del estroma* y una *queratopatía bullosa* (desprendimiento del epitelio de la capa de Bowman, lo que da origen a bullas). Se asocia a visión borrosa y pérdida de la misma.

Distrofias estromales (p. 1327)

Los depósitos de diversas proteínas del estroma (que se deben a mutaciones que afectan a su plegamiento) forman opacidades bien delimitadas en la córnea, que comprometen la visión; los depósitos adyacentes al epitelio o a la capa de Bowman pueden ocasionar también erosiones y cicatrices dolorosas.

Segmento anterior (p. 1327)**Anatomía funcional** (p. 1327)

El ojo se divide en dos compartimentos (fig. 29-3):

- El *segmento anterior* incluye la córnea, la cámara anterior, la cámara posterior, el iris y el cristalino.
 - La membrana basal del epitelio del cristalino (*cápsula del cristalino*) lo rodea por completo. Por eso, el epitelio y las proteínas asociadas del cristalino se acumulan de forma progresiva dentro de los límites de la cápsula del cristalino («infoliación») y el tamaño de esta estructura aumenta con la edad.
 - El cuerpo ciliar elabora el humor acuoso, que entra en la cámara posterior, baña el cristalino y circula hacia la cámara anterior a través de la pupila.
- *Polo posterior* (resto del ojo; v. fig. 29-1).

Catarata (p. 1327)

Las cataratas son opacidades congénitas o adquiridas del cristalino. Las enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes mellitus, dermatitis atópica), los fármacos (sobre todo los corticoesteroides), la radiación, traumatismos y muchos trastornos intraoculares (p. ej., uveítis) producen cataratas. Las cataratas asociadas al envejecimiento típicamente se deben a la opacificación del núcleo del cristalino; la acumulación de pigmentos urocromos determina que el núcleo se vuelva pardo y distorsiona la percepción de los colores azules. La migración del epitelio del cristalino y la hiperplasia posterior al mismo pueden producir *cataratas subcapsulares posteriores*. La opacificación del cristalino se puede deber también a la licuefacción

de la corteza del cristalino; la fuga de líquido a través de la cápsula del cristalino (*facólisis*) puede obstruir la malla trabecular y ocasionar un glaucoma de ángulo abierto (v. más adelante).

Segmento anterior y glaucoma (p. 1327)

El *glaucoma* determina unas alteraciones características en el campo visual y en la excavación del nervio óptico. La mayor parte de los casos de glaucoma se asocian a hipertensión intraocular (véanse en la figura 29-3 los patrones de flujo normales), aunque algunos pacientes tienen una presión intraocular normal (*glaucoma normo- o hipotensivo*). Existen dos grandes tipos de glaucoma:

- El *glaucoma de ángulo abierto* es el más frecuente; las presiones intraoculares están elevadas a pesar de que el ángulo está abierto y las estructuras tienen un aspecto normal; parece que existe cierto aumento *funcional*

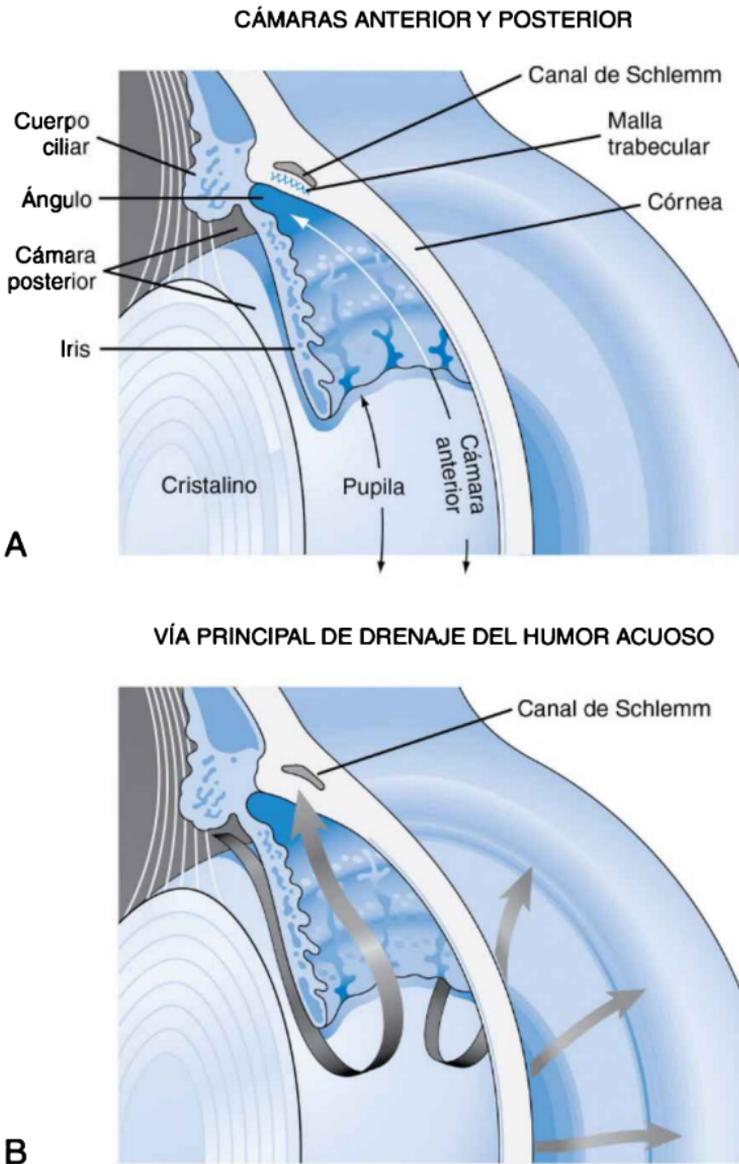
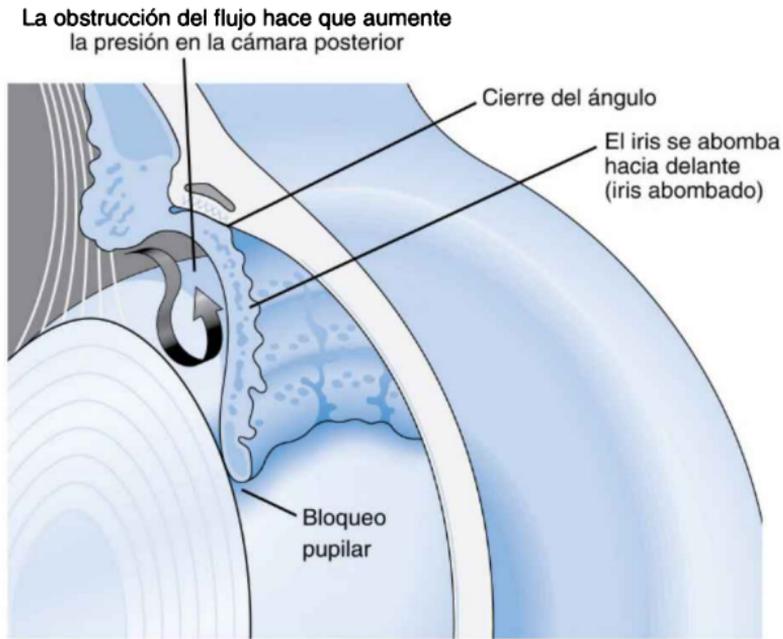
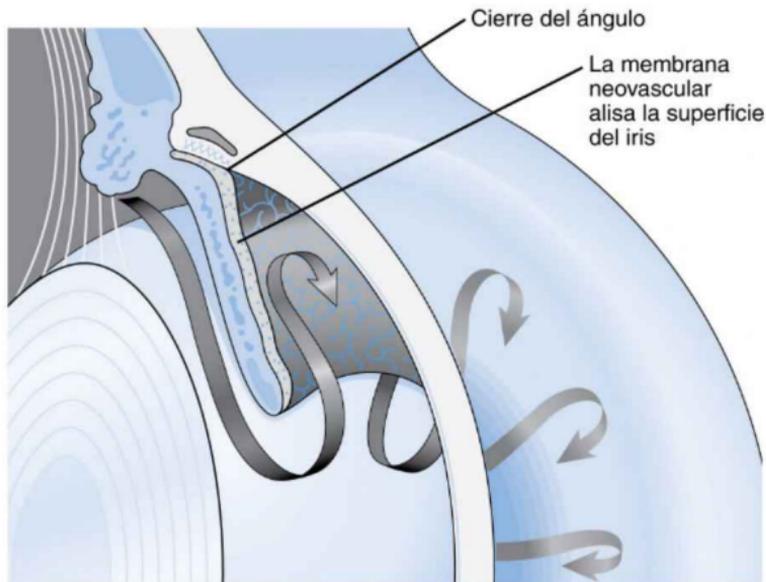


Figura 29-3 A. Ojo normal. La superficie del iris normal muestra una textura con criptas y pliegues. **B.** Flujo normal del humor acuoso. El humor acuoso fluye desde la cámara posterior (lugar en el que se produce) a través de la pupila hacia la cámara anterior y a través de la malla trabecular al canal de Schlemm; no se muestran las vías de flujo menores uveoescleral e iridiana.

(Continúa)



C GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO PRIMARIO



D GLAUCOMA NEOVASCULAR

Figura 29-3 (cont.) C. El *glaucoma de ángulo cerrado primario* se produce en ojos con una predisposición anatómica porque el iris queda apuesto de forma transitoria sobre el cristalino y bloquea el paso de humor acuoso de la cámara posterior a la anterior. Esto aumenta la presión de la cámara posterior y abomba el iris hacia delante (iris abombado) y ocluye la malla trabecular. D. El *glaucoma neovascular* se produce cuando crece una membrana angiogénica por encima del iris y aplanan los pliegues y criptas; la contractura de esta membrana determina la aposición de tejido sobre la trama trabecular, lo que bloquea el flujo de humor acuoso y aumenta la presión intraocular.

de la resistencia al flujo de humor acuoso. Algunas formas hereditarias de glaucoma (*primario*) se asocian a mutaciones de *MYOC*, que codifica la proteína miocilina; sin embargo, la patogenia no está clara. Las partículas (p. ej., eritrocitos viejos tras un traumatismo o los gránulos de pigmento del epitelio del iris) pueden ser causa de *glaucoma de ángulo abierto secundario* porque obstruyen de forma física la malla trabecular. El *glaucoma por pseudoexfoliación* es la causa más frecuente, debida al

depósito de un material fibrilar de composición variable en todo el segmento anterior (y también alrededor de los vasos en muchos órganos viscerales); se asocia a polimorfismos de un solo nucleótido en el gen de la lisilo oxidasa 1 (*LOX1*).

- El *glaucoma de ángulo cerrado* se produce cuando la zona periférica del iris (o sus tejidos asociados) se adhiere a la malla trabecular, lo que impide físicamente el flujo del humor acuoso del ojo. Puede aparecer como *glaucoma de ángulo cerrado primario* en ojos con una cámara anterior poco profunda (los pacientes suelen tener hipermetropía) o producirse de forma secundaria a la formación de una membrana neovascular (tras un traumatismo) o por tumores del cuerpo ciliar (v. fig. 29-3).

Endoftalmitis y panoftalmía (p. 1329)

La inflamación de la cámara anterior determina un aumento de permeabilidad de los vasos del cuerpo ciliar y del iris, con acumulación de células y exudado. Estos exudados pueden dar lugar a adherencias entre el iris y la malla corneal (produciendo glaucoma) o el cristalino (originando cataratas fibrosas).

- La *endoftalmitis* es la inflamación que afecta al humor vítreo. La retina no tolera la endoftalmitis y unas pocas horas de inflamación aguda pueden causar lesiones irreversibles. La endoftalmitis puede ser *exógena* (p. ej., tras una herida) o *endógena* (secundaria a una diseminación hematógena).
- La *panoftalmía* es la inflamación ocular que afecta a la retina, a la coroides y a la esclerótica, y que se extiende hacia la órbita.

Úvea (p. 1330)

El iris, la coroides y el cuerpo ciliar constituyen la *úvea* (v. fig. 29-1). Aunque está muy bien vascularizada, la úvea no tiene linfáticos.

Uveítis (p. 1330)

La uveítis puede ser infecciosa, idiopática (p. ej., *sarcoidosis*) o autoinmunitaria (p. ej., *oftalmía simpática*); puede formar parte de un proceso sistémico o afectar exclusivamente al ojo. Aunque la inflamación de un compartimento se extiende típicamente a otros, es posible que la uveítis afecte de forma exclusiva al segmento anterior (p. ej., en la *artritis reumatoide juvenil*).

La *oftalmía simpática* es una uveítis no infecciosa limitada al ojo. Es consecuencia de un traumatismo penetrante ocular y se produce a las 2 semanas (incluso hasta muchos años) después del mismo. Parece posible que los antígenos retinianos previamente secuestrados y que se liberan del ojo lesionado determinen una respuesta de hipersensibilidad tardía, que afecte no solo al ojo dañado sino también al contralateral sano. Histológicamente, se produce una inflamación granulomatosa bilateral con afectación de todos los componentes de la úvea.

Neoplasias (p. 1330)

El tumor maligno intraocular más frecuente en adultos son las metástasis de otros tumores primarios (la principal localización es la úvea, típicamente la coroides).

Nevos y melanomas uveales (p. 1331)

Los nevos uveales son frecuentes (10% de la población blanca); se asocian a mutaciones de *GNAQ* y *GNA11*, que codifican ambos receptores acoplados a proteínas G que aumentan la proliferación a través de sus efectos sobre, por ejemplo, la vía de la MAP cinasa (v. capítulo 7). Aunque un 85% de los melanomas de úvea pueden tener mutaciones con ganancia

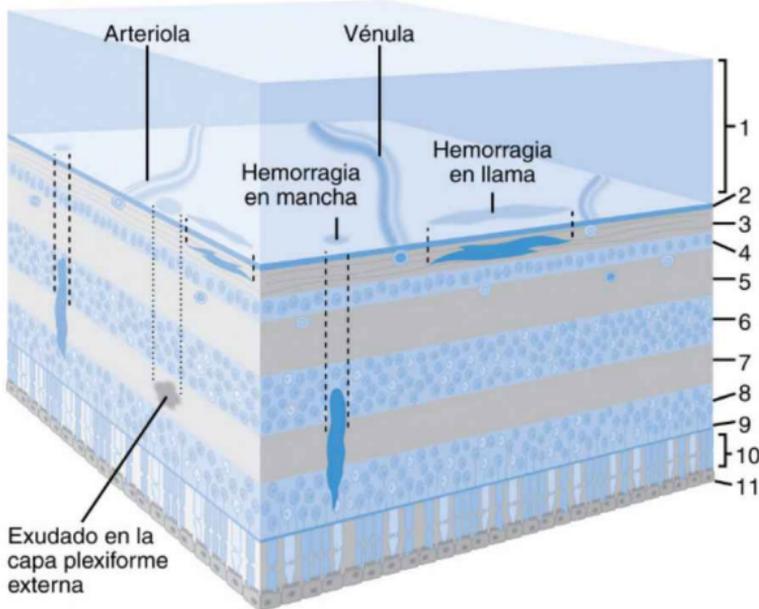
de función de *GNAQ* y *GNA11*, es raro que los nevos uveales se transformen en melanomas, lo que sugiere la participación de otros cambios genéticos. Uno de estos es la pérdida del cromosoma 3, con delección de *BAP1*, un gen supresor de tumores que codifica un componente de un complejo proteínico que coloca marcas represivas en la cromatina e induce el silenciamiento de los genes.

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular *primario* más frecuente en adultos. El ojo no tiene vasos linfáticos y por eso los melanomas uveales se diseminan típicamente por vía hematógica sobre todo al hígado. Las variables pronósticas incluyen la extensión extraocular, el diámetro lateral grande, la localización dentro del ojo (los tumores del iris suelen ser indolentes, mientras que los de la coroides y el cuerpo ciliar suelen ser agresivos), el tipo celular, la monosomía 3 y el índice de proliferación. La radioterapia que respeta el ojo consigue la misma supervivencia que la enucleación y por ello se considera el tratamiento de elección. La supervivencia a los 5 años se aproxima a un 80%, pero la mortalidad a los 10 años alcanza un 40%, con un aumento anual del 1% cada año que pasa.

Retina y vítreo (p. 1332)

Anatomía funcional (p. 1332)

La retina neurosensible deriva desde un punto de vista embriológico del diencéfalo y sus lesiones provocan una gliosis. La arquitectura de la retina explica el aspecto oftalmoscópico de los trastornos oculares (fig. 29-4). No existen linfáticos en la retina. El vítreo es avascular en el adulto, pero se puede



- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1. Vitreo | 7. Capa plexiforme externa |
| 2. Membrana limitante interna | 8. Capa nuclear externa |
| 3. Capa de fibras nerviosas | 9. Membrana limitante externa |
| 4. Capa de células ganglionares | 10. Bastones y conos |
| 5. Capa plexiforme interna | 11. Epitelio pigmentario retiniano |
| 6. Capa nuclear interna | |

Figura 29-4 Correlaciones clínico-patológicas de las hemorragias y los exudados retinianos; la localización dentro de la retina determina el aspecto oftalmoscópico. Las hemorragias en la capa de fibras del nervio retiniano (orientadas paralelas a la membrana limitante interna) adoptan forma de llama. Las hemorragias de las capas más profundas de la retina (orientadas en perpendicular a la membrana limitante interna) aparecen como «manchas». Los exudados de los vasos retinianos permeables se acumulan en la capa plexiforme externa.

volver opaco por una hemorragia secundaria a un traumatismo o a neovascularización retiniana. La licuefacción secundaria al envejecimiento y el colapso del vítreo explican la presencia de «moscas volantes» en el campo visual.

Desprendimiento de retina (p. 1333)

La separación (*desprendimiento de retina*) de la retina neurosensorial del epitelio pigmentado de la retina (EPR) se clasifica en función de la existencia o no de una rotura en la retina.

- El *desprendimiento de retina regmatógeno* se asocia a un defecto en todo el espesor de la retina, que se produce porque el colapso estructural del vítreo ejerce tracción sobre la membrana limitante interna de la retina; a continuación, el humor vítreo licuado se filtra a través del desgarro y separa la retina neurosensorial del EPR.
- El *desprendimiento de retina no regmatógeno* (no asociado a una rotura en la retina) se produce porque se acumula exudado o fluye líquido desde la circulación coroidea situada por debajo de la retina (p. ej., en los tumores coroides o la hipertensión maligna).

Vasculopatías retinianas (p. 1333)

La vasculopatía retiniana (*neovascularización*) es el resultado final común de numerosas agresiones (v. temas siguientes); puede ser secundaria a una oclusión vascular, hipoxia o producción primaria de factores angiogénicos. La hipoxia retiniana condiciona la producción de factor de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), que determina angiogenia; el sangrado, el aumento de la permeabilidad vascular o la consiguiente contracción de la membrana neovascular pueden causar un desprendimiento de retina.

Hipertensión (p. 1333)

La hipertensión provoca una arterioesclerosis retiniana con engrosamiento de la pared. En la hipertensión maligna, los vasos coroideos lesionados pueden provocar infartos en la coroides (*manchas de Elschnig*) o determinar que se acumule exudado entre la retina neurosensorial y el EPR (lo que provoca desprendimiento). La oclusión de las arterias de la retina ocasiona infartos en la capa de fibras nerviosas de la retina y se acumulan exudados originados en los vasos retinianos lesionados en la capa plexiforme externa (v. fig. 29-4).

Diabetes mellitus (p. 1334)

La diabetes mellitus produce una lesión microvascular con rotura fisiológica de la barrera hematorretiniana, con aparición de edema y hemorragia. La vasculopatía retiniana diabética se clasifica en formas *proliferativa* y *no proliferativa*:

- La *retinopatía diabética no proliferativa* se asocia a engrosamiento de la membrana basal de los vasos retinianos con un menor número de pericitos, lo que permite la formación de *microaneurismas*. La microcirculación retiniana es permeable, lo que se traduce en edema de la mácula y presencia de exudados en la capa plexiforme externa. La microcirculación retiniana también muestra microoclusiones, asociadas a un aumento de la producción de VEGF y angiogenia intrarretiniana (localizada por debajo de la membrana limitante interna de la retina).
- La *retinopatía diabética proliferativa* se define por la aparición de neovasos en la superficie de la cabeza del nervio óptico («neovascularización de la mácula») o la superficie de la retina; el término «neovascularización retiniana» se aplica cuando los vasos rompen la membrana limitante interna de la retina. Si el humor vítreo se separa de la membrana limitante interna de la retina (desprendimiento posterior del vítreo), puede producirse una hemorragia masiva por la rotura de la membrana neovascular. Las cicatrices asociadas a la membrana neovascular retiniana pueden deformar la retina y provocar distorsión de la vista e incluso desprendimiento de la retina.

Retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolenticular)

(p. 1336)

Los vasos retinianos inmaduros responden al aumento de la tensión de oxígeno (administrado a los lactantes prematuros) con una constricción, que produce isquemia local.

Retinopatía falciforme, vasculitis retiniana y retinopatía por radiación (p. 1336)

La menor tensión de oxígeno determina que se formen eritrocitos falciformes y se ocluya la microvasculatura. La vasculitis y la radiación ocular también provocan lesiones vasculares y dan lugar a zonas de isquemia retiniana.

Oclusiones arteriales y venosas retinianas (p. 1336)

La oclusión arterial por aterosclerosis o ateroembolias son causa de infarto de la retina; dado que su aparición suele ser súbita, no se produce una isquemia prolongada y por eso no hay una neovascularización significativa. La oclusión de la vena retiniana (p. ej., secundaria al engrosamiento de las arteriolas por la hipertensión, que compromete la luz venosa cuando se cruzan los vasos) provoca isquemia, con la consiguiente neovascularización.

Degeneración macular asociada a la edad (p. 1337)

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la causa más frecuente de pérdida irreversible de la vista en EE. UU. Más de un 70% de los casos son hereditarios, muchos de ellos ligados al factor del complemento H y otros genes reguladores del complemento; su aparición viene condicionada también por exposiciones ambientales (p. ej., tabaco). Cualquier rotura del EPR, su membrana basal (*membrana de Bruch*) o los vasos coroideos asociados afecta a los fotorreceptores que los recubren y determina la pérdida de la visión.

- La *DMAE atrófica (seca)* es la forma más frecuente (80-90% de los casos); se asocia a una atrofia geográfica del EPR y presencia de depósitos (*drusas*) en la membrana de Bruch.
- La *DMAE exudativa (húmeda)* (10-20% de los casos) se asocia a una mayor pérdida general de la vista; se debe a la presencia de membranas neovasculares en la coroides, que tienen una mayor permeabilidad. El tratamiento consiste en antagonistas de VEGF, los cuales bloquean la formación de vasos.

Otras degeneraciones retinianas (p. 1339)

Retinitis pigmentaria (p. 1339)

La retinitis pigmentaria es una serie de trastornos hereditarios relativamente frecuentes (1 de cada 3.600 individuos) que afectan a distintos aspectos de la vista, como la cascada y el ciclo visual, a genes estructurales, a factores de transcripción, a las vías catabólicas y al metabolismo mitocondrial. A pesar de su nombre, estos trastornos *no* son principalmente inflamatorios; se pierden conos y bastones por apoptosis, y se produce una atrofia de la retina con acumulación perivascular del pigmento retiniano. La retinitis pigmentaria puede presentarse aislada o formar parte de un síndrome (p. ej., el *síndrome de Bardet-Biedl*, el *síndrome de Usher* o la *enfermedad de Refsum*).

Neoplasias retinianas (p. 1339)

Retinoblastoma (p. 1339)

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los niños. El pronóstico empeora con la extensión extraocular o la infiltración del nervio óptico o de la coroides. En el 40% de los casos este tumor se asocia a una mutación de *RB* en la línea germinal (v. capítulo 7); estos

casos suelen ser bilaterales y se asocian a pinealoblastomas (retinoblastoma «trilateral») y el pronóstico es muy malo. El retinoblastoma se disemina hacia el encéfalo y la médula, y es menos frecuente que afecte al pulmón.

Morfología (p. 1339)

Los tumores contienen elementos celulares indiferenciados (células pequeñas redondeadas) y diferenciados, que rodean a los vasos con zonas de necrosis y calcificación distrófica. En los tumores bien diferenciados se encuentran rosetas de *Flexner-Wintersteiner*, que reflejan el desarrollo de fotorreceptores abortivos. El grado de diferenciación no condiciona el pronóstico.

Nervio óptico (p. 1340)

La anatomía patológica del nervio óptico se parece a la del encéfalo; el líquido cefalorraquídeo circula alrededor del nervio y se rodea por las meninges. Las neoplasias primarias más frecuentes son los gliomas (típicamente *astrocitomas pilocíticos*) y los meningiomas.

Neuropatía óptica isquémica anterior (p. 1340)

La irrigación del nervio óptico se puede interrumpir por inflamación vascular (p. ej., arteritis de la temporal) o por embolias o trombosis.

Papiledema (p. 1340)

El edema del nervio óptico se puede deber a compresión (p. ej., por una neoplasia) o a un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo; este último proceso es bilateral (*papiledema*). El papiledema asociado a la hipertensión intracraneal no se suele relacionar con pérdida visual.

Neuropatía óptica glaucomatosa (p. 1340)

Las lesiones del nervio óptico secundarias a glaucoma se caracterizan por atrofia (por aumento de la presión intraocular; v. comentario previo) asociado a aspecto en copa de la cabeza del nervio óptico. En el *glaucoma normotensional* se encuentran los mismos cambios, pero sin incremento de la presión intraocular.

Otras neuropatías ópticas (p. 1341)

Otras neuropatías ópticas pueden ser hereditarias (p. ej., *neuropatía óptica hereditaria de Leber* secundaria a mutaciones de los genes mitocondriales) o secundarias a toxinas (p. ej., metanol) o deficiencias nutricionales.

Neuritis óptica (p. 1341)

Este término describe varias entidades no relacionadas, no todas inflamatorias; el rasgo común a todas es la pérdida de la vista secundaria a una desmielinización del nervio óptico. La esclerosis múltiple (v. capítulo 28) es la causa más importante de neuritis óptica.

Ojo en fase terminal: atrofia del globo ocular (*ptisis bulbi*) (p. 1341)

Los traumatismos, la inflamación intraocular, el desprendimiento crónico de retina y muchos otros trastornos dan lugar a un ojo pequeño (atrófico) y con desorganización interna: la *ptisis bulbi*.

Página deliberadamente en blanco

Índice alfabético

Nota: los números de página seguidos de una *f* hacen referencia a figuras; los seguidos de una *t* hacen referencia a tablas.

A

- AAA. Véase Aneurisma de la aorta abdominal (AAA)
- AAC. Véase Angiopatía amiloidea cerebral (AAC)
- A β . Véase β -amiloide (A β)
- ABCA3. Véase Proteína del casete de unión a ATP, miembro 3 (ABCA3)
- Abetalipoproteinemia, 505
- Aborto espontáneo, 638-639
- Abscesos, 83
anaerobios, 248-249
extradurales, 788
- Acalasia, 485
primaria, 485
secundaria, 485
- Acantocéfalos, 513
- Acantólisis, 473
- Acantosis *nigricans*, 689, 710
benigna, 710
definición, 705t
maligna, 710
morfología, 710
- Acetaldehído, 268
deshidrogenasa, 268
- Ácido(s)
acetilsalicílico, 272
araquidónico, metabolitos, 75-82
principales acciones
inflamatorias, 77t
producción, 76f
bilíares, 548
homogentísico, 57
pantoténico, 281t
todo-*trans*-retinoico
(ATRA), 403
valproico, 295
- Ácino, estructuras (diagrama), 445f
- Aclorhidria, 493
- Acné
inflamatorio, 724
no inflamatorio, 724
vulgar, 723-724
morfología, 724
patogenia, 723-724
- Acondroplasia, 732
- Acrocordón, 711
- ACTH. Véase Hormona adrenocorticotropa (ACTH), hiperplasia cortical primaria independiente de ACTH
- Actina
globular (actina G), 13
microfilamentos, 13
- Actina F, 13
- Activación celular, 21-22
transducción de señal, 21-22
- Acumulaciones intracelulares, 56-58
- ADAM, 94
- ADAM-33, 449
- Adaptación, 37
- Addison, enfermedad (insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria), 699
- Adenocarcinoma, 187, 467, 517
colorrectal, 521-526
características clínicas, 526
epidemiología, 523
morfología, 523-526
patogenia, 523, 524f-525f
esofágico, 488
características clínicas, 488
morfología, 488
patogenia, 488
gástrico, 495-496
características clínicas, 496
epidemiología, 496
morfología, 496
patogenia, 496
invasivo, 521
pancreático, alteraciones moleculares, 568t
- Adenoma(s), 185
adenohipofisarios, 666
corticotropos, 666
foliculares, 675
gástrico, 495
gonadótropos, 666
hepático, anticonceptivos orales, 271
hepatocelulares, 555-556
hipofisarios, 663-666
clasificación, 663t
morfología, 665
no funcionales, 666
patogenia, 663-665, 664t

- Adenoma(s) (*cont.*)
 de la lactancia, 648
 lactótrofo, 665
 nefrógeno, 604
 pancreático invasivo, alteraciones moleculares, 568t
 papilar renal, 599-600
 paratiroides, 680
 pleomorfo, 481-482
 productores de aldosterona, 696
 sebáceos, 711
 serrados sésiles, 521
 somatotropos, 665-666
 tiroideo hiperfuncional, 668
 tirótrofos, 666
- Adenomiosis, 627-628
- Adenosarcoma, 631
- Adenosina
 difosfato (ADP), factores de ribosilación, 508
 trifosfato (ATP), 11
 depleción, 43
 generación, pérdida, hipoxia, 45
 producción, 41
 síntesis, reducción, 43
- Adenosis, 647
 vaginal, 623
- Adenovirus, 513
- ADH. Véase Hormona antidiurética (ADH), deficiencia
- Adherencia bacteriana, célula anfitrión, 230
- Adhesión(es)
 bacterianas, 511
 plaquetaria defectuosa, 433
 receptores, 30
- Adipocinas, 688
- Adipocitos
 acciones, 288
 número, regulación, 288
- Adiponectina, 288
- ADN
 alteraciones de la secuencia, detección, 141-142
 daño, 44-45
 apoptosis, 47, 51
 radiación, 277-279
 metilación, 5, 214
 no codificante, 3-5, 4f
- ADP. Véase Adenosina, difosfato (ADP), factores de ribosilación
- Adrenoleucodistrofia, 699, 802
- AEC. Véase Ataxias espinocerebelosas (AEC)
- Afectación hemodinámica, 458
- AFP. Véase α -fetoproteína (AFP)
- Aftas, 472
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 172-173
- AGE. Véase Productos terminales de glucación avanzada (AGE), formación
- Agnesia
 definición, 291
 páncreas, 561
 riñón, 595
- Agentes
 de acción
 directa, iniciadores de la carcinogénesis química, 216
 indirecta, iniciadores de la carcinogénesis química, 216
 físicos, 39
 lesión, 274-279
 toxicidad, 262-263
 no terapéuticos, lesión, 272-274, 273t
 químicos, 39
 toxicidad, 262-263
- Agiria, 779
- Aglutininas frías, 422
- Agranulocitosis, 377-378
 características clínicas, 378
 morfología, 378
 patogenia, 377-378
 toxicidad farmacológica, importancia, 378
- Agregación plaquetaria defectuosa, 433
- Agresiones tóxicas
 perspectiva general, 37-39
 respuestas celulares, 37-61
- Agua, retención, 96-97
- Agujero oval permeable, 349
- AII. Véase Artritis idiopática juvenil (AIJ)
- AIRE. Véase Regulador autoinmunitario (AIRE)
- AL. Véase Amiloide, cadena ligera (AL)
- Alas de mariposa, en LES, 162
- Alcohol
 efectos, 267-270
 factor de riesgo ambiental de cáncer, 192
 miopatías, 768
 oxidación
 de ADH, 268
 de CYP2E1, 268
 toxicidad, 370
- Alcoholismo crónico, 268-270
- Alergia, 146
- Alineación, bioinformática, 144
- Aloinjertos
 definición, 166
 mecanismos de reconocimiento y rechazo, 166-168, 167f
- Alport, síndrome, 585
- Alteración(es)
 epigenéticas, 143, 194-214, 195f
 genéticas, 40
 adquiridas, análisis (indicaciones), 141-142
 hereditarias, análisis (indicaciones), 140-141
 papel, 194-214, 195f

- metabólicas, promoción del crecimiento, 204-206, 205f
- vasculares, 315
 - umbilicales y placentarias, 296
 - visual, 395
- «Alveolitis alérgica», 456
- Alvéolos, apariencia, 442f
- Alzheimer, enfermedad, 795-797
 - genética molecular, 795-797
 - morfología, 797
 - patogenia, 795-797
- AME. Véase Atrofia muscular espinal (AME)
- Ameloblastoma, 476
- Amianto
 - enfermedades, 454
 - complicaciones terapéuticas, 455
 - evolución clínica, 455
 - morfología, 455
 - patogenia, 454-455
 - fibras, tumor iniciador/promotor, 454-455
- Amigdalitis, 478
- Amiloide
 - cadena ligera (AL), 182
 - del envejecimiento, 183
- β -amiloide (A β), 182, 796, 796f
- Amiloidosis, 56, 181-184, 373
 - aparición, 592
 - características clínicas, 184
 - cardíaca senil, 373
 - clasificación, 182t, 183-184
 - hemodiálisis, 183
 - heredofamiliar, 183
 - inmunocitos, 392
 - localizada, 183
 - morfología, 184
 - patogenia, 183-184
 - perivasculares, 430
 - primaria, 183
 - propiedades, 182-183
 - reactiva secundaria, 183
- Aminas
 - biógenas, mediadores de hipersensibilidad inmediata, 149
 - vasoactivas, 74-75
- AMPc. Véase Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)
- Amplicón, análisis de longitud, 142
- Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), 142
- Ampolla, definición, 705t
- ANA. Véase Anticuerpos antinucleares (ANA), en LES
- Anafilaxia sistémica, 149
- Análisis de longitud de fragmentos de restricción, 142
- Anaplasia, 187-188
- ANCA. Véase Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)
- Ancylostoma duodenale* (anquilostoma), 513
- Andersen-Tawil, síndrome, 773
- Anejos
 - epidérmicos, trastornos, 723-724
 - tumores (tumores anexiales), 711
- Anemia, 301, 413-429, 414t-415t
 - aplásica, 428-429
 - morfología, 429
 - patogenia, 429
 - deficiencia de folatos, 426
 - disminución de la eritropoyesis, 423-429
 - enfermedad crónica, 428
 - ferropénica, 426-428
 - características clínicas, 428
 - etiología, 428
 - morfología, 428
 - patogenia, 428
 - fetal, no relacionada con hemólisis inmunitaria, 301
 - hemolítica, 415-423
 - inmunitaria, 422
 - anticuerpos calientes, 422
 - traumatismos en los eritrocitos, 422-423
 - hemorragia, 413-415
 - megaloblástica, 423-426, 423t
 - morfología, 424
 - mieloitica, 429
 - perniciosa, 424-426
 - características clínicas, 426
 - morfología, 424-426. Véase también Vitamina B₁₂, deficiencia, anemias
- Anencefalia, 779
- Anergia, 158
 - cutánea, 455
- Aneurisma(s), 326-329
 - de la aorta abdominal (AAA), 327-328
 - aórtico(s), 327
 - torácico, 328
 - en fresa (aneurismas saculares), 315
 - roto, 785, 785f
 - inflamatorios, 328
 - micóticos, 327
 - patogenia, 327
 - sacular (aneurisma en fresa), 315
 - roto, 785, 785f
 - hemorragia subaracnoidea, 785-786
 - ventricular, 358
 - verdadero, 326
- Anfetaminas, 273-274
- Anfiboles, 454
- Anfitrion
 - daño, 229-231
 - defensas
 - evasión, 210-212
 - infección, 226-227
 - inmunidad, efectos lesivos, 228
 - inmunodeprimido, neumonía, 465

- Anfitrión-patógeno, interacciones, 226-229
- Angelman, síndrome, 140
- Angina
estable, 353
inestable (progresiva), 353
de pecho, 353
- Angiodisplasia, 502
- Angioedema, 717
- Angiofibroma nasofaríngeo, 478
- Angiogenia, 92, 93f, 208
señalización, 92
- Angiomas venosos, 786
- Angiomatosis bacilar, 338
- Angiomolipoma, 600
- Angiopatía amiloidea cerebral (AAC), 785
- Angiopoyetina 1, interacciones, 92
- Angiopoyetina 2, 92
- Angiosarcomas, 339, 375
hepáticos, 339
malignos, 336
- Anitschkow, células, 363
- Ano imperforado, 483
- Anomalías
cromosómicas, 291, 296, 301
fetales, 296
glomerulares aisladas, 584-585
maternas, 296
metabólicas, 112
- Anorexia nerviosa, 280
- Anotación de variantes,
bioinformática, 144
- Anquilostomas, 513
- Anticentrómero, 164
- Anticipación, 771
síndrome del cromosoma X frágil, 136
- Anticoagulantes, 270
- Anticonceptivos orales, 270-271
- Anticuerpo(s)
antifosfolipídicos, síndrome, 107
antinucleares (ANA), en LES, 159
citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), 329-331
perinucleares (p-ANCA), 329
vasculitis sistémica, asociación, 580
deficiencia, 228
frente a células endoteliales, 331
heterófilo, 238
- Antígeno
carcinoembrionario (CEA), 211, 223
de diferenciación específicos del tipo celular, 211
implantados, anticuerpos (importancia), 573
leucocítico humano (HLA)
alelos, 449
HLA-B27, 750
oncofetales, 211
prostático específico (PSA), 223, 619
- Antígeno δ (HDAg), 539
- Antimieloperoxidasa (ANCA-MPO), 329
- Antioxidantes, 44
- Antiproteinasa 3 (PR3-ANCA), 329
- Antitopoisomerasa I (anti-ScI-70), 164
- α_1 -antitripsina, déficit, 547
características clínicas, 547
morfología, 547
patogenia, 547
- Antracosis, 453-454
- Aorta, coartación, 351-352, 351f
- Aparato genital
femenino, 620-643
inferior, infecciones, 620-621
masculino, 607-608
respiratorio, vía de entrada de microbios, 226
superior, infecciones, 621
- APC, genes. Véase Poliposis adenomatosa del colon (APC), genes
- Apéndice, tumores, 527
- Apendicitis aguda, 526-527
avanzada, 526
características clínicas, 526-527
gangrenosa, 526
morfología, 526
patogenia, 526
precoz, 526
supurada, 526
- Aplasia, 291
eritrocítica pura, 398, 429
- Apoplejía hipofisaria, 663, 666-667
- Apoptosis, 21, 47-53, 206
aparición, 39
aumento trastornos, 53
cambios
bioquímicos, 48
morfológicos, 48
características morfológicas, 39t, 48
causas, 47-48
fisiológicas, 47
patológicas, 47-48
célula anfitrión, evasión, 228
defectuosa, trastornos, 53
delección, 158
desregulación, trastornos asociados, 53
linfocitos T citotóxicos, importancia, 48
mecanismos, 48-51, 49f
fase
de ejecución, 51
extrínseca, 50
de inicio, 48
vía intrínseca (mitocondrial), 48, 50f
privación del factor de crecimiento, 51
proceso, división, 48
salud y enfermedad, 51-53
- Apoptosoma, complejo, formación, 48

- APS2. Véase Poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 2, síndrome (APS2)
- Árbol biliar, anomalías, 552-553
- ARN
- análisis, 143-144
 - de interferencia pequeño (pARNi), 5
 - largo no codificante (ARNlnc), 8
 - micro-ARN, 5-8, 7f
 - no codificante largo, 8
- ARNlnc. Véase ARN largo no codificante (ARNlnc)
- Arnold-Chiari, malformación (malformación Chiari II), 780
- Arritmias, 359, 360t
- Arsénico, 265
- Arteria(s)
- hepática, compromiso, 553
 - pulmonares, émbolos grandes, importancia, 458-459
 - renal, estenosis, 320, 593
 - retiniana, 822
- Arterioesclerosis, 320
- hialina, 320
 - hiperplásica, 320
 - del injerto, 375
- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), 785
- Arteritis
- de células gigantes (arteritis temporal), 331
 - características clínicas, 331
 - morfología, 331
 - temporal (arteritis de células gigantes), 331
- Articulaciones, 746
- lesiones seudotumorales, 753-754
 - tumores, 753-754
- Artritis
- aguda, 751-752
 - asociada a enteritis, 750
 - gotosa crónica, 751
 - idiopática juvenil (AIJ), 749-750
 - inducida por cristales, 751-753
 - infecciosa, 750-751
 - por micobacterias, 751
 - psoriásica, 750
 - reactiva, 750
 - reumatoide, 163-165, 747-749
 - evolución clínica, 749
 - morfología, 748-749
 - patogenia, 747-748, 748f - supurativas, 751
 - tofácea crónica, 752
 - vírica, 751
- Artrosis (enfermedad articular degenerativa), 288, 746-747
- evolución clínica, 747
 - morfología, 747
 - patogenia, 747
- Asbestosis, 455
- Ascaris lumbricoides*, 513
- Aschoff, cuerpos, 363
- Ascitis, 533-534
- Asma, 447-450
- atópica (alérgica), 447
 - evolución clínica, 449
 - factores ambientales, 449
 - morfología, 449
 - no atópica, 447
 - patogenia, 448-449
 - ilustración, 448f
 - susceptibilidad genética, 449
- Aspergillus*, 252
- Aspergilosis, 252
- Astrocitoma(s), 805-806
- infiltrantes, 805-806
 - características clínicas, 806
 - genética molecular, 805-806
 - morfología, 806 - pilocítico, 806, 823
 - morfología, 806
- Astrocitos
- Alzheimer de tipo II, 777
 - gemistocíticos, 777
 - reacción, lesión, 777
- Ataxia-telangiectasia, 175, 801
- morfología, 801
- Ataxias espinocerebelosas (AEC), 800
- Atelectasia (colapso), 439
- compresiva, 439
 - por reabsorción, 439
- Aterosclerosis, 56, 108, 320-326
- acelerada, 691
 - dieta, 289
 - epidemiología, 321-322
 - factores de riesgo
 - adicionales, 321-322
 - constitucionales, 321 - infección, 323
 - inflamación, 322-323
 - interacciones celulares, 323f
 - lesión endotelial, 322
 - lípidos, defectos, 322
 - patogenia, 322-323
 - principales factores de riesgo modificables, 321
 - trastorno hemodinámico, 322
- Ateroma, 324
- ATP. Véase Adenosina, trifosfato (ATP)
- ATPasa, membrana sodio-potasio, 11
- ATRA. Véase Ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA)
- Atresia, 291, 347
- biliar, 550
 - características clínicas, 550
 - morfología, 550 - patogenia, 550
 - esofágica, 483
 - estenosis
 - aórtica, 352
 - pulmonar, 352

- Atrofia, 37
 degenerativa, 760-761
 mucosa, 494
 de múltiples sistemas, 799-800
 patogenia, 800
 muscular espinal (AME), 773, 802
 y bulbar, 801-802
 olivopontocerebelosa, 799
 parda, 57
- Auspitz, signo, 719
- Autofagia, 16, 53, 55f, 206
- Autofagosoma, 16
- Autoinmunidad, mecanismos, 158-159
- Autólisis, 41
- Autorregulación regional, 319
- Autorrenovación
 capacidad, 376
 células madre, 35
 cancerosas, 208
- Avulsiones, 764
- Axón, 760
- Azoemia, 570
 posrenal, 570
 prerrenal, 570
- Azufre, dióxido, 263
- B**
- Babesiosis, 255
- Bacillus anthracis*, 241
- Bacterias
 anaerobias, 248-249
 intracelulares
 obligadas, 249-250
 virulencia, 231
- Badajo de campana, anomalía, 610
- Balanopostitis, 607
- Balsas lipídicas, 9
- Barrett, esófago, 487-488
 características clínicas, 488
 morfología, 488
- Bartholin, quiste, 621
- Basofilia, 407
- Bazo, 409-411
 accesorios, 411
 amiloidosis, 184
 neoplasias, 410-411
 sarcoidosis, 456
- Bebés hipotónicos, 768
 diagnóstico diferencial, 773
- Becker, distrofia muscular, 770-771
- Beckwith-Wiedemann, síndrome, 311, 700
- Behçet, enfermedad, 333
- Bellini, conductos,
 carcinoma (carcinoma
 de los conductos
 colectores), 601
- Bence Jones
 proteínas, 392
 proteinuria, 393, 592
- Berger, enfermedad (nefropatía
 por IgA), 584-585
 características clínicas, 584-585
 morfología, 584
 patogenia, 584
- Bergmann, gliosis, 804
- bFGF. Véase Factor de crecimiento
 de fibroblastos básico (bFGF)
- Bifenilo policlorado (PCB), 265
- Bilirrubina, 548
 conjugada, 548
 no conjugada, 548
- Bilis, formación, 548
- Binswanger, enfermedad, 784
- Bioaerosoles, 264
- Biología de sistemas, 25
- Bioterrorismo, agentes, 260
- Biotina, 281t
- Birbeck, gránulos, 408
- Birt-Hogg-Dube, síndrome, 600
- Bisfenol, 266
- Blastomycosis, 465
Blastomyces dermatitidis, 465
- BMP. Véase Proteínas morfogénicas
 óseas (BMP)
- BMP-7, 737
- BMPR2. Véase Receptor 2
 de proteínas morfogénicas
 óseas (BMPR2)
- Bocio(s), 673-674
 coloideo, 673
 endémico, 673
 esporádicos, 673
 multinodular, 674
 evolución clínica, 674
 hiperfuncional, 668
 morfología, 674
 no tóxico difuso (simple), 673-674
 evolución clínica, 674
 morfología, 673-674
- Bociógenos, 668
- Bordetella pertussis*, infecciones, 379
- Borrelia burgdorferi*, 248, 372, 751
- Botulismo, 766
- Bowen, enfermedad, genitales,
 afectación, 608
- Bowman, capa, 815
- B-RAF, 199f, 200
- Brenner, tumores, 636
- Bronconeumonía, 462
- Bronquiectasia, 450, 477-478
 evolución clínica, 450
 morfología, 450
 patogenia, 450
- Bronquiolitis obliterante, 466
- Bronquitis crónica, 446-447
 características clínicas, 447
 morfología, 447
 patogenia, 447
- Brunn, nidos (nidos de epitelio
 transicional), 604
- Bruton, agammaglobulinemia, 172-173

- Budd-Chiari, síndrome, aparición, 553
 Buerger, enfermedad (tromboangitis obliterante), 333-334
 Bulimia, 280
 Bulla, 446
 definición, 705t
 Burkitt, linfoma (LB), 218-219, 391-392
 características clínicas, 392
 inmunofenotipo, 392
 morfología, 392
 patogenia, 391-392
- C**
- Cabeza
 y cuello, 472-482
 infecciones, 473-474
 de medusa, 335, 534
 CAD. Véase Cetoacidosis diabética (CAD)
 CADASIL. Véase Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
 Cadherinas, 15, 208-209
 Cadmio, 265
 Calcificación
 anular mitral, 362
 distrófica, 58
 formación de cristales, propagación, 58
 iniciación (nucleación), 58
 metastásica, 58
 patológica, 58
 Calcio
 absorción intestinal, 285
 citosólico
 aumento, 45
 mantenimiento, 43
 entrada, 43
 homeostasis, pérdida, 43
 reabsorción epitelial tubular renal, 285
 vitamina D, efectos, 285
 Calcitonina, secreción, 668
 Cálculos
 biliares (colecistiasis), 288, 558-559
 pigmentados, 558
 «Calenturas», 473
 Calibre, cambios, 65
 Callo
 fibrocartilaginoso, 737
 óseo, 737
 Calor
 calambres, 275
 golpe, 275
 insolación, 275
 Cambio(s)
 angiógeno, 208
 climático, efectos sobre la salud, 262
 epigenéticos, desregulación génica asociada al cáncer, 214
 epiteliales benignos, significación clínica, 648
 espongiiformes, 792
 fibroquísticos, 647-648
 graso, 40, 56
 hialino, 57
 extracelular, 57
 intracelular, 57
 mamarios no proliferativos, 647-648
 morfológico, 37
 súbitos en la placa, 324-326, 326f
Campylobacter jejuni, 508
 Canalopatías, 359
 miopatías de canales iónicos, 773
 Cáncer(es), 185
 anticonceptivos orales, 270
 ARN no codificante, 214
 aspiración con aguja fina, 222
 base molecular, 194-214, 195f
 caquexia, 220
 caracterización, 197
 células displásicas, progresión, 188
 cervical, detección selectiva y prevención, 626
 citometría de flujo, 222
 de colon hereditario no poliposo, síndrome, 212
 colorrectal hereditario no poliposo, 521
 diagnóstico
 futuro, 223
 de laboratorio, 220-223
 dieta, 289
 diseminación, aparición, 190
 edad, 192
 epidemiología, 190-194
 estudio histológico, 220-222
 etanol, 270
 factores ambientales, 192, 193t
 gástrico(s)
 difuso, 496
 de tipo intestinal, 496
 incidencia, 191f
 global, 190, 191f
 inflamación crónica, 192, 194t
 inmunoquímica, 222
 interpretación citológica, 222
 invasión y metástasis, 190, 208-210, 209f
 de mama
 esporádico, 652
 familiar, 650-652, 651t
 miARN, 214
 mutación p53, 53
 neoplasia maligna
 diagnóstico, 222
 pronóstico, 223
 obesidad, 289
 ocupacional, 193t

- Cáncer(es) (*cont.*)
 pancreático, precursores, 566-568
 predisposición
 genética, 194
 hereditaria, 223
 propiedades de las células
 cancerosas similares a las
 de las células madre, 206-208
 señales de crecimiento,
 autosuficiencia, 196-201
 signos distintivos celulares y
 moleculares, 196
 de tipo ocupacional, 193t
 tiroideo medular familiar, 703
 trastornos adquiridos
 predisponentes, 192-193
 uroteliales papilares de alto grado,
 605
 vías de diseminación, 190
- Candida*, 251
 Candidiasis, 251
 oral (muguet), 473
Cannabis sativa, 274
 Caquexia, 280
 Carbón, máculas, 454
 Carbono, monóxido (CO), 804
 producción, 263
 Carunco, 241
 Carcinogenia
 microbiana, 217-219
 múltiples pasos
 base molecular, 214-216, 215f
 proceso, 196
 promoción, 217
 química
 agentes de acción
 directa, 216
 indirecta, 216
 iniciación, 216
 pasos, 216
 promoción, 216
 radiación, 217, 277-279
- Carcinógenos
 dianas moleculares, 216
 exógenos, 289
 factores de riesgo ambientales
 de cáncer, 192, 193t
 interacciones celulares, 216-219
- Carcinoides
 apendiculares, 499
 de colon, 499
 del intestino medio, 499
 rectales, 499
- Carcinoma(s), 185
 adenoideo quístico, 482
 anaplásico (indiferenciado), 678
 evolución clínica, 678
 morfología, 678
 apocrinos, 711
 basaloides, 622
 basocelular (CBC), 713-714, 813
 morfología, 714
 nevoideo, síndrome (SCBCN), 714
 patogenia, 714, 715f
 de células
 acinares, 569
 claras, 635
 no papilar, 600
 grandes, 467
 pequeñas, 467
 renales, 600-601
 características clínicas, 601
 clasificación, 600-601
 morfología, 601
 cervical, 625-626
 características clínicas, 626
 morfología, 626
 clasificación, 467
 de los conductos colectores
 (carcinoma de los conductos
 de Bellini), 601
 cromóforo, 601
 ductal *in situ*, 654
 morfología, 654
 embrionario, 612
 morfología, 612
 epidermoide, 186-187, 466-467,
 474-476, 488-489, 606, 623,
 713, 815
 biología molecular, 474-476
 características clínicas, 489
 morfología, 476, 489, 713
 patogenia, 474, 489, 713
 tumores epidérmicos
 pre malignos/malignos,
 711-714, 712t
 escamosos queratinizantes, 622
 etiología, 466-467
 evolución clínica, 468
 exposiciones ambientales, 466
 fibrolaminar, 557
 folicular, 677
 evolución clínica, 677-678
 morfología, 677
 hepatocelular (CHC), 556-557
 características clínicas, 557
 morfología, 556-557
 patogenia, 556
 hipofisarios, 666
in situ (CIS), 188, 474, 479
 lesión, 604
 mama, 652, 654
 carcinoma invasivo, 658
 infiltrante, 479
 inflamatorio, 657, 659
 intramucoso, 521
 invasivo(s)
 frente a carcinoma *in situ* (CIS),
 658
 invasivos (infiltrantes), 654-660,
 655t
 morfología, 656-657
 tipos histológicos, 657
 de pene, 608

- lesiones precursoras, 467
 lobular *in situ*, 654
 morfología, 654
 lobulillar invasivo, 657
 mama, 649-652
 etiología, 650-652
 factores de riesgo, 649-650
 incidencia y epidemiología, 649-650, 649f
 masculina, 657
 patogenia, 650-652
 tipos, 652-660
 medular(es), 655t, 657, 678
 de tiroides, 676
 familiar (CMTF), 678
 morfología, 467-468, 678
 mucopidermoide, 482, 815
 nasofaríngeo, 219, 478-479
 NUT de la línea media, 478
 pancreático, 566-569
 características clínicas, 569
 epidemiología, 568-569
 herencia, 568-569
 morfología, 569
 patogenia, 566-568
 papilar, 601, 677
 evolución clínica, 677
 hereditario, 600
 morfología, 677
 variante folicular, 677
 patogenia, 466-467
 pulmón, 466-468
 sebáceo, 711, 813-814
 tímico, 412
 uroteliales
 mixtos, 606
 papilares de bajo grado, 605
 verrugosos, 622
Cardiopatía
 carcinoide, 365-366
 morfología, 366
 congénita (CC), 346-352
 características clínicas, 347-348
 etiología, 346-348, 347t
 patogenia, 346-348, 347t
 hipertensiva, 360-361
 izquierda (sistémica), 360
 sistémica (izquierda), 360
 isquémica (CI), 352-359
 crónica, 358-359
 pulmonar, 360-361
 aguda, 361, 458
 crónica, 361
 reumática, 362-363
 características clínicas, 363
 morfología, 363
 valvular, 361-366
 adquirida, causas, 361
Carditis, 363
Caries, 472
 dental, 472
Cariorrexis, 41
Cariotipo espectral, diagnóstico de cáncer, 222
Carney
 síndrome, 374, 665
 triada, 499
Carnitina palmitoiltransferasa II, déficit, 772
Caroli, enfermedad, 553
CART, neuronas. *Véase* Transcritos regulados por cocaína y anfetamina (CART), neuronas
Cartilago
 hialino, 746
 trastornos
 adquiridos, 733-736
 del desarrollo, 729-733, 731t
 tumores formadores de cartilago, 742-743
Caspasas, 48
 ejecutoras, 51
 iniciadoras, 51
Catabolismo
 del anión superóxido, 44
 intracelular, 17f-18f
Cataratas, 816-817
 subcapsulares posteriores, 816
 β -catenina, 25
Cava
 inferior, vena, síndrome, 335-336
 superior, vena, síndrome, 335-336
Cavéolas, 11
Cavidad
 oral, 472
 lesiones
 cancerosas, 474-476
 precancerosas, 474-476
 peritoneal, 527
 enfermedad inflamatoria, 527
 tumores, 528
CBC. *Véase* Carcinoma basocelular (CBC)
CBP. *Véase* Cirrosis biliar primaria (CBP)
CC. *Véase* Cardiopatía congénita (CC)
CCA. *Véase* Colangiocarcinoma (CCA)
CCDA. *Véase* Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)
CDIS no comedoniano, 654
CDK. *Véase* Cinasas dependientes de ciclinas (CDK)
CDKN1B, codificación, 665
CDKN2A, 203, 566
CE. *Véase* Cuerpo elemental (CE)
CEA. *Véase* Antígeno carcinoembrionario (CEA)
Célula(s), 1-36
 acinares pancreáticas, alcohol (importancia), 563
 alteraciones estructurales (cambio morfológico), 37

- Célula(s) (*cont.*)
- anfitrión
 - adherencia bacteriana, 230
 - metabolismo, manipulación, 228
 - cambio graso, manifestación, 40
 - constituyentes subcelulares básicos, 8f
 - crecimiento, regulación, defectos de las proteínas, 128
 - daño, reconocimiento, 63
 - dendríticas, 704
 - edema, 40
 - aparición, 40
 - endoteliales, 316
 - activación y lesión, 112
 - epiteliales
 - desprendimiento, 208-209
 - escamosas (queratinocitos), 704
 - lesión, riñón, 576
 - escamosas, hiperplasia, 621-622
 - estrelladas hepáticas, proliferación/activación, 530, 531f
 - germinales, tumores, 610-613, 636-637, 636f, 809
 - biomarcadores, 614
 - manifestaciones clínicas, 613-614
 - patogenia, 611
 - gigantes, tumor, 744
 - evolución clínica, 744
 - morfología, 744
 - patogenia, 744
 - vaina tendinosa, 753
 - gliales, reacciones al daño, 777
 - glomerulares residentes, producción, 575
 - hiliares, tumores, 638
 - infectadas por virus, muerte, 53
 - inflamatorias circulantes,
 - lesión isquémica (importancia), 47
 - de los islotes, tumores, 693-694
 - lábil, división, 89
 - lacunares, 400
 - variante RS, 401
 - latentes (células estables), 89
 - lesión reversible, 40
 - madre, 35
 - adultas, 35
 - características, 35
 - cardíacas, 342
 - embrionarias (células ME), 35, 36f
 - hematopoyéticas (CMH), 35, 376
 - origen, 376
 - trasplante, 168-169
 - mesenquimatosas, 35
 - pluripotenciales inducidas (células iPS), 35
 - muerte, 38-39
 - musculares lisas (CML), 315
 - hiperplasia, 459
 - mediales, pérdida, 327
 - vasculares, 317, 459
 - necrosis, características, 41
 - oligodendrogiales, apoptosis, 777
 - parafoliculares tiroideas, 668
 - población, mantenimiento, 2-35
 - que no se dividen (células permanentes), 89
 - regeneración, 89-91
 - sanguíneas
 - diferenciación, 377f
 - intervalos de referencia para adultos, 377t
 - señalización, 21-22, 23f-24f
 - tumorales
 - alojamiento, 210
 - circulantes, 222
 - diseminación vascular, 210
 - metástasis, 208
 - migración, 210
 - Células α , tumores, 694
 - Células β , disfunción, 689
 - Células δ , tumores (somatostatatomas), 694
 - Centro(s)
 - germinales, transformación, 379-380
 - y nodos, proteínas modulares de señalización, 25
 - organizador de microtúbulos (COM), 14
 - de osificación primaria, 727-728
 - Centroblastos, 380
 - Centrocitos, 380
 - Centrosoma, 14
 - CEP. Véase Colangitis esclerosante primaria (CEP)
 - Cerebro
 - absceso, 788
 - morfología, 788
 - edema, 98
 - muerte cerebral, criterios, 783
 - tamaño, 779
 - traumatismos, secuelas, 782
 - Cérvix, 623-626
 - inflamación, 624
 - neoplasias premalignas y malignas, 624-626
 - patogenia, 624-625
 - Cestodos (tenias), 257
 - intestinales, 513
 - Cetoacidosis diabética (CAD), 690-691
 - Cetonemia, 691
 - Cetonuria, 691
 - CFTR. Véase Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
 - CGH de matrices. Véase Hibridación genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices)

- Chagas, enfermedad, 256, 372
 Chancroide, 243
 Charcot-Bouchard, aneurismas, 785
 Charcot-Marie-Tooth (CMT),
 enfermedad, 765
 CHC. Véase Carcinoma hepatocelular
 (CHC)
 CHCM. Véase Hemoglobina
 corpuscular media, concentración
 (CHCM)
 Chédiak-Higashi, síndrome, 169
 Chiari II, malformación, 780
Chlamydia trachomatis, 233-234, 621
 Christmas, enfermedad, 435
 Churg-Strauss, síndrome, 333
 CI. Véase Cardiopatía isquémica (CI)
 Cicatrices, formación
 hígado, 530
 pasos, 91-92, 91f
 Cicatrización, 233
 conjuntival, 814
 Ciclina(s), 32
 Ciclina D1
 sobreexpresión, 476, 680
 transcripción, 202-203
 Ciclo
 celular, 33f
 regulación, activadores e
 inhibidores, 32, 34f
 menstrual, histología endometrial,
 626
 CID. Véase Coagulación intravascular
 diseminada (CID)
 CIE. Véase Colestasis intrahepática
 del embarazo (CIE)
 Cigomicosis (mucormicosis), 252-253
 Cilindromas, aparición, 711
 Cinasas
 dependientes de ciclinas (CDK), 32
 de lípidos, 22
 Cinc, 282t
 Cinesinas, 14
 Cininas, sistema, coagulación, 82
 Circulación enterohepática, 548
 Circunvoluciones, formación,
 779-780
 Cirrosis, 532-533
 alcohólica, irreversibilidad, 544
 biliar primaria (CBP), 551-552
 características clínicas, 552
 morfología, 551
 principales características, 551t
 criptógena, 532
 características clínicas, 533
 Cirugía /radiación hipofisarias, 666
 CIS. Véase Carcinoma *in situ* (CIS)
 Cisticercosis, 257
 Cistitis, 571
 aguda, 603-604
 crónica, 603-604
 formas, 604
 glandular, 604
 intersticial (síndrome de dolor
 pélvico crónico), 604
 polipoidea, 604
 quística, 604
 Cistoadenocarcinoma mucinoso,
 527
 Cistoadenoma(s), 185
 papilar linfomatoso, 482
 serosos, 566
 Citocinas, 21, 77-80, 78t, 79f, 146
 inflamación aguda, 80
 mediadores, 149
 proinflamatorias, producción,
 692
 Citocromo c, liberación, 48
 depleción de ATP, 45
 Citoesqueleto, 13-15, 14f
 Citomegalovirus, 237, 790
 Citometría de flujo, cáncer, 222
 Citoplasma granular eosinófilo, 671
 Citoqueratinas, 13
 Citotoxicidad
 celular dependiente de anticuerpos
 (CCDA), 149
 mediada por células, 156
 CIV. Véase Comunicación
 interventricular (CIV)
 Civatte, cuerpos, 720
 Cloroquina, miopatías, 768
Clostridium botulinum, 249
Clostridium difficile, 249
Clostridium tetani, 249
 CMH. Véase Células madre
 hematopoyéticas (CMH)
 CML. Véase Células musculares
 lisas (CML)
 CMTF. Véase Carcinoma medular
 de tiroides familiar (CMTF)
c-MYC, oncogén, expresión, 382
 CO. Véase Carbono, monóxido (CO)
 Coagulación
 anomalía, 641
 cascada, 101-104, 102f
 factores limitantes, 101-104
 intravascular diseminada (CID),
 108, 435-437
 características clínicas, 435-437
 etiología, 435-437
 morfología, 435
 patogenia, 435-437, 436f
 productos, 82
 sistema de cininas, 82
 Coartación posductal, 351-352
 Cobre, 282t
 Cocaína, 272
 efectos
 cardiovasculares, 272
 sobre el embarazo, 272
 sobre el SNC, 272
Coccidioides immitis, 699
 Coccidioidomicosis, 465
 Colagenasas intersticiales, 93-94

- Colágeno(s), 30
 bandas, 401
 depósito, 93
 fibrilares, 30
 no fibrilares, 30
 de tipo
 I, enfermedades, 732-733
 II, IX, X y XI, enfermedades asociadas a mutaciones, 731t, 733
- Colangiocarcinoma (CCA), 557
 morfología, 557
- Colangiopatías autoinmunitarias, 551-553
- Colangitis
 ascendente, 541, 549
 esclerosante primaria (CEP), 552-553
 características
 clínicas, 552
 principales, 551t
 morfología, 552
- Colecistitis, 559-560
 aguda, 559
 alitiásica, 559
 litiásica, 559
 características clínicas, 559
 crónica, 559-560
 características clínicas, 560
 morfología, 560
 morfología, 559
 patogenia, 559
 xantogranulomatosa, 560
- Colelitiasis (cálculos biliares), 288, 558-559
 características clínicas, 558-559
 morfología, 558
 patogenia, 558
- Cólera, 508
 características clínicas, 508
 patogenia, 508, 509f
- Colestasis, 549
 canalicular, 550
 ductulillar, 550
 intrahepática del embarazo (CIE), 555
 morfología, 549
 neonatal, 550
- Colesteatomas, 480
- Colesterol, 56
 cálculos biliares, 558
 ésteres, 56
 transporte y metabolismo, 123f
- Colesterosis, 56
- Colitis
 colagenosa, 518
 crónica, causas, 517-518
 por derivación, 517
 linfocítica, 518
 microscópica, 518
 pseudomembranosa (CSM), 512
 características clínicas, 512
 morfología, 512
 ulcerosa, 514, 517
 características clínicas, 517
 enfermedad de Crohn, 515t
 morfología, 517
- Colon, 500
 carcinogenia, vía de reparación descompensada, 525f
- Comedocarcinoma, 654
- Complejos de adhesión focales, 15
- Complemento
 activación, 47
 proteínas, 228
 sistema, 80-82
 activación y funciones, 81f
 defectos, 169-170
- Complicaciones
 oculares diabéticas, 693
 tromboembólicas, 366
- Componente M, 392
- COM. Véase Centro organizador de microtúbulos (COM)
- Comunicación(es)
 interauriculares, 349
 interventricular (CIV), 348f, 349
- Concentración de alcohol en sangre, 267
- Condiloma acuminado, 608, 622, 725
- Condrocitos, 727-728
- Condromas, 742-743
 evolución clínica, 742-743
 morfología, 742
 patogenia, 742
- Condrosarcoma, 743
 morfología, 743
- Conducción cardíaca
 anómala, 343
 defectos, 682
- Conducto(s)
 arterioso persistente, 348f, 349
 biliares, 529-535
 de gran calibre, obstrucción, 549
 morfología, 549
 endocervical, 623-624
 galactóforos, metaplasia escamosa, 646
 pancreáticos, obstrucción, 562
 tirogloso, quiste, 480
- Conexinas, 15
- Conexiones, 15
- Congestión, 98
 aguda, 98
 crónica, 98
 morfología, 98
 pasiva, 554
 proceso pasivo, 98
 pulmonar, 344
- Conjuntiva, 814-815
 anatomía funcional, 813f, 814
 bulbar, 814
 palpebral, 814

- Conmoción, 781
 Conn, síndrome, 696
 Contaminación
 del aire, 263-264
 externo, 263
 interno, 264
 ambiental, 263-265
 Contaminantes medioambientales,
 metales, 264-265
 Contenido gástrico, reflujo, 486
 Contracturas
 designación, 95
 formación, 95
 Control glucémico, monitorización, 693
 Contusiones, 781
 por golpe, 781
 Corazón, 341-375
 amiloidosis, 184
 conducción cardíaca
 anómala, 343
 enfermedad, trastornos
 reumatológicos,
 asociación, 374
 envejecimiento, efectos, 342
 estructura y especializaciones, 341-342
 flujo retrógrado, 343
 fracaso del bombeo, 343
 hipertrofia, 360
 insuficiencia, 343-345
 células, 439-440
 izquierdo hipoplásico, síndrome, 352
 miocardio, 341
 riego sanguíneo, 342
 rotura, 343
 sistema de conducción, 341-342
 tumores, 374-375
 válvulas, 341
 Cordón(es)
 espermático, 610
 proximal, afectación, 610
 sexuales y del estroma, tumores, 610,
 637-638
 gonadal, 614
 Coriocarcinoma, 612-613, 637, 643
 características clínicas, 643
 morfología, 612-613, 643
 Coristomas, lesiones no neoplásicas, 187
 Córnea, 816
 anatomía funcional, 815
 degeneraciones, 816
 Correlación genotipo-genotipo, gen
 de la fibrosis quística, 304
 Corteza suprarrenal, 695-700
 Corticotrofos, 661
Corynebacterium diphtheriae, 240, 372
 Cowden, síndrome, 711, 811
 Cráneo, fracturas, 780-781
 Craneofaringioma(s), 667
 adamantinomatoso, 668
 papilar, 668
 Crecimiento(s)
 fetal, restricciones, 295-296
 señales, autosuficiencia, 196-201
 superficiales multifocales, 714
 Crestas de las circunvoluciones,
 781
 Cretinismo, 670
 Creutzfeldt-Jakob, enfermedad,
 792-793
 morfología, 792-793
 variantes, 792-793
 Crigler-Najjar, síndrome
 tipo I, 548
 tipo II, 549
 Crioglobulinemia, 395
 Criptococosis, 251-252
 Criptorquidia, 608-609, 611
 morfología, 609
 Crisis
 aplásica, 416
 hemolítica, 416
 mitótica, evasión, 206-207
 suprarrenal, 698
 Crohn, enfermedad, 516-517
 aspecto en empedrado, 516
 características clínicas, 516-517
 colitis ulcerosa, 515t
 morfología, 516
 Cromafín, 701
 Cromatina, 5
 Cromosoma
 en anillo, 131
 X frágil
 síndrome, 136-139
 temblor/ataxia, 139
 Cromotripsis, 214
 Crooke, cambio hialino, 695
 Crup, 479
Cryptococcus neoformans, 251
Cryptosporidium, 514
 CSM. Véase Colitis pseudomembranosa
 (CSM)
 Cuello, 480-481
 Cuerdas vocales, nódulos y pólipos
 (nódulos reactivos), 479
 Cuerpo(s)
 amiláceos, 777
 asteroides, 456
 caloso, agenesia, 780
 carotídeo, tumor (paraganglioma),
 480-484
 elemental (CE), 249
 ferruginosos, 455
 Curio (Ci), 276
 Curling, úlceras, 491
 Cushing
 enfermedad (hipersecreción
 hipofisaria de ACTH),
 666, 695
 síndrome (hipercortisolismo),
 695-696
 úlceras, 491
 CXC, quimiocinas, 78
 CX₃C, quimiocinas, 80

D

- Dandy-Walker, malformación, 780
- Daño
 alveolar difuso, 110, 440-443
 mitocondrial, 43
 vascular
 esclerosis sistémica, 164
 radiación ionizante, 277
- Darier, signo, 716
- De Quervain, tiroiditis, 672
- Debilidad focal de la pared intestinal, 518
- Defecto(s)
 adquiridos, anomalías de la coagulación, 433
 anatómico bilateral, 610
 cortical fibroso, 745
 morfología, 745
 epiteliales, 516
 tubulares renales, 571
- Defensa del anfitrión
 mediada por citocinas, resistencia, 228
 mediada por el complemento, resistencia, 228
 mediada por quimiocinas, resistencia, 228
- Deficiencias hereditarias, 433
- Deformaciones, 290
- Degeneración(es)
 axónica, 763-764
 balonzante, 540
 cerebelosa subaguda, 810
 corticobasal, 799
 morfología, 799
 espino-cerebelosas, 800-801
 macular asociada a la edad (DMAE), 822
 nigroestriada, 799
 quística de la media, 327
 retinianas, 822
 valvular calcificada, 361-362
 walleriana, 760-761
- Deleciones
 cromosómicas, 130
 desregulación génica asociada al cáncer, 214
- Demanda miocárdica, aumento, 352
- Demencia(s)
 cuerpos de Lewy, 799
 frontotemporal-TDP, 798
 morfología, 798
 lobulares frontotemporales (DLFT), 797-798
 multiinfarto, 784
 postraumática (demencia pugilística), 782
 vascular, 784
- Dendrocitos, 704
- Denys-Drash, síndrome, 310
- Depósito
 de amiloide estromales, 678
 de cadenas ligeras, enfermedad, aparición, 592
 de cristales de pirofosfato cálcico, enfermedad (seudogota), 753
 características clínico-patológicas, 753
 morfología, 753
 lisosómico, enfermedades, 124-128, 126t
- Derivaciones, 347-348
 de derecha a izquierda, 347, 348f, 350-351
 de izquierda a derecha, 347-349
 portosistémicas, 534
- Dermatitis
 de contacto, 156
 eccematosa aguda, 718
 morfología, 718
 patogenia, 718
 herpetiforme, 504, 722-723
 morfología, 723
 patogenia, 723
 seborreica, 719-720
 morfología, 720
 patogenia, 719-720
- Dermatofibroma (histiocitoma fibroso benigno), 714
- Dermatofibrosarcoma *protuberans*, 714-716
 morfología, 716
 patogenia, 714
- Dermatografismo, 716
- Dermatomiositis, 767-768
- Dermatosis
 inflamatoria(s)
 aguda, 717-719
 crónicas, 719-720
 papulosa negra, 710
- Dermis, tumores, 714-716
- Derrame(s), 96-98
 pericárdico, 373
 pleural(es), 470
 inflamatorios, 470
 no inflamatorios, 470
- Desarrollo dental, defectos, 682
- Descemet, membrana, 815
- Descompresión, síndrome, 110, 738
 forma crónica, 110
- Desequilibrios nutricionales, 40
- Desgaste telomérico, 59
- Desmina, 13
- Desmoplasia, 185
- Desmosoma(s), 15
 en cinturón, 15
 puntiformes, 15
- Desorganización de los miocitos, 371
- Desprendimiento de retina, 821
 no regmatógeno, 821
 regmatógeno, 821

- Desregulación inmunitaria,
 poliendocrinopatía, enteropatía
 y asociación a X (IPEX), 505
- Destrucción
 fagocítica, resistencia, 228
 ósea, 58
- Detección de variantes, bioinformática,
 144
- Diabetes
 alteraciones cardiovasculares, 693
 características clínicas, 685t,
 689-693, 690f
 complicaciones crónicas, 691-692
 manifestaciones clínicas, 692-693
 morfología, 692-693
 crónica, manifestaciones clínicas,
 693
 embarazo, 689
 formas monogénicas, 689
 insípida, 667
 juvenil de inicio en la madurez
 (MODY), 689
 lipoatrófica, 689
 materna, 293
 mellitus, 57, 321, 682-693, 821
 características clínicas, 763
 clasificación, 683, 684t-685t
 diagnóstico, 683
 homeostasis de la glucosa,
 683-687
 neuropatía periférica, 763
 tipo 1, 683
 aparición, 689
 patogenia, 687
 susceptibilidad genética, 687
 tipo 2, 288, 683
 patogenia, 687-688
 metabólica aguda, complicaciones,
 691
 neonatal permanente, 686f, 689
 secundaria, 696
 y sordera heredadas de la madre
 (DSHM), 689
- Diámetro de las miofibrillas, variación,
 771
- Diapédesis (transmigración), 69
- Diarrea, 502-505
 «del viajero», 508
- Diátesis
 hemorrágica, 430-438
 causa, 404
 relacionada con anomalías en
 los factores de coagulación,
 433-435
 trombóticas, 220
- Dientes, enfermedades y estructuras
 de soporte, 472
- Dieta
 ateroesclerosis, 289
 cáncer, 289
 factores de riesgo ambientales
 de cáncer, 192
- Diferenciación, 187-188
- Dificultad respiratoria neonatal,
 síndrome, 296-298
 características clínicas, 297-298
 morfología, 297
 patogenia, 296-298, 297f
- Difteria, 240, 763
- Difusión pasiva a través de la membrana,
 9-11
 transportadores y canales, 11, 12f
- DiGeorge, síndrome, 173
- Digestión
 intraluminal, 502
 terminal, 502
- Dineínas, 14
- Dioxinas, 265
- Disacaridasa, deficiencia (deficiencia
 de lactasa), 505
- Diseccción, 326-329
 aórtica, 328-329
 características clínicas, 329
 morfología, 328
 patogenia, 328
- Diseminación
 hematógena, 190, 786
 linfática, 190
- Disfunción
 celular, hipersensibilidad mediada
 por anticuerpos (tipo II), 150
 contráctil, 358
 diastólica, 343
 endotelial, 316, 316f
 desequilibrio de factores
 angiogénicos y antiangiogénicos,
 641
 mitocondrial, reversibilidad
 (incapacidad), 44
 orgánica, 112
 plaquetaria, 407
 sistólica, 343
 tubular, 736
- Disgenesia testicular, síndrome (SDT),
 611
- Disgerminoma, 637
- Disociación electromecánica, 458
- Disolventes orgánicos, 265
- Disostosis, 729-730
- Displasia, 188, 291, 494, 732
 fibromuscular, 315
 fibrosa, 745-746
 evolución clínica, 746
 morfología, 746
 patogenia, 745-746
 preinvasiva, detección, 487
 renal multiquistica, 598
 tanatofórica, 732
- Disqueratosis, definición, 705t
- Distrofia(s), 816
 estromales, 816
 facioescapulohumeral, 772
 miotónica, 771
 patogenia, 771

- Distrofia(s) (*cont.*)
 muscular(es), 768, 770-773
 congénitas, 768
 de las cinturas, 772
 ligada al cromosoma X, mutación del
 gen de la distrofina, 770-771
 características clínicas, 771
 morfología, 771
 patogenia, 770-771, 770f
- Distrofina, mutación, distrofia
 muscular ligada al cromosoma X,
 770-771
 características clínicas, 771
 morfología, 771
 patogenia, 770-771, 770f
- Diverticulitis sigmoidea, 518
 características clínicas, 518
 morfología, 518
 patogenia, 518
- Divertículo(s), 485
 epifrénico, 485
 evaginaciones vesicales, 603
 faringoesofágico, 485
 por tracción, 485
 verdadero, 484
- Diverticulosis, 518
- División asimétrica, células madre, 35
- DLFT. *Véase* Demencias lobulares
 frontotemporales (DLFT)
- DMAE. *Véase* Degeneración macular
 asociada a la edad (DMAE)
- DME. *Véase* Emery-Dreifuss, distrofia
 muscular (DME)
- Döhle, cuerpos, 379
- Dolor óseo, 388
 a la presión, 388
- Dominio de muerte citoplásmico, 50
- Down, síndrome, 131, 132f-134f
- Drepanocitosis, 416-418
 características clínicas, 418
 morfología, 418
 patogenia, 417-418
- Dressler, síndrome, 358
- DSHM. *Véase* Diabetes y sordera
 heredadas de la madre (DSHM)
- Dubin-Johnson, síndrome, 549
- Duchenne, distrofia muscular, 770-771
- Dupuytren, contractura (fibromatosis
 palmar), 757
- Duret, hemorragias, 779
- E**
- EAD. *Véase* Enfermedad articular
 degenerativa (EAD)
- Eccema, 718
- Eclampsia, 554-555, 640
 morfología, 555
- ECM. *Véase* Enfermedad de cambios
 mínimos (ECM)
- Ectasia(s)
 ductal, 646
 vasculares, 336-337
- Ectocérvix, 623-624
- Ectopia, 483-484
 de la mucosa gástrica, 483-484
- Edad
 cáncer, 192
 muerte (relación), 292t
- Edema, 96-98
 angioneurótico hereditario, 717
 características clínicas, 98
 categorías fisiopatológicas, 97t
 cerebral, 777-778
 definición, 65
 hidrópico, definición, 705t
 intercelular, 473
 intracelular, 473
 morfología, 97-98
 parenquimatoso cerebral, 777
 pulmonar, 98, 439-440
 clasificación/causas, 440t
 subcutáneo, 97
 en zonas en declive, 97
- Edición del receptor, 157
- Edwards, síndrome, 131, 132f-134f, 484
- Efectos
 de masa locales, 663
 del oxígeno, efectos, hipoxia, 277
 pleótopos, 27
- Efélides (pecas), 704
- EGF. *Véase* Factor de crecimiento
 epidérmico (EGF)
- Ehlers-Danlos, síndrome, 122-123,
 122t, 327
- EHNA. *Véase* Esteatohepatitis
 no alcohólica (EHNA)
- EIC. *Véase* Enfermedad de inclusión
 citomegálica (EIC)
- EICA. *Véase* Enfermedad de injerto
 contra anfitrión (EICA)
- Eicosanoides, 575
- Eisenmenger, síndrome, 348
- ELA. *Véase* Esclerosis lateral
 amiotrófica (ELA)
- Elastina, 30
- Elementos estromales, metástasis, 210
- Eliminación de residuos, 16-19, 17f-18f
- Embarazo
 colestasis intrahepática, 555
 ectópico, 639
 características clínicas, 639
 hepatopatía asociada, 554-555
 hígado graso agudo, 555
 precoz, trastornos, 638-639
 tardío, trastornos, 639-641
- Embolia, 108-110, 783
 gaseosa, 110
 grasa, 109
 síndrome, 109
 pulmonar (EP), 109, 458-459
 evolución clínica, 458-459
- Émbolos paradójicos, 109, 347
- EMDA. *Véase* Encefalomiелitis
 diseminada aguda (EMDA)

- Emery-Dreifuss, distrofia muscular (DME), 771
- Empiema subdural, 788
- ENA. Véase Esteatosis hepática no alcohólica (ENA)
- Encefalitis
 límbica, 810
 vírica transmitida por artrópodos, 789
- «Encéfalo de respirador», 783
- Encefalocele, 779
- Encefalomiелitis
 diseminada aguda (EMDA), 794
 necrosante hemorrágica aguda (ENHA), 794
- Encefalomiopatías mitocondriales, 803
- Encefalopatía
 hepática, 532, 804
 hipertensiva, 784
 aguda, 784
 hipóxica, 344, 783
 isquémica, 783
 mitocondrial con acidosis láctica y episodios parecidos a ictus (MELAS), 803
 multiquistica, 780
- Encondromas, 742
- Endoarteritis obliterante, 788-789
- Endocarditis
 infecciosa, 107, 363-364
 aguda, 364
 características clínicas, 364
 criterios diagnósticos, 365t
 morfología, 364
 patogenia, 364
 subaguda, 364
 marasmática, 364-365
 trombótica no bacteriana (ETNB), 107, 364-365
 con vegetaciones, formas principales, 363f
 verrugosa (Libman-Sacks) (vegetaciones estériles), 107
- Endocitosis, 11
 mediada por cavéolas, 11
 mediada por receptores, 13, 16
- Endocrinopatías, síndromes paraneoplásicos, 220
- Endoftalmitis, 819
- Endometrio
 carcinoma, 629-631, 629t, 630f
 manifestaciones clínicas, 631
 morfología, 629, 631
 tipo I (endometrial), 629
 tipo II (seroso), 629-631
 cuerpo, 626-632
 trastornos inflamatorios, 627
 tumores malignos, 629-631
- Endometriosis, 527, 627-628
 características clínicas, 628
 morfología, 628
- Endometritis
 aguda, 627
 crónica, 627
- Endoprótesis endovascular, 340
- Endosomas tempranos, 11-13
- Endotelio, 104
 actividades anticoagulantes, 104f
 adherencia leucocítica, 67
 corneal, 815
 migración leucocítica, 68f, 69
 moléculas de adhesión, inducción, 67, 69t
 venular, contracción, 65
- Endotoxina, 231
- Enfermedad(es)
 ambientales, 261
 ampollas (bulosas), 720-723, 721f
 arritmógenas, genes causales, 360t
 arterial coronaria, riesgo, 288
 articular degenerativa (EAD), 746
 aterosclerótica
 consecuencias, 324-326, 325f
 debilitamiento de la pared vascular, 326
 trombosis, 326
 vasoconstricción, 326
 autoinmunitarias, 146, 156-159, 157t
 afectación pulmonar, 452
 características, 159
 principios, 158-159
 bulosas (enfermedades ampollas), 720-723, 721f
 de Cadena H, 392
 de cambios mínimos (ECM), 582
 características clínicas, 582
 etiología, 582
 morfología, 582
 patogenia, 582
 cardiovascular, anticonceptivos orales, 270
 carga global, efectos ambientales, 261
 causa (etiología), 37
 celíaca, 503-504
 características clínicas, 504
 morfología, 504
 patogenia, 503-504, 504f
 cerebrovascular(es), 782-786
 carga global, 261
 hipertensiva, 784
 infecciones, 786-792, 787t
 colestásicas, 548-549
 coronaria, carga global, 261
 crónica, anemia, 428
 por depósito neuronal, 802
 desmielinizantes, 793-794
 diarreica, defectos, 503t
 evolución, mecanismo (patogenia), 37
 fibropoliquistica, 552-553
 fibrosantes, 451-455

- Enfermedad(es) (*cont.*)
- glomerular(es), 571-586, 572t
 - progresión, mecanismos, 576
 - secundaria, 571
 - granulomatosa(s), 455-456
 - crónica, 169
 - hepatocelular, 429
 - hidatídica, 257
 - hipofisaria, manifestaciones clínicas, 661-663
 - de inclusión citomegálica (EIC), 237
 - infecciosa(s), 225-260
 - emergentes, 259-260, 259t
 - inflamatoria, 527
 - intestinal, 514-517
 - epidemiología, 514
 - patogenia, 514-516, 515f
 - pélvica, 621
 - de injerto contra anfitrión (EICA), 168-169, 518, 554
 - intersticial(es), 586-592
 - difusa (restrictiva) crónica, 450-458
 - evolución clínica, 588-589
 - morfología, 588
 - patogenia, 587-589
 - relacionadas con el tabaquismo, 457
 - isquémica intestinal, 501-502
 - características clínicas, 502
 - morfología, 501-502
 - patogenia, 501
 - macrovascular, 691
 - diabética, 692
 - mamaria proliferativa
 - con atipia, 648
 - morfología, 648
 - sin atipia, 647t, 648
 - metabólicas
 - adquiridas, 803-804
 - genéticas, 802-803
 - tóxicas, 803-804
 - microorganismos, 225-226
 - microvascular, 691
 - miocárdica, causas, 373
 - mixta del tejido conjuntivo, 160t, 165
 - monostótica, 745
 - mucosa relacionada con el estrés, 491
 - características clínicas, 491
 - morfología, 491
 - patogenia, 491
 - neurodegenerativas, 53, 794-802
 - características, 795t
 - neuromusculares, 760
 - nutricionales, 279-289
 - origen vascular, 458-460
 - patogenia, 3
 - pericárdica, 373-374
 - poliostótica, sin disfunción endocrina, 745
 - priónicas, 792-793
 - genética molecular, 792
 - patogenia, 792
 - proceso, aspectos, 37
 - pulmonar(es)
 - inducida por radiación, aparición, 455
 - infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, 465-466
 - intersticial
 - asociada a bronquiolitis respiratoria, 457
 - crónica, principales categorías, 451t
 - obstructiva(s), 443-450
 - crónica (EPOC), 443
 - restrictiva, 443, 450-451
 - quística(s)
 - adquirida (asociada a diálisis), 598
 - medular de inicio adulto, 597-598
 - renales, resumen, 596t
 - por reflujo gastroesofágico (ERGE), 486
 - renales, manifestaciones clínicas, 570-571
 - residual, detección, 223
 - sistémicas
 - deficiencias inmunitarias asociadas, 174-175
 - por depósito de inmunocomplejos, 152
 - manifestaciones orales, 474, 475t
 - de transmisión sexual (ETS), 231, 232t
 - transmisión, 231
 - trofoblástica gestacional, 641-643
 - tromboembólica, 96-114
 - tubulares, 586-592
 - evolución clínica, 588-589
 - morfología, 588
 - patogenia, 587-589
 - tubulointersticiales, 591-592
 - ulcerosa péptica, 493-494
 - características clínicas, 494
 - epidemiología, 494
 - patogenia, 494
 - vasculares, riñón, 592-594
 - venooclusiva, 554
- Enfisema, 443-446
 - acinar distal (paraseptal), 445
 - centroacinar (centrolobulillar), 443
 - evolución clínica, 446
 - formas, 446
 - intersticial, 446
 - morfología, 446
 - panacinar (panlobulillar), 443
 - patogenia, 445-446
 ENHA. Véase Encefalomiélitis necrosante hemorrágica aguda (ENHA)

- Enlaces cruzados en el receptor, 22
- Entamoeba histolytica*, 513
- Enteritis regional, 514
- Enterobius vermicularis* (oxiuros), 513
- Enterocolitis
- bacterianas, características, 506t-507t
 - por *Campylobacter*, 508
 - características clínicas, 508
 - patogenia, 508
 - infecciosa, 505-514
 - necrosante, 298
 - parasitaria, 513-514
- Enteropatía
- ambiental, 504-505
 - autoinmunitaria, 505
 - sensible al gluten, 503
- Envejecimiento celular, 58-61, 60f
- Enzimas
- defectos, trastornos asociados, 124-128
 - lisosómicas, 72
 - insuficiencia, 73
 - mediadoras de hipersensibilidad inmediata, 149
- Eosinofilia, 88
- pulmonar, 457
 - secundaria, 457
- Eosinófilos, 86
- EP. Véase Embolia pulmonar (EP)
- Ependimomas, 807
- características clínicas, 807
 - mixopapilares, 807
 - morfología, 807
- Epidermólisis ampollosa, 723
- Epididimitis
- inespecífica, 609
 - infantil, 609
- Epidídimo, 608-614
- atrofia, 609
 - cambios regresivos, 609
 - inflamación, 609-610
 - malformaciones congénitas, 608-609
 - reducción de la fertilidad, 609
 - torsión, 610
 - trastornos vasculares, 610
- Epigenética, 5
- Epigenoma, 223
- Epilepsia mioclónica, 803
- Epispadias, 607
- Epitelio visceral, lesión, 582-583
- EPOC. Véase Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Epstein-Barr, virus (VEB), 218-219
- implicación, 382
 - infecciones, 238
- ERGE. Véase Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)
- Eritema
- en heliotropo, 767-768
 - indurado, 725
 - malar, en LES, 162
 - marginado, 363
 - multiforme, 718-719
 - morfología, 718-719
 - patogenia, 718
 - nudoso, 724
- Eritroblastosis fetal, 421
- Eritrocitos, intervalos de referencia en los adultos, 413t
- Eritrocitosis, 407
- Eritroplasia, 474
- Eritropoyesis, descenso, anemia, 423-429
- Eritropoyetina, aumento, policitemia secundaria, 430
- Erliquiosis, 250
- ERO. Véase Especies reactivas del oxígeno (ERO)
- Erosión, definición, 705t
- Escama, definición, 705t
- Escherichia coli*, 511
- enteroagregante (ECEA), 511
 - enterohemorrágica (ECEH), 511
 - enteroinvasiva (ECEI), 511
 - enterotoxigena (ECET), 511
- Esclerodermia, 164-165
- difusa, 164
 - limitada, 164
- Esclerosis, 571
- lateral amiotrófica (ELA), 801
 - características clínicas, 801
 - genética molecular, 801
 - morfología, 801
 - patogenia, 801
 - múltiple, 793-794
 - características clínicas, 794
 - morfología, 793
 - patogenia, 793
 - nodular, 400-401
 - sistémica, 160t, 164-165
 - tuberosa, complejo, 811
- Esclerótica, 815
- «azul», 732
- Eserocitosis hereditaria, 415-416
- características clínicas, 416
 - morfología, 416
 - patogenia, 416
- Esfingomielina, 9
- Esfingomielinasa ácida, 125
- Esofagitis, 485-487
- eosinófila, 487
 - infecciosa, 486
 - morfología, 486
 - química, 486
 - por reflujo, 486-487
 - características clínicas, 487
 - morfología, 486-487
 - patogenia, 486
- Esófago, 485
- Espacio
- extracelular, depósitos de proteína, 56
 - intermembrana, mitocondria, 19

- Espasmo, 485
 esofágico difuso, 485
- Especies reactivas del oxígeno (ERO),
 43, 70-72
- Espectros mutacionales,
 gen de la fibrosis quística, 304
- Espermatocele, 614
- Espina bífida, 779
- Espironolactona, cuerpos, 696-697
- Espiroquetas, 247-248
- Esplenitis aguda inespecífica, 409
- Esplenomegalia, 388, 396, 409, 534
 congestiva, 409-410
 LES, 162
 trastornos, 410t
- Espondilitis
 anquilosante, 750
 reumatoide, 750
- Espondiloartropatías seronegativas, 750
- Espongiosis, definición, 705t
- Esponjosa, expansión mixomatosa, 362
- Esprúe
 celiaco, 503
 tropical, 504
- Esquistosomiasis, 258, 513
- Estado
 asmático, 449
 mármoleo, 780
 mental, cambios, 682
- Estadio involutivo coloide, 674
- Esteatofibrosis alcohólica, 543
- Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA),
 532, 545f
- Esteatorrea, 502
- Esteatosis (cambio graso), 56
 causas hepáticas, 56
 hepática, 543
 hepatomegalia, asociación, 543
 no alcohólica (ENA), 288, 529,
 544
 características clínicas, 544
 evolución natural, 545f
 morfología, 544
 patogenia, 544
 resultado, 543
- Estenosis, 483
 aórtica, 361-362
 atresia, 352
 características clínicas, 361-362
 morfología, 361
 aterosclerótica, 324
 pilórica, 484
 adquirida, 484
 hipertrofica congénita, 484
 pulmonar, atresia, 352
 subaórtica, 352
- Esteroides anabolizantes, 271-272
- Estesioneuroblastoma (neuroblastoma
 olfativo), 478
- Estimulación
 inmunitaria crónica, 383
 vagal, umbral, 447
- Estímulos sociales, 39
- Estómago, 489-491
- Estrangulación, 500
- Estrés
 perspectiva general, 37-39
 respuestas celulares, 37-61, 38f
 oxidativo, 43-44
 suprafisiológico, 370
- Estrías grasas, 324
- Estrógenos
 exposición, factor de riesgo
 ambiental de cáncer, 192
 receptores (RE), 659-660
- Estroma
 endometrial, tumores, 631
 interlobulillar
 lesiones, 660
 tumores malignos, 660
- Estromelisin, 93-94
- Estrongiloidosis, 257
- Estudio histológico, cáncer, 220-222
- Etanol, 268, 804
 cáncer, 270
 metabolismo, 269f
- Etiología, 37
- ETNB. Véase Endocarditis trombótica
 no bacteriana (ETNB)
- ETS. Véase Enfermedades
 de transmisión sexual (ETS)
- Ewing, sarcoma, 743-744
 evolución clínica, 744
 morfología, 743-744
 patogenia, 743
- Excoriación, definición, 705t
- Excrecencias pseudodiverticulares de
 colon adquiridas (diverticulosis),
 518
- Exocitosis, 13
 definición, 705t
- Exostosis hereditaria múltiple,
 síndrome, 742
- Exotoxinas, 231
- Expresividad variable, 116
- Extensión
 de cebadores de una sola base, 142
 del epítipo, 159
- Extrofia, vejiga, 603
- Exudado, definición, 65
- F**
- Factor(es)
 activador de las plaquetas (PAF),
 82, 149
 de crecimiento, 197t-198t, 198
 derivado de las plaquetas (PDGF),
 26t, 27, 576
 endotelial vascular (VEGF), 26t,
 27, 208, 576
 producción, 692
 epidérmico (EGF), 26, 26t
 fibroblástico (FGF), 26t, 27, 729
 básico (bFGF), 208

- de hepatocitos (HGF), 26-27, 26t
- insulínico de tipo 1 (IGF-1), vía
 - de transmisión de señales, 61
- interacción con la MEC, 28f
- privación, apoptosis, 51
- de queratinocitos (KGF), 26t
- receptores, 23f-24f, 25-27, 26t, 197t-198t, 198-199
- transformante α (TGF- α), 26, 26t
- transformante β (TGF- β), 26t, 27, 92-93
- vía, 203
- estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 376, 457
- genéticos hereditarios, 382
- inmunodepresores, secreción, 212
- letal, 241
- de necrosis tumoral (TNF), 77-78
 - familia, 51
- Factor VIII
 - deficiencia, 434-435
 - factor de von Willebrand, complejo, 433, 434f
- Factor IX, deficiencia, 435
- Fagocitosis, 70-73, 71f
 - hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II), 149
 - microorganismos, 16-19
- Fallos, tetralogía, 350, 350f
- Falopio, trompa, 632
 - inflamación, 632
 - tumores y quistes, 632
- Falso aneurisma (seudoaneurisma), 326
- Faringitis, 478
- Fármacos
 - antigénicos, 422
 - y drogas
 - drogas de abuso, 270-274, 271t
 - reacciones adversas, 270-272, 271t
 - toxicidad, 378
 - que rompen la tolerancia, 422
 - terapéuticos, lesión, 270-274, 271t
- Fasciitis nodular, 757
 - morfología, 757
- Feminización testicular completa, 136
- Fenilalanina hidroxilasa (PAH), 301-302
- Fenilcetonuria, 301-302, 302f
- Feocromocitoma, 700-701
 - consecuencias clínicas, 701
 - morfología, 701
- α -fetoproteína (AFP), 223
- FGF. Véase Factores de crecimiento fibroblástico (FGF)
- Fibras
 - eferentes autónomas, 704
 - mielinizadas, 760
 - musculares, 760
 - tipos, 766t
 - nerviosas, 760
 - aferentes, 704
 - no mielinizadas, 760
 - rojas rasgadas, 803
 - serpentinadas, 454
- Fibrilina, 121
- Fibroadenomas, 660
- Fibroelastomas papilares, 375
- Fibroelastosis endocárdica, 372
- Fibromas, 638
 - por irritación, 473
 - no osificante, 745
 - osificantes periféricos, 473
- Fibromatosis, 757-758
 - palmar (contractura de Dupuytren), 757
 - peniana, 757
 - plantar, 757
 - profunda (tumor desmoide), 757-758
 - morfología, 758
 - superficial, 757
- Fibronectina, 30, 31f
- Fibroplasia retroentérica, 822
- Fibrosis, 89, 94-95, 277, 647
 - endomiocárdica, 371
 - esclerosis sistémica, 164
 - hepática congénita, 553
 - intersticial
 - difusa, 455
 - pulmonar progresiva, 451
 - masiva progresiva (FMP), 453
 - órganos parenquimatosos, 95
 - en puentes, 533
 - pulmonar idiopática, 451-452
 - evolución clínica, 452
 - morfología, 451-452
 - patogenia, 451
 - quística (mucoviscidosis), 302-306, 503
 - características clínicas, 306
 - gen
 - espectros de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo, 304
 - estructura y función, 304, 305f
 - modificadores genéticos y ambientales, 306
 - morfología, 306
 - retroperitoneal esclerosante, 602
 - tubulointersticial, 576
- Fibrotecomas, 638
- Fiebre
 - exantemática de las Montañas Rocosas, 250
 - hemorrágica vírica, 236
 - reumática (FR), 362-363
 - características clínicas, 363
 - morfología, 363
 - tifoidea, 510-511
 - características clínicas, 511
 - morfología, 510-511
 - patogenia, 510

- Filamentos intermedios, 13
 Filariasis linfática, 258-259
 Fimosis, 607
 Fisiopatología cardíaca, perspectiva general, 343
 Fisis, 727-728
 Fístula(s)
 arteriovenosas, 315
 esófago, 483
 uracales, 603
 Flebotrombosis, 335
 trombos venosos, 107
 Flexner-Wintersteiner, rosetas, 823
 FLIP, proteína bloqueante, 50
 Flujo
 de aire, obstrucción, trastornos asociados, 444t
 arterial coronario, reducción, 352
 sanguíneo
 laminar, 105-106
 alteración, 105
 restablecimiento, 47
 vascular, cambios, 65
 venoso hepático, obstrucción, 553-554
 Fluoruro, 282t
 FMP. Véase Fibrosis masiva progresiva (FMP)
 Focos fibroblásticos celulares, 451
 Foix-Alajouanine, enfermedad, 786
 Folato, 281t
 deficiencia, anemia, 426
 Folículos pilosos, 704
 Formaldehído, 264
 Fórnix conjuntival, 814
 Fosa posterior, alteraciones, 780
 Fosfatasa(s), 22
 y tensina (PTEN)
 gen supresor de tumores, 676
 homóloga, 203
 Fosfatidilinositol, 9
 Fosfatidilserina, 9
 Fosforilación oxidativa, 19
 Fosita revestida por clatrina, 11-13
 FOXP3, gen, 505
 FR. Véase Fiebre reumática (FR)
 Fractalquina, 80
 Fractura(s), 737
 consolidación, 737
 desplazada, 780-781
 Frank-Starling, mecanismo, 343
 Friedreich, ataxia, 800-801
 morfología, 801
 FSH. Véase Hormona estimulante del folículo (FSH)
 Fuchs, distrofia endotelial, 816
 Función medular alterada, síntomas, 388
 Fusión
 céntrica (fusión robertsoniana), translocación, 131
 robertsoniana (céntrica), 131
- G**
 GAG. Véase Glucosaminoglucanos (GAG)
 Gaisböck, síndrome, 430
 Galactosemia, 302, 303f
 Gammapatía monoclonal, 392
 neuropatías asociadas, 764
 de significado incierto (GMSI), 394
 Ganancia de función, mutaciones autosómicas dominantes, 117
 Ganglioglioma, 808
 Ganglioneuroblastomas, 310
 Ganglioneuromas, 310
 Ganglios linfáticos
 afectación en la sarcoidosis, 456
 metástasis, 658-659
 proliferaciones reactivas, 378-381
 respuestas, 66
 Gangrena húmeda, 41
 Gardner, síndrome, 521
Gardnerella vaginalis, 621
 Gartner, quistes ductales, 623
 Gasto cardíaco, 317
 Gastrectomía parcial, 496
 Gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison), 495, 694
 Gastritis
 aguda, 489-491
 morfología, 491
 patogenia, 489-491, 490f
 autoinmunitaria, 493
 características clínicas, 493
 morfología, 493
 patogenia, 493
 crónica, 492-493
 complicaciones, 493-494
 eosinófila, 493
 formas infrecuentes, 493
 granulomatosa, 493
 hemorrágica erosiva aguda, 491
 linfocítica, 493
 quística, 494
 Gastroenteritis vírica, 512-513
 Gastropatías hipertróficas, 495
 Gastrosquisis, 483
 Gaucher, enfermedad, 127
 GEFS. Véase Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)
 Gelatinasas, 93-94
 Geles hidratados, 30
 Gen(es)
 amplificación, 214
 asociados a cáncer, desregulación, 213-214
 enfermedades humanas, 115-116
 mitocondriales, mutaciones, 139
 mutaciones, 115-116
 receptor sensor del calcio de la paratiroides, 680
 supresores de tumores, 201-204, 201t

- Genética molecular, desarrollo de metástasis, 210
- Genoma, 3-8
ADN no codificante, 3-5, 4f
ARN no codificante largo, 5-8
micro-ARN, 5-8, 7f
organización de las histonas, 5, 6f
- Germinomas, 703
- Gestación múltiple, 295
- GH. *Véase* Hormona de crecimiento (GH)
- Ghon, complejo, 246
- Giardia lamblia*, 514
- Gilbert, síndrome, 549
- Ginecomastia, 648
- Gingivitis, 472
- Gingivostomatitis herpética aguda, 473
- GIST. *Véase* Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
- Glándula(s)
pineal, 703
paratiroides, 679-682
salivales, 481
 inflamación (sialoadenitis), 481
 neoplasias, 481-482
 sarcoidosis, 456
 tumores, 482
 benignos/malignos, clasificación histológica/incidencia, 482t
 sudoríparas, 704
 suprarrenales, 695-703
 lesiones, 700
- Glanzmann, trombostenia, trastorno hemorrágico, 101
- Glaucoma
de ángulo abierto, 817-819
 secundario, 818
 normotensional, 823
 segmento anterior, 817-819
 por pseudoexfoliación, 818
- α -gliadina, polipéptido, 503
- Glioma(s), 805-807
del tronco del encéfalo, 806
- Glomangioma (tumor glómico), 337-338
- Glomeruloesclerosis
focal y segmentaria (GEFS), 576, 582
 evolución clínica, 583
 idiopática, 582-583
 morfología, 583
 patogenia, 582-583
 de tipo glomerulopatía colapsante, 583
- Glomerulonefritis (GN)
aguda no estreptocócica (glomerulonefritis postinfecciosa), 579
aguda proliferativa (postestreptocócica/postinfecciosa) (GNPS), 579
 asociada a endocarditis bacteriana, 586
 crónica (GN crónica), 585
 evolución clínica, 585
 morfología, 585
 fibrilar, 586
 inducida por anticuerpos anti-MBG, 573
 inmunidad mediada por células, 575
 con inmunocomplejos circulantes, 573-574
 membranoproliferativa (GNMP), 583-584
 características clínicas, 584
 morfología, 584
 patogenia, 583
 tipo I, 583
 tipo II, 583
 primaria(s), 571
 resumen, 577t-578t
 evolución clínica, 579
 morfología, 579
 rápidamente progresiva (GNRP) (con semilunas), 570, 579-580, 579t
 clasificación, 580
 evolución clínica, 580
 morfología, 580
 patogenia, 580
 tipo I, 580
 tipo II, 580
 tipo III (tipo paucimunitario), 580
- Glucagonomas (tumores de células α), 694
- Glucocáliz, funciones, 9
- Glucocorticoides exógenos, 695
- Glucógeno, 57
 depósitos/depleción, 45
 enfermedades por depósito, 128, 129f
 forma
 hepática, 128, 129f
 miopática, 128
 metabolismo, 772
- Glucogenosis, 57, 128
 forma
 hepática, 128, 129f
 miopática, 128
- Glucolípidos, 9
- Glucólisis aeróbica, 21, 204
- Glucoproteínas adhesivas, 30, 31f
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia, 416
- Glucosaminoglucanos (GAG), 30
- α -glucosidasa, déficit (maltasa ácida), 128
- GM-CSF. *Véase* Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

- GMSI. Véase Gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
- GN. Véase Glomerulonefritis (GN) primaria
- GNAS1, mutaciones, 682
- GNM. Véase Nefropatía membranosa (GNM)
- GNMP. Véase Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
- GNPS. Véase Glomerulonefritis aguda proliferativa (postestreptocócica/postinfecciosa) (GNPS)
- GMRP. Véase Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMRP) (con semilunas)
- Golgi, aparato, 16
- Gonadoblastoma, 638
- Gonadótropos, 661
- Gonorrea, 609
- Goodpasture, síndrome, 459-460 hemorragias pulmonares, producción, 580
- Gorlin, síndrome, 476, 714, 811
- Gota, 751-752 evolución clínica, 752 morfología, 752 patogenia, 751-752 período intercrítico asintomático, 752
- Gotículas macrovesiculares, presencia, 543
- Gottron, pápulas, 767-768
- Granulaciones ependimarias, 777 tóxicas, evolución, 379
- Granulocitopenia, neutrófilos (participación), 376-377
- Granuloma(s) caseosos, 246 de células gigantes periféricos, 473 de cuerpo extraño, 86 *gravidarum*, 337 inguinal, 243 inmunitarios, formación, 86-88 letal de la línea media, 478 piógenos, 337 crecimiento, 473
- Granulomatosis alérgica, 333 angitis, 812-813
- Gránulos azurófilos, 72, 398 específicos, 72
- Granulosa, tumores de células, 637-638
- Grasa mesentérica, 516
- Graves, enfermedad, 672-673, 812 evolución clínica, 673 morfología, 673 patogenia, 672-673
- Gray (Gy), 276
- Guillain-Barré, síndrome, 762 características clínicas, 762 morfología, 762 patogenia, 762
- H**
- HA. Véase Hepatopatía alcohólica (HA)
- Habón, definición, 705t *Haemophilus influenzae*, 461-462, 751 laringoepiglotitis, 479
- HAI. Véase Hepatitis autoinmunitaria (HAI)
- Hamartoma(s), 187, 308, 469 de los conductos biliares (complejos de von Meyenburg), 553 glial, 774-775
- Hansen, enfermedad (lepra), 246-247, 762-763
- Hashimoto, tiroiditis, 671 evolución clínica, 671 morfología, 671 patogenia, 671
- HbH, enfermedad. Véase Hemoglobina H (HbH), enfermedad
- Heberden, nódulos, 747
- Helicobacter pylori*, 219 gastritis, 492-493 características clínicas, 492-493 epidemiología, 492 morfología, 492 patogenia, 492
- Hemangioendoteliomas, 339
- Hemangioma(s), 308, 337 benignos, 336 capilares, 337 cavernosos, 337, 555 en fresa (hemangioma juvenil), 337 juvenil (hemangioma en fresa), 337
- Hemangiopericitomas, 339
- Hemangiosarcoma, 339
- Hematocele, 614
- Hematoma(s) epidurales, 781 ilustración, 782f subdural(es), 781 crónico, 781
- Hematopoyesis extramedular, 376
- Hematuria indolora, 606
- Hematuria/proteinuria asintomáticas, definición, 571
- Hemianopsia bitemporal, 663
- Hemidesmosomas, 15
- Hemocromatosis, 544-546, 546f características clínicas, 545-546 hereditaria (hemocromatosis primaria), 544 morfología, 545 patogenia, 545 primaria (hemocromatosis hereditaria), 544 secundaria (hemosiderosis), 544

- Hemofilia A, 434-435
 Hemofilia B, 435
 Hemoglobina
 corpúscular media, concentración (CHCM), 417
 H (HbH), enfermedad, 421
 Hemoglobinuria paroxística nocturna, 421-422
 Hemolisina fría, 422
 Hemólisis
 aguda, 422
 crónica, 422
 extravascular, 415
 intravascular, 415
 Hemopericardio, derrame pericárdico, 373
 Hemorragia(s), 105, 395
 aguda, 413-415
 anemia, 413-415
 cónica, 415
 epidurales, 781
 intracraneal, 784-786
 intraparenquimatosas, 780-781
 pulmonar difusa, síndromes, 459-460
 relacionadas con traumatismos, 781
 subaracnoideas, 666, 781, 785-786
 aneurismas saculares rotos, 785-786
 características clínicas, 786
 morfología, 786
 patogenia, 785
 subcortical, 784
 subdurales, 781
 uterina disfuncional, 626-627, 627t
 ciclo anovulatorio, 627
 fase luteínica inadecuada, 627
 Hemorroides, 526
 externas, 526
 internas, causa, 526
 Hemosiderina, 58
 Hemosiderosis (hemocromatosis secundaria), 544
 pulmonar idiopática, 460
 Hemostasia, 99-108
 representación esquemática, 100f
 Hepatitis
 A, virus (VHA), 535
 aguda, 540
 morfología, 540
 alcohólica, 543-544
 daño, resultado, 543
 manifestación, 543-544
 autoinmunitaria (HAI), 541
 tipo 1, 541
 tipo 2, 541
 B, virus (VHB), 219, 535-538
 infección, evolución, 537f
 C, virus (VHC), 219, 538-539
 crónica, 540-541
 morfología, 540-541
 D, virus (VHD), 539
 coinfeción aguda, 539
 E, virus (VHE), 539
 de interfase, 540
 neonatal, 550
 vírica, 535-541
 crónica, 540
 estado de portador, 540
 infección aguda asintomática, 539
 síndromes clínico-patológicos, 539-541
 virus, 536t
 Hepatización roja, 462
 Hepatoblastoma, 556
 Hepatocito(s), 530
 apoptosis, 530
 necrosis, 530
 Hepatolitis primaria, 550
 Hepatomegalia, 388, 396
 Hepatopatía
 alcohólica (HA), 542-544
 características clínicas, 543-544
 morfología, 543
 patogenia, 543
 metabólica, 544-550
 Hércida, deficiencia, importancia, 545
 HER2/neu, 660
 Heridas
 cutáneas, cicatrización, 94-95
 primera intención, 94-95
 segunda intención, 95
 resistencia, 95
 Hermafroditas verdaderos, 135
 Hernia(s), 500
 diafragmática, 483
 inguinales, 609
 Herniación, 777-779
 amigdalina, 779
 externa, 500
 interna, 501
 principales síndromes, 778f
 síndromes, 778
 ilustración, 778f
 subfalciana (herniación del cíngulo), 778
 temporal mesial, 779
 transtentorial, 779
 uncinada, 779
 Heroína, 273
 Herpes
 humano 8, virus (VHH-8), 382
 simple, virus (VHS), 236-237
 infecciones, 473, 620
 tipo 1 (VHS-1), 789-790
 morfología, 789-790
 tipo 2 (VHS-2), 790
 virus, infecciones, 236-237
 zóster, virus, 790
 Heterogeneidad genética, 116
 Heteroplasmia, 139
 Heterotopia, 308

- Heymann, nefritis, 572
- HGF. *Véase* Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)
- HHF. *Véase* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)
- Hialina alcohólica, 57
- Hialinosis, 571
- Hialuronano, 30
- Hiato, hernia, 486
- Hibridación
 - genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices), 142-143
 - in situ* fluorescente (FISH), 142
- Hidroadenoma papilar, 622
- Hidrocarburos policíclicos, 265
- Hidrocefalia, 777-779
 - comunicante, 778
 - ex vacuo*, 778
 - no comunicante, 778
 - postraumática, aparición, 782
- Hidrocele, 614
- Hidrógeno, peróxido, catabolismo, 44
- Hidromielia, 780
- Hidronefrosis, 598
- Hidropericardio, 96
- Hidropertoneo, 96
- Hidropesía
 - fetal, 299-301, 299t
 - inmunitaria, 300-301
 - etiología, 300-301
 - patogenia, 300-301, 300f
 - no inmunitaria, 301
 - anomalías cromosómicas, 301
 - defectos cardiovasculares, 301
 - morfología, 301
- Hidrotórax, 96
- Hidroxicloroquina, miopatías, 768
- 21-hidroxilasa, deficiencia, 698
 - consecuencias, 697f
 - evolución clínica, 698
- Hidroxilo, iones, 43
- Hierro, 282t
 - absorción, 546f
 - metabolismo, 426-428, 427f
 - sobrecarga, 370
- Hígado, 529-535
 - alcoholismo, 268
 - amiloidosis, 184
 - congestión aguda, 98
 - enfermedad
 - características generales, 529-535
 - evaluación analítica, 529t
 - fibrosis, 531f
 - graso, 543
 - inflamación, 530
 - inmunidad, 530
 - insuficiencia, 530-533
 - lesión, mecanismos y reparación, 530
 - metástasis, 557
 - neoplasias benignas, 555-556
 - nódulos y tumores, 555-557
 - rechazo de injerto, 554
 - regeneración, 90-91, 90f
 - sarcoidosis, 456
 - transporte y metabolismo de LDL, 123-124
 - trastornos de la circulación, 553
 - tumores malignos, 556-557
- Higiene, hipótesis, 514
- Higromas quísticos, 337
- Hiper-IgM, síndrome, 173-174
- Hiperadrenalismo (hiperfunción corticosuprarrenal), 695-698
- Hiperaldosteronismo
 - idiopático primario, 696
 - primario, 696-697
 - evolución clínica, 697
 - morfología, 696-697
 - remediable con glucocorticoides, 696
 - secundario, 696
- Hiperbilirrubinemia
 - conjugada, 548
 - hereditarias, 548-549
 - no conjugada, 548-549
- Hipercalcemia, 220, 592
 - causas, 679t
 - hipocalciúrica familiar (HHF), 680
- Hiper celularidad, aparición, 378
- Hipercoagulabilidad, 106-107, 106t
- Hipercolesterolemia, 321
 - familiar, 123-124
- Hpercortisolismo (síndrome de Cushing), 695-696
 - endógeno, 695
 - evolución clínica, 696
 - morfología, 695-696
- Hiperemia, 98
 - proceso activo, 98
- Hiperesplenismo, 409
- Hiperfenilalaninemia benigna, 301-302
- Hiperfunción
 - corticosuprarrenal (hipersuprarrenalismo), 695-698
 - hipofisaria, 661
 - morfología, 665
 - patogenia, 663-665, 664t
- Hipergammaglobulinemia policlonal, 455
- Hiper glucemia, 804
 - característica, 682-683
- Hipergranulosis, definición, 705t
- Hiperhomocisteinemia, 322
- Hiperinsuflación
 - compensadora, 446
 - obstruictiva, 446
- Hiperinsulinismo (insulinoma), 694
 - características clínicas, 694
 - morfología, 694
- Hipermetropía, 815

- Hipernatremia, 667
- Hiperparatiroidismo, 679-681, 736
 asintomático, 680-681
 evolución clínica, 680-681
 morfología, 680, 736
 primario, 679-681
 evolución clínica, 680-681
 morfología, 680
 sintomático, 681
 secundario, 681, 737
- Hiperplasia, 37, 291
 atípica, 479, 629
 ductal atípica, 648
 endometrial, 628-629
 morfología, 629
 epitelial, 648
 folicular, 380
 idiopática primaria, 697
 macronodular, 695-696
 nodular, 555, 616-617
 características clínicas, 617
 etiología, 616-617
 focal, aparición, 555
 morfología, 617
 patogenia, 616-617
 regenerativa, 555
 paracortical, 380
 primaria, 680
 prostática benigna (HPB), 616-617
 características clínicas, 617
 etiología, 616-617
 morfología, 617
 patogenia, 616-617, 616f
 reticular (histiocitosis sinusal), 380
 suprarrenal congénita (HSC), 697
 tímica, 411
 foliculos linfoides B reactivos,
 aspecto, 411
 tiroidea, 668
- Hiperprolactinemia, 665
- Hiperqueratosis, 710, 713
 definición, 705t
- Hiperreactividad vascular, trastornos,
 334-335
- Hipersecreción hipofisaria de ACTH
 (enfermedad de Cushing),
 666, 695
- Hipersensibilidad
 enfermedades, clasificación,
 146-156, 147t
 inmediata (tipo I), 146, 147t
 local, reacciones, 149
 mediadores, 148-149, 148f
 respuesta inicial rápida, 148-149
 segunda fase (tardía), 149
 mediada por anticuerpos
 (tipo II), 147t, 149-150,
 150f, 151t
 mediada por inmunocomplejos
 (tipo III), 150-153, 152t
 mediada por linfocitos T (tipo IV),
 153-156, 154f-155f, 156t
- miocarditis, 372
 neumonitis, 456-457
 características clínicas, 457
 morfología, 456-457
 reacciones, 146
- Hipertecosis estromal, 633
- Hipertensión, 317, 821
 esencial, mecanismos, 319-320
 glomerular, 576
 maligna, 317
 patogenia, 319-320
 patología vascular, 320
 portal, 533-535
 causas
 intrahepáticas, 533
 posthepáticas, 533
 prehepáticas, 533
 localización y causas, 533t
 principales consecuencias clínicas,
 534f
 portopulmonar, 535
 pulmonar (HTP), 459
 evolución clínica, 459
 morfología, 459
 patogenia, 459
 renovascular, 320
 secundaria, patogenia, 320
 tipos y causas, 319t
- Hipertermia, 275
 maligna, 275, 773
- Hipertiroidismo, 668-669, 763-764
 evolución clínica, 668-669
 síntomas y signos, 668
- Hipertonicidad, 11
- Hipertrofia, 37, 291
 cardíaca, 344, 345f
 compensadora, 576
 fisiológica, 344
 miocárdica, 343
 de los miocitos, 344
 de las miofibrillas, 767
- Hiperuricemia
 aparición, 751
 característica del mieloma, 592
- Hiperviscosidad, síndrome, 393
- Hipocelularidad, aparición, 378
- Hipodiploidía, 384
- Hipófisis, 661-668, 662f
- Hipofunción hipofisaria, 661,
 666-667
- Hipoglucemia, 804
- Hipoparatiroidismo, 681-682
- Hipopperfusión sistémica, 554
- Hipoplasia, 291
 pulmonar, evolución defectiva,
 439
 suprarrenal congénita, 699
 tímica (síndrome de DiGeorge),
 173, 411
- Hipospadias, 607
- Hipotensión, 317
- Hipotermia, 275-276

- Hipotiroidismo, 669-670, 763-764
 con bocio, 673
 causas, 670t
 primario, 669-670
 secundario, 670
- Hipotonicidad, 11
- Hipotrofia, 291
- Hipoventilación, síndrome, 288
- Hipoxemia, 111, 296
- Hipoxia, 45, 783-784
 disminución del transporte
 de oxígeno, 352
 efectos del oxígeno, 277
 vulnerabilidad, 111
- Hirschsprung, enfermedad, 484
 características clínicas, 484
 patogenia, 484
- Histamina, 74-75
- Histiocitoma fibroso benigno
 (dermatofibroma), 714
 morfología, 714
- Histiocitosis, 381
 de células de Langerhans multifocal
 multisistémica, 409
 sinusal (hiperplasia reticular), 380
- Histonas
 acetilación, 5
 modificación postraducciona, 214
 organización, 5, 6f
- Histoplasma capsulatum*, 465, 699
- Histoplasmosis, 465
- HLA. Véase Antígeno leucocítico
 humano (HLA)
- Hodgkin, linfoma (LH), 219, 383,
 398-401
 características clínicas, 401
 morfología, 399-401
 patogenia, 399
 subtipos, 400t
- Holoprosencefalia, 780
- Homeostasis, 37
 del fósforo, vitamina D, efectos, 285
- Homer-Wright,seudorrosetas, 743
- Homología Src 3 (SH3), 22-24
- Hongos, 250-251
 dismórficos, 250-251, 253
- Hormona(s)
 adrenocorticotropa (ACTH),
 hiperplasia cortical primaria
 independiente de ACTH, 695
 antiidiurética (ADH), deficiencia,
 667
 de crecimiento (GH), 661
 desarrollo óseo, 728
 tumores secretores de GH, 665
 defectos, 732
 estimuladora de la tiroides (TSH),
 661
 estimulante
 del foliculo (FSH), 661
 de los melanocitos (MSH), 661
 intestinales, 288
 paratiroides (PTH)
 elevación, 58
 síntesis y secreción, 679
 tiroidea (T₃), desarrollo óseo, 729
- HPB. Véase Hiperplasia prostática
 benigna (HPB)
- HSC. Véase Hiperplasia suprarrenal
 congénita (HSC)
- HTLV-I. Véase Leucemia de linfocitos
 T humano del tipo 1, virus
 (HTLV-1)
- HTP. Véase Hipertensión pulmonar
 (HTP)
- Hueso(s), 727
 alteraciones de la densidad, 732
 células, 727
 depósito anormal, 480
 desarrollo, 727-729
 trastornos, 729-733, 731t
 homeostasis, 728f, 729, 730f
 laminar, 727
 lesiones seudotumorales, 739-746,
 740t
 matriz, 727
 remodelación, 729
 reticular, 727
 trastornos adquiridos, 733-736
 tumores, 739-746, 740t
 formadores de hueso, 739-741
- Humo ambiental, 267
- Hunter, síndrome (MPS II), 127-128
- Huntington, enfermedad, 800
 genética molecular, 800
 morfología, 800
 patogenia, 800
- Hurler, síndrome (MPS I-H), 128
- Hürthle, células, 671
- I**
- Ictericia, 301, 548
 fisiopatología, 548-549
 neonatal, 548
- Ictiosis, 717
 morfología, 717
- Ictus, 782
- IDCG. Véase Inmunodeficiencia
 combinada grave (IDCG)
- IgG₄, enfermedad relacionada, 165
- Ihh. Véase *Indian hedgehog* (Ihh)
- IL-1. Véase Interleucina 1 (IL-1)
- Ileitis retrógrada, 517
- ILV. Véase Invasión linfovascular (ILV)
- IM. Véase Infarto de miocardio (IM)
- Impétigo, 726
 morfología, 726
 patogenia, 726
- Implantación placentaria, anomalías,
 639-640
- Impronta genómica, 139-140
 materna, 139
 paterna, 139
- Incarceración, 500

- Inclusiones
 citoplásmicas, 767
 intranucleares eosinófilas, 677
 neuronales, 777
 tubulorreticulares endoteliales, 583
- Indian hedgehog* (Ihh), 729
- Induración marrón, 336, 439-440
- Inestabilidad genómica, 59, 212-213
- Infancia tumores y lesiones
 pseudotumorales, 308-311
 benignos, 308-309
- Infarto, 110-111, 458-459, 783-784
 anémicos, 784
 blancos, aparición, 110-111
 cerebral, 783
 esplénicos, 410
 evolución clínica, 458-459
 factores implicados en el desarrollo, 111
 hemorrágicos, 784
 isquémicos, aparición, 780
 lacunares, 784
 de miocardio (IM), 108, 353-358
 cambios
 macroscópicos, 355-357
 microscópicos, 357
 características clínicas, 357
 consecuencias y complicaciones, 358
 morfología, 355-357
 patogenia, 353-355
 morfología, 110-111
 mucoso, 501
 mural, 501
 no hemorrágicos, 784
 pálidos, 784
 patrones, 355, 356f
 renales, 594
 transmural, 501
 venosos, 784
- Infeción(es), 620-621
 agudas (pasajeras), 234-236
 bacterianas, 238-250, 239t
 gramnegativas, 241-243
 grampositivas, 238-241
 hígado, 541
 de repetición, resultado, 393
 transfusión sanguínea, 438
 por clamidias, 249-250
 por clostridios, 249
 defensas del anfitrión, 226-227
 enterocócicas, 239-240
 estafilocócicas, 238-239
 estreptocócicas, 239-240
 extensión retrógrada, 609
 fúngicas, 250-253
 aparato genital inferior, 620
 profundas, 473-474
 superficiales, 726
 morfología, 726
 gonocócicas, 621
 gripales, 463
 helmínticas, hígado, 541
- importancia global, 261
 intrauterina, 295
 por *Neisseria*, 241-242
 nosocomiales, 460
 oportunistas, 180
 parasitarias, 253-260, 541
 perinatales, 298-299
 peritoneal, 527
 morfología, 527
 placentarias, 640
 por poliovirus, 235
 productivas crónicas, 237
 pulmonares, 460-466
 respuestas inflamatorias, espectro, 231-233, 233t
 por rickettsias, 250
 supurativas focales agudas, 788
 transcervicales (ascendentes), 298
 transplacentarias (hematológicas), 299
 urinarias (IU), 571, 589-590
 víricas, 234-238, 234t
 muerte celular, 48
 transformadoras, 238
 transfusión sanguínea, 438
- Infiltración directa, 764
- Inflamación, 47
 aguda, 63-73
 características, 62, 63t
 patrones morfológicos, 82-83
 reacción vascular, 65-66
 resultados, 83
 resumen, 83
 antecedentes destacados, 62
 causas, 62-63
 de transmisión sexual, 607
 crónica, 83-88, 383
 cáncer, 192, 194t
 características, 62, 63t
 morfológicas, 84
 causas, 84
 células y mediadores, 84-86
 cicatrización, 233
 interacciones macrófago-linfocito, 87f
 otras células, 86
 efectos sistémicos, 88-89
 fibrinosa, 82-83
 granulomatosa, 86-88, 156, 232
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II), 149
 intersticial difusa, 610
 mediadores, 73-82, 74t
 mononuclear, 232
 perspectiva general, 62-63
 purulenta, 83
 reclutamiento de leucocitos, 67-70
 relacionada con cáncer, 213
 serosa, 82
 supurativa (purulenta), 83, 232
- Inflamasoma, 63
- Influencias genéticas, 367
- Inhalación de polvo mineral, 265

- Inmunidad**
 celular, 146
 humoral, 146
 innata, 145
 defectos, 169-170, 170t
- Inmunoblastos T parafooliculares**
 activados, 380
- Inmunocomplejos**
 depósito, 152
 enfermedades causadas por formación
in situ, 572-573, 574f
 formación, 152
 lesión, 152
- Inmunodeficiencia(s)**, 169
 combinada grave (IDCG), 170
 estados, cáncer, 193
 genética, 228
 humana, virus (VIH), 763, 790-791
 afectación del sistema nervioso
 central, 178
 ciclo vital, 177
 demencia asociada, 791
 infección
 células distintas a los linfocitos T,
 178
 depleción de linfocitos T, 177
 efectos del tratamiento
 antirretrovírico, 181
 enfermedad pulmonar, 465-466
 evolución natural, 178-179, 179f
 morfología, 791
 nefropatía asociada al VIH, 583
 patogenia, 176-178
 propiedades, 176
 transmisión, 175-176
- infecciones, 228-229
 primarias, 169
 secundarias, 169, 175
 síndromes, 169-181
 variable común, 174
- Inmunodepresión**, 229
- Inmunoglobulina A**, deficiencia, 174
- Inmunohistoquímica**, cáncer, 222
- Insomnio familiar mortal**, 793
 morfología, 793
- Insuficiencia**
 cardíaca
 derecha, 344-345
 izquierda, 344
 corticosuprarrenal, 698-699
 aguda primaria, 698
 crónica primaria (enfermedad
 de Addison), 699
 evolución clínica, 699
 secundaria, 699
- dietética, 279
- hepática
 aguda, 532, 539-540
 sobre crónica, 535
 evolución clínica, 532
 crónica, 532-533
 fulminante, 532
- mitral isquémica, 361
 renal, 58
 crónica, 429
 etiología, 681
 generalizada, 737
 vascular crónica, 502
- Insulina**
 acción, 685-687, 686f
 defectos genéticos, 689
 función metabólica principal, 685
 liberación, regulación, 683-685, 686f
 resistencia, 688
 obesidad, 688
 vías de transmisión de señales,
 685-687
- Insulinoma (hiperinsulinismo)**, 694
- Integrinas**, 15, 31f, 32, 67
- Interacciones célula-célula**, 13-15, 14f
- Interleucina 1 (IL-1)**, 77-78
 polimorfismos, 492
- Interpretación**
 citológica, cáncer, 222
 de variantes, bioinformática, 144
- Interrupciones**, 290-291
- Intervenciones vasculares**, patología,
 340
- Intestino**
 anterior, quistes, formación, 439
 delgado, 500
 distal, tumores, 499
 irritable, síndrome (SII), 514
 medio, carcinoides, 499
 proximal, tumores, 499
- Íntima**, engrosamiento, 317
- Intususcepción**, 501
- Invaginaciones citoplásmicas**, 677
- Invasión linfovascular (ILV)**, 659
- Inversión**, 131
 congénita del pezón, 645
- Involucro**, 738
- Irrigación**, patrón anatómico, 111
 variantes, 315
- IRS**. Véase Sustrato para el receptor
 de la insulina (IRS)
- Isocromosoma**, 131
- Isquemia**, 39, 45, 783-784
 cerebral focal, 783-784
 morfología, 784
 miocárdica grave, 354f
 vertebral global, 783
 morfología, 783
- J**
 Jones, criterios, 363
 «Joroba de búfalo», 696
- K**
 Kaposi, sarcoma (SK), 180, 338-339,
 814
 africano, 338
 características clínicas, 339
 clásico, 338

crónico, 338
 endémico, 338
 europeo, 338
 linfadenopático, 338
 morfología, 338-339
 patogenia, 338
 síndrome de inmunodeficiencia
 adquirida (sida), 338
 trasplante, 338
 Kartagener, síndrome, 477-478
 Kawasaki, enfermedad, 332
 características clínicas, 332
 morfología, 332
 Kayser-Fleischer, anillos, 547
 Kennedy, enfermedad, 801-802
 KGF. Véase Factor de crecimiento
 de queratinocitos (KGF)
 Kimmelstiel-Wilson, lesión, 693
Klebsiella granulomatis, 243
Klebsiella pneumoniae, 462
 Klinefelter, síndrome, 134-135
 Klotho, 737
 Koebner, fenómeno, 719
 Koplik, manchas, 235
 Korsakoff, síndrome, 803
 Krabbe, enfermedad, 802
 KRAS (oncogén alterado), 566, 567f
 Kugelberg-Welander, enfermedad, 802
Kwashiorkor, 280

L

Laberintitis, 480
 Laceraciones, 764
 esofagitis, 485-486
 forma, 781
 Lactancia, tumores y lesiones
 pseudotumorales, 308-311
 benignos, 308-309
 Lactante hipotónico, diagnóstico
 diferencial, 773
 Lactasa, deficiencia (deficiencia
 de disacaridasa), 505
 Lactótropas, células, 661
 Lambert-Eaton, síndrome miasténico,
 766, 810
 Laminina, 31f, 32
 Langerhans, células, 704
 histiocitosis, 408-409
 multifocal multisistémica,
 408-409
 pulmonar, 409, 457
 Laringe, 479
 carcinoma, 479
 morfología, 479
 inflamaciones, 479
 Laringitis, 479
 Latencia, definición, 236
 LB. Véase Burkitt, linfoma (LB)
 LDL. Véase Lipoproteínas de baja
 densidad (LDL)
 LDLBG. Véase Linfoma difuso de
 linfocitos B grandes (LDLBG)

Leber, neuropatía óptica hereditaria, 139
Legionella pneumophila, 462
 Leigh, síndrome, 803
 Leiomiomas, 631-632, 758-759
 Leiomiomatosis hereditaria, 600
 Leiomiosarcomas, 606, 632, 759
 morfología, 759
 Leishmaniosis, 255-256
 Lentiginoso, definición, 705t
 Lentigo, 705
 maligno, 709
 Lepra (enfermedad de Hansen),
 246-247, 762-763
 anérgica (lepromatosa), 247, 762
 lepromatosa (lepra anérgica), 247, 762
 tuberculoides, 246-247
 Leptina, 286-288, 287f
 LES. Véase Lupus eritematoso
 sistémico (LES)
 Lesch-Nyhan, síndrome, 752
 Leser-Trélat, signo, 710
 Lesión(es)
 alcohólica aguda, 268
 astrocitos, reacciones, 777
 axónica difusa, 781
 bacteriana, mecanismo, 229-231
 celular
 alteraciones morfológicas,
 40-41, 40f
 cambios bioquímicos
 y morfológicos, 40f
 causas, 39-40
 ejemplos, 45-47
 mecanismos, 41-45, 42f
 intracelulares, 41
 respuestas celulares, 38t
 vías bioquímicas, 41, 42f
 células
 acinares primaria, 562-563
 gliales, reacciones, 777
 cerebral
 perinatal, 780
 traumática, 666
 cicatrizadas, 332
 distales, 329
 eléctrica, 276
 endotelial, 105, 322, 435
 directa, 65
 epiteliales benignas, 647-648, 647t
 esclerosantes complejas, 648
 exofíticas benignas, 622
 glomerular(es)
 enfermedades sistémicas
 (asociación), 586
 mecanismos
 inmunitarios, 573t
 sucesivos a los inmunocomplejos,
 574-575
 mediadores, 575-576, 575f
 solubles, 575-576
 patogenia, 572-576
 respuestas patológicas, 571

- Lesión(es) (*cont.*)
- hepáticas inducidas por fármacos y toxinas, 541-544
 - patrones, 542t
 - hipertensiva crónica, 784
 - hipofisarias posteriores, 663
 - hipotalámicas, 667
 - hipóxica, 45
 - inflamatorias, 472-473, 480, 784
 - irreversible, 38, 44, 46f
 - por isquemia reperusión, 45-47
 - isquémica, 45
 - ejemplos, 45
 - síntesis/depleción de ATP, 43
 - linfoepiteliales, 497
 - metaplásicas, 604
 - microglía, reacciones, 777
 - neoplásicas
 - escamosas, 622
 - glandulares, 622-623
 - del nervio óptico glaucomatosa, 823
 - neuronal
 - aguda, 776
 - crónica, 776
 - subaguda, 776
 - neuronas, reacciones, 776
 - nodulares, 339
 - obstructivas, 351-352
 - paraventriculares con efecto de masa, 807
 - pared vascular, respuesta, 316-317
 - parenquimatosa(s), 781
 - directa, 781
 - precursoras, 192, 467
 - proliferativas fibrosas, 473
 - y protección gástricos, mecanismos, 490f
 - proximales, 329
 - pulmonar aguda (LPA), 440-443
 - asociada a la transfusión, 437-438
 - evolución clínica, 442
 - morfología, 442
 - patogenia, 441-442, 442f
 - química, 47
 - reactivas, 472-473
 - reversible, 38, 40, 46f
 - salteadas, 517
 - simuladoras de neoplasias malignas, 745-746
 - térmica, 274-275
 - tisular mediada
 - inmunológicamente, 146-165, 147t
 - por leucocitos, 72-73
 - tóxica, 47
 - síntesis/depleción de ATP, 43
 - tubular aguda (LTA), 571, 586-589
 - patrones de daño tubular, 588f
 - secuencia propuesta, 587f
 - vascular
 - respuesta estereotipo, 317
 - traumática, 781
 - vírica, mecanismos, 229, 230f
- Leucemia(s), 186
- definición, 383
 - linfocítica crónica (LLC), 388-390
 - transformación, 389
 - de linfocitos T humano del tipo 1, virus (HTLV-1), 382
 - linfoides, tipos fundamentales, 386t-387t
 - mieloide(s)
 - agudas (LMA), 381
 - características clínicas, 403-404
 - citogenética, 403
 - clasificación, 402
 - inmunofenotipo, 403
 - morfología, 403
 - patogenia, 402-403
 - pronóstico, 404
 - subtipos, clasificación de la OMS, 402t
 - crónica (LMC), 405-406
 - características clínicas, 406
 - morfología, 406
 - patogenia, 405-406
 - promielocítica (LPM), gen, 402
 - Leucemia/linfoma
 - linfoblásticos agudos (LLA), 384-388
 - neoplasias, 384
 - de linfocitos T del adulto, 397
 - Leucocitos
 - activación, 64f, 73
 - adhesión al endotelio, 67, 69t
 - sustancias quimiotácticas/citocinas, 67
 - atracción hacia los sitios de inflamación, 67-70
 - déficit en la adhesión
 - tipo 1, 169
 - tipo 2, 169
 - función, defectos, 169
 - migración, 69
 - proceso, 68f
 - neoplasia
 - factores
 - etiológicos y patogénicos, 381-383
 - genéticos hereditarios, 382
 - patogenia, 382f
 - producción, 43
 - proliferaciones
 - neoplásicas, 381-409
 - reactivas, 378-381
 - quimiotaxia, 69-70
 - trastornos, 376
 - virus, 382
 - Leucocitosis, 88, 378-379
 - basófila, 379
 - causas, 379t
 - eosinófila, 379
 - polimorfonuclear, 379
 - proliferación, 376
 - Leucodistrofia, 802
 - metacromática, 802

- Leucoencefalopatía multifocal
 progresiva, 791
 morfología, 791
- Leucomalacia periventricular, 780
- Leucopenia, 88, 376-378
 deficiencia, 376
- Leucoplasia, 474
 vellosa, 474
- Leucotrieno(s), 77
 B₄, 149
 C₄, D₄, E₄, 149
- Levadura, 251-252
- Lewy, cuerpos, demencia, 799
- Leydig, células, tumores, 614
- LH. Véase Hodgkin, linfoma (LH)
- Li-Fraumeni, síndrome, 700, 811
- Libman-Sacks, enfermedad, 365
- Liddle, síndrome, 320
- Línea
 germinal, genes, 618
 láctea, restos, 645
- Linfadenitis, 379-381
 inespecífica
 aguda, 380
 crónica, 380
 morfología, 380
- Linfadenopatía generalizada, 388
- Linfangiomas, 337
 capilares, 337
 cavernosos, 337
 simples (capilares), 337
- Linfangiosarcoma, 339
- Linfangitis, 336
- Linfáticos, 335-336
- Linfedema, 336
 prolongado, 336
- Linfocitos
 citolíticos naturales (NK), 145
 defectos
 de activación y función, 173-174
 de maduración, 171-173,
 171f-172f
 derivados de médula ósea (B), 145
 interacciones con macrófagos en la
 inflamación crónica, 87f
 papel, 84-86
- Linfocitos T, 704
 CD4+
 colaboradores, 146
 evasión del reconocimiento,
 228
 inflamación, 153
- CD8+
 citotóxicos, 238
 evasión del reconocimiento,
 228
 reacciones, 156
 citotóxicos, 51-53
 deficiencia, 228
 receptores (TCR), 145
 reguladores, inhibición, 158
 liberación, 575
- respuesta, mecanismos
 inmunorreguladores
 de reducción, 228
- Linfocitosis, 88
 monocitosis, acompañamiento,
 379
- Linfogranuloma venéreo, 250
- Linfohistiocitosis hemofagocítica, 381
 características clínicas, 381
 patogenia, 381
- Linfoma(s), 186, 496-497
 anaplásico de células grandes, 397
 de células del manto, 395
 características clínicas, 395
 inmunofenotipo, 395
 morfología, 395
 patogenia, 395
 definición, 383
 con derrame primarios, 391
 difuso de linfocitos B grandes
 (DLBGL), 390-391
 características clínicas, 391
 inmunofenotipo, 391
locus BCL6, 390
 morfología, 391
 patogenia, 390-391
 transformación, 390
- digestivos, 497
- folicular, 390
 características clínicas, 390
 inmunofenotipo, 390
 morfología, 390
 patogenia, 390
- linfocítico pequeño
 (LLP), 388-390
 transformación, 389
- de linfocitos B (LLB), 163, 383
 pacientes inmunodeprimidos,
 219
- de linfocitos T (LLT)
 citolíticos naturales
 extraganglionar, 398
 cutáneo (micosis fungoide), 716
- linfoplasmocítico, 394-395
 características clínicas, 394-395
 inmunofenotipo, 394
 morfología, 394
 patogenia, 394
- morfología, 497
- no hodgkiniano (LNH), 383
 tipos principales, 386t-387t
- patogenia, 497
- primario del sistema nervioso
 central, 809
- testicular, 614
- tumores, 180-181
- de la zona marginal, 395-396
- Linfoma(s) B
 de células grandes asociado
 a inmunodeficiencia, aparición,
 391
 de la zona marginal, 497

- Linfoma(s) T
 asociado a enteropatía, 504
 periféricos, 396-397
 sin especificar, 397
- Linfopenia, 376-377
- Lípidos, 56
 defectos, 322
 enfermedades, 772
 mediadores, 149
- Lipofosfoglucono, 255-256
- Lipofuscina (pigmento de desgaste), 57
- Lipomas, 375, 754
 cordón espermático proximal,
 afectación, 610
 morfología, 754
- Lipoproteína(s), 322
 de baja densidad (LDL), 13
 metabolismo, 123f, 124
 receptor, mutaciones, 123
 transporte, 124
 de colesterol, 123
- Liposarcoma, 757
 morfología, 757
- Lipoxinas, 75
- Liquen
 escleroso, 621
 plano, 720
 morfología, 720
 patogenia, 720
 pilar, 720
- Liquenización, definición, 705t
- Líquido
 amniótico, embolia, 110
 intercelular, acumulación, 777
 intersticial, eliminación, obstrucción
 linfática, 97
 intracelular, aumento, 777
- Lisch, nódulos, 774, 811
- Lisencefalia, 779
- Lisomas, 16-19, 17f-18f
- Listeriosis, 240
- LLA. Véase Leucemia/linfoma
 linfoblásticos agudos (LLA)
- LLB. Véase Linfoma de linfocitos B
 (LLB)
- LLB-2, 206
- LLC. Véase Leucemia linfocítica
 crónica (LLC)
- LLP. Véase Linfoma linfocítico
 pequeño (LLP)
- LMA. Véase Leucemias mieloides
 agudas (LMA)
- LMC. Véase Leucemia mieloide
 crónica (LMC)
- LNH. Véase Linfoma no hodgkiniano
 (LNH)
- Lobulitis linfocítica esclerosante, 646
- Lóbulo posterior (neurohipófisis), 661
- Loeys-Dietz, síndrome, 327
- Löffler, endomiocarditis, 371-372
- LPA. Véase Lesión pulmonar aguda
 (LPA)
- LTA. Véase Lesión tubular aguda (LTA)
- Luminal, cloruro, 508
- Lupus eritematoso
 discoide crónico, 162-163
 inducido por fármacos, 163
 sistémico (LES), 159-163
 autoanticuerpos, 159-161, 160t
 características clínicas, 162
 endocarditis, 365
 etiología, 161-163
 factores
 ambientales, 161
 genéticos, 161
 inmunológicos, 161
 patogenia, 161-163
- Luteoma del embarazo, 638
- Lyme
 artritis, 751
 enfermedad, 248, 763, 789
 causas, 248
- Lynch, síndrome, 521
- Lyon, hipótesis, inactivación
 del cromosoma X, 133
- M**
- MacCallum, placas, 363
- Macrófagos
 activación, síndrome, 381
 alternativos, 84, 85f
 alveolares, 454
 clásicos, 84, 85f
 con cuerpos tingibles, 380
 de los fumadores, 457
 interacciones con linfocitos
 en la inflamación crónica, 87f
 intraalveolares parduzcos, 457
 liberación, 575
 papel, 84
- Macromoléculas, degradación,
 enfermedades asociadas
 a defectos, 733
- Mácula
 adherente, 15
 definición, 705t
- Madera, humo, 264
- Maduración epidérmica, trastornos, 717
- Maffucci, síndrome, 742
- Malabsorción, 502
 defectos, 503t
- Malacoplaquia, 604
- Malformación(es), 290
 arteriovenosas (MAV), 786
 cardíaca congénita, 349
 frecuencia, 346t
 cavernosas, 786
 congénitas, 290-295, 411, 678
 causas, 291-293, 293t
 genéticas, 291
 herencia multifactorial, 293
 influencias ambientales, 291-293
 patogenia, 293-295, 294f
 vasculares, 786

- Mallory-Denk, formación de cuerpos, 543
- Mallory-Weiss, desgarros, 485-486
- Malnutrición proteinico-calórica, 279-280
- Maltasa ácida, déficit, 772
- MALToma. *Véase* Tumor linfoide asociado a la mucosa (MALToma)
- Mama, 644-660
- cáncer
- factores pronósticos y predictivos, 658-660, 658t, 659f
 - hombre, 657
 - susceptibilidad hereditaria, mutaciones de «genes únicos», 651t
- carcinoma, 652, 653f
- carcinoma, 649-652
- etiología, 650-652
 - factores de riesgo, 649-650
 - in situ*, 654
 - incidencia y epidemiología, 649-650, 649f
 - patogenia, 650-652
 - tipos, 652-660
- enfermedad, presentación clínica, 645-646
- evolución, trastornos, 645
- inflamación, 646
- lesiones, orígenes anatómicos, 644f
- patología, 644
- quistes, 647
- tumor(es)
- malinos, 660
 - progresión, 652, 653f
 - tamaño, 659
- Manchas
- café con leche, 774
 - en vino de Oporto, 336
- Mandíbula, quistes revestidos por epitelio, 476
- Manganeso, 282t
- Manosa, receptores, 70
- Mantenimiento celular, 8-19
- Manto, zona, 380
- Marasmo, 279-280
- Marcadores
- polimorfos, diagnóstico molecular, 143
 - tumorales, 223, 224t
- Marfan, síndrome, 121-122, 327
- Marie-Strümpell, enfermedad, 750
- Marihuana, 274
- Mastalgia, 645
- Mastitis
- aguda, 646
 - granulomatosa, 647
- Mastocitos, 74, 86
- sensibilización y activación, 146-148
- Mastocitosis, 716-717
- morfología, 716-717
- Mastodinia, 645
- Mastopatía linfocítica, 646
- Materia en forma de partículas, 263
- Matriz
- citogenómica, tecnología, 142-143
 - extracelular (MEC)
 - degradación, 209-210
 - inserción, 210
 - interacción celular, 28-32, 28f
 - invasión, 208-210
 - principales componentes, 29f
 - intersticial, 28-30, 29f
 - síntesis/degradación, pérdida del equilibrio, 327
- MAV. *Véase* Malformaciones arteriovenosas (MAV)
- Maxilar, quistes revestidos de epitelio, 476
- Mazabraud, síndrome, 745
- MBG. *Véase* Membrana basal glomerular (MBG)
- McArdle, enfermedad, 772
- McCune-Albright, síndrome, 745
- ME. *Véase* Células madre embrionarias (células ME)
- MEC. *Véase* Matriz extracelular (MEC)
- Mecanismos
- efectores antitumorales, 211
 - inmunorreguladores, respuesta de linfocitos T, 228
- Meckel, divertículo, 484
- Mediastinopericarditis, 373-374
- adhesiva, 374
- Médula
- espinal, lesión, 782
 - ósea
 - afectación en la sarcoidosis, 456
 - embolia, 109
 - insuficiencia, 429
 - renal, enfermedades quísticas, 597-598
 - suprarrenal, 700-701
- Meduloblastomas, 808
- características clínicas, 808-809
 - morfología, 808
- Megacolon
- adquirido, 484
 - aganglionar congénito, 484
- Melanina, 57, 704
- Melanocitos, 704
- trastornos, 704-710
- Melanoma(s), 708-710, 819-820
- características clínicas, 710
 - conjuntivales, 815
 - crecimiento
 - radial, 709
 - vertical, 709
 - cutáneo, 710
 - diseminación superficial, 709
 - factores pronósticos, 709
 - lentiginoso
 - acral, 709
 - mucoso, 709
 - lentigo maligno, 709
 - morfología, 709
 - patogenia, 708, 709f

- MELAS. Véase Encefalopatía
mitocondrial con acidosis láctica
y episodios parecidos a ictus
(MELAS)
- Membrana(s)
basal, 29f, 30
delgada, lesión (hematuria
familiar benigna), 585
glomerular (MBG), 573
defectos de la permeabilidad, 44
externa, mitocondria, 19
hialinas, reflejo del DAD, 463
interna, mitocondria, 19
de los orgánulos, 9
plasmática
cara extracelular, 9
organización y asimetría, 10f
protección y adquisición
de nutrientes, 9-13
- MEN. Véase Neoplasia endocrina
múltiple (MEN)
- Ménétrier, enfermedad, 495
- Meningiomas, 809-810
anaplásicos (malignos), 810
características clínicas, 810
malignos, 809
morfología, 809
- Meningitis, 791
aguda, 786-788
aséptica
aguda, 788
aparición, 790
bacteriana, 786-788
piógena aguda, 786-788
morfología, 788
vírica, 788
- Meningoangiomas, 775
- Meningoencefalitis
bacteriana crónica, 788-789
fúngica, 791
afectación parenquimatosa, 791
vírica, 789-791
- Mercurio, 264-265
- Merkel, células, 704
- Merlina, pérdida de expresión, 773
- Merozoítos, 254
- Mesotelioma, 528
maligno, 470-471
evolución clínica, 471
infrecuencia, 614
morfología, 471
- Metabolismo
celular, 19-21
energético celular, alteración, 45
errores congénitos, 301-306
- Metaboloma, 223
- Metal(es)
contaminantes ambientales,
264-265
de transición, 44
- Metaneumovirus humanos, 463
- Metanol, 804
- Metaplasia, 37, 188
escamosa, 604, 623-624
conductos galactóforos, 646
intestinal, 494
mucosa escamosa esofágica, 487
- Metástasis, 185, 190, 208-210, 209f
a distancia, 658
elementos estromales, papel, 210
evolución, genética molecular, 210
- Metazoos, 257-259
3,4-metilenodioximetanfetamina, 274
- Miastenia grave, 765-766
características clínicas, 765-766
patogenia, 765
- Michaelis-Gutmann, cuerpos, 604
- Micobacterias, 243-247
- Micosis
cutánea, 251
endémicas, 251
fungoide, 397-398
linfoma T cutáneo, 716
morfología, 716
progresión, 397-398
oportunistas, 251
subcutáneas, 251
superficial, 251
- Micro-ARN, 5-8, 7f
- Microadenomas, 663
- Microangiopatía(s)
diabética, 692-693
trombóticas, 432, 593-594
morfología, 594
- Microbioma
cutáneo, 704
intestinal, papel, 288
- Microbios
destrucción intracelular, 70-72, 71f
diseminación, 226
evasión inmunitaria, 227-228, 227f
extensión, 226
liberación del cuerpos, 226
reconocimiento, 63
transmisión, 226
vías de entrada, 225-226
- Microbiota, 516
- Microcarcinomas papilares, 677
- Microencefalia, 779
- Microglía, reacciones a la lesión, 777
- β_2 -microglobulina, 183
- Microinfarto multifocal, 355
- Microorganismos infecciosos, 39
diagnóstico, técnicas especiales, 233-234
factores de riesgo ambientales
de cáncer, 192
- Microsatélites, inestabilidad, 521
- Microtúbulos, 14
- Mielinólisis pontina central, 794
- Mieloblastos, cromatina nuclear,
delicadeza, 403
- Mielofibrosis primaria, 407-408
características clínicas, 408
morfología, 408

- Mieloma(s)
 múltiple, 392-394
 características clínicas, 393-394
 inmunofenotipo, 393
 morfología, 393
 patogenia, 393
 quiescente, 394
 solitarios (plasmocitomas), 394
- Mielomeningocele, 779
- Migración, 210
- Mikulicz, síndrome, 163, 456
- Milroy, enfermedad, 336
- Mimetismo molecular, 159
- Miocardio, 341
- Miocardopatía, 366-373, 367f, 368t
 arritmógena del ventrículo derecho,
 370
 dilatada, 367-370
 causas y consecuencias, 369f
 morfología, 370
 hipertrófica, 370-371
 características clínicas, 371
 morfología, 371
 patogenia, 370-371
 obstructiva hipertrófica, 371
 del parto, 370
 restrictiva, 371-372
 de *takotsubo*, 355
- Miocarditis, 363, 370, 372-373
 de células gigantes, 373
 morfología, 372-373
- Miocitos cardíacos isquémicos, tiempo
 aproximado de inicio, 355t
- Miofagocitosis, 767
- Miofibra segmentaria, degeneración
 y regeneración, 767
- Miofosforilasa, deficiencia, 772
- Miometrio, tumores, 631-632
 morfología, 632
- Miopatía(s)
 de los canales iónicos (canalopatías),
 773
 congénitas, 768, 769t
 por deficiencia de miosina (miopatía
 de la UCI), 768
 inducida por estatinas, 768
 inflamatorias, 165, 767-768
 mitocondriales, 772
 morfología, 772
 tirotóxicas, 768
 tóxicas, 768
- Miopía, 815
- Miositis, cuerpos de inclusión, 768
- Miotomía, 484
- Miotonía, 771
 congénita, 773
- Mitocondrias
 función(es), 19-21, 20f
 generación de energía, 19
 metabolismo intermedio, 21
 muerte celular, 21
- Mixedema, 670
- Mixomas, 374
- MLPA. Véase Amplificación de sondas
 dependiente de ligandos múltiples
 (MLPA)
- MODY. Véase Diabetes juvenil de
 inicio en la madurez (MODY)
- Mohos, 252-253
- Mola, 706
 completa, 641
 hidatidiforme, 641-643, 642f, 642t
 características clínicas, 643
 morfología, 641
 invasiva, 643
 parcial, 641
- Moléculas chaperonas, 15
- Molusco contagioso, 620, 725-726
 morfología, 725-726
- Mönckeberg, esclerosis de la media,
 320
- Monoblastos, núcleos plegados/
 lobulados, 403
- Monocitosis, aparición, 379
- Monofosfato de adenosina cíclico
 (AMPc)
 intracelular, aumento, 668
 transmisión de señales mediadas por
 AMPc distal, 665
- Mononeuritis múltiple, 761
- Mononeuropatía(s), 761
 diabética, 693
- Mononucleosis infecciosa, 238
- Monosomía, 130
- Moraxella catarrhalis*, 462
- Morgagni, hidátides, 632
- Morton, neuroma, 764
- Mosaicismo, 130
 gonadal, 140
- Movimiento paracelular, 14
- MPS. Véase Mucopolisacaridosis
 (MPS)
- MSC. Véase Muerte súbita cardíaca
 (MSC)
- MSH. Véase Hormona estimulante
 de los melanocitos (MSH)
- Mucocele, 527
- Mucopolisacaridosis (MPS), 127-128,
 733
- Mucormicosis (cigomicosis), 252-253
- Mucosa, 484
 escamosa esofágica, metaplasia
 intestinal, 487
- Mucoviscidosis (fibrosis quística),
 302-306, 503
- Muerte
 edad (relación), 292t
 celular programada, evasión,
 206, 207f
 súbita
 cardíaca (MSC), 359
 del lactante, 306-307, 307t-308t
 morfología, 307
 patogenia, 307

- Muguet (candidiasis oral), 473
Muscleblind-like 1, 771
 Muscular propia, 484
 Músculo(s)
 esqueléticos, 760-775
 atrofia, 767
 cambios neurógenos
 y miopáticos, 767
 enfermedades, 761f, 766-773, 766t
 hereditarias, 768
 tumores, 758
 liso
 proliferación, 323
 morfología, 324
 tumores, 758-759
 Mutación(es), 115-116
 conductoras, neoplasia maligna, 196
 conservadora, 115
 del marco de lectura, 116
 monogénicas, 115, 291
 no conservadora, 115
 pasajeras, 196
 de sentido erróneo, 115
 sin sentido, 115-116
 MYC, oncogén, 200
Mycobacterium avium complex, 246
Mycobacterium avium-intracellulare, 788
Mycobacterium leprae, 246, 762
- N**
Naegleria, 792
 Nariz, 477-478
 inflamaciones, 477
 lesiones necrosantes, 478
 tumores, 478-479
 Nasofaringe, 478
 inflamaciones, 478
 tumores, 478-479
 NCGIT. Véase Neoplasia de células
 germinales intratubulares
 (NCGIT)
Necator duodenale (anquilostoma), 513
 Necrólisis epidérmica tóxica, 718
 Necroptosis, 39, 53, 54f
 Necrosis, 21, 39-41
 avasascular (osteonecrosis), 737-738
 características, 39t
 caseosa, 41
 centrolobulillar, congestión pasiva,
 relación, 554
 coagulativa, 41
 cortical difusa, 594
 ejemplos, 45-47
 fibrinoide, 41, 152-153
 permeabilidad vascular,
 importancia, 593
 gangrenosa, 41
 grasa, 41, 646
 isquémica, 188
 licuefactiva, 41
 miocárdica, distribución, 355, 356f
 papilar, 590
 patrones tisulares, 41
 seudolaminar, 783
 Nefritis
 hereditaria, 585
 morfología, 585
 patogenia, 585
 intersticial aguda inducida
 por fármacos, 591
 tubulointersticial, 589-591
 características clínicas, 591
 causas, 589t
 fármacos/toxinas, importancia, 591
 morfología, 591
 Nefrocalcinosis, 592
 Nefrosclerosis, 592-593
 benigna, 593
 maligna, 593
 características clínicas, 593
 morfología, 593
 patogenia, 593
 Nefrolitiasis (cálculos renales), 571, 592
 aparición, 681
 Nefronoptosis, 597-598
 genética, 597-598
 patogenia, 597-598
 Nefropatía
 aguda por uratos, 591
 por analgésicos, 591
 ateroembólica, 594
 por células falciformes, 594
 por cilindros, 592
 bilíares, 592
 de cadenas ligeras (riñón del
 mieloma), 592
 crónica por uratos, 592
 diabética, 586, 693
 gotosa, 752
 por inmunoglobulina A (IgA)
 (enfermedad de Berger),
 584-585
 características clínicas, 584-585
 morfología, 584
 patogenia, 584
 membranosa (GNM), 581-582
 características clínicas, 581-582
 morfología, 581
 patogenia, 581
 poliquística autosómica dominante
 (NPQAD), 595-597
 características clínicas, 597
 genética, 595-597
 morfología, 595-597
 patogenia, 595-597
 poliquística autosómica recesiva
 (NPQAR) (de la infancia), 597
 por reflujo, 590-591
 características clínicas, 591
 morfología, 591
 por uratos, 591-592
 Negri, cuerpos, 790
Neisseria gonorrhoeae, 241
Neisseria meningitidis, 241

- Neointima, 317
- Neoplasia(s), 185-224, 813-815, 819-820
- asociada a colitis, 517
 - aspectos clínicos, 219-223
 - cambios histológicos, 187-188
 - caquexia por cáncer, 220
 - características, 187-188
 - de células
 - germinales intratubulares (NCGIT), 611
 - plasmáticas
 - definición, 383
 - trastornos, 392
 - colorrectal
 - esporádica/familiar, patrones, 522t
 - familiar, patrones, 522t
 - corticosuprarrenales, 696, 700
 - morfología, 700
 - secretoras de andrógenos, 697
 - diferenciación, 187-188
 - efectos locales y hormonales, 219-220
 - endocrina(s)
 - múltiple (MEN)
 - cáncer medular de tiroides
 - familiar, 703
 - síndromes, 701-703, 702t
 - tipo 1 (MEN-1), 701-703
 - tipo 2 (MEN-2), 703
 - pancreáticas, 694
 - intraepitelial(es)
 - cervical (lesiones intraepiteliales escamosas), 625
 - morfología, 625
 - conjuntival, 815
 - pancreáticas (PANin), 566
 - prostática (PIN), 618
 - vaginal, 623
 - vulvar, 622
 - de linfocitos
 - B periféricos, 383, 388-396
 - características clínicas, 389-390
 - inmunofenotipo, 389
 - morfología, 389
 - patogenia, 388-389
 - citolíticos naturales, 396-398
 - precursores, 383-388
 - características clínicas, 388
 - inmunofenotipo, 388
 - morfología, 388
 - patogenia, 384
 - pronóstico, 388
 - T periféricos, 383, 396-398
 - linfoides, 213, 381, 383-408
 - origen, 385f
 - sistema de clasificación de
 - la Organización Mundial de la Salud, 383
 - mal diferenciadas, 808-809
 - maligna testicular, incidencia (aumento), 609
 - metastásicas, 699
 - mieloides, 381, 401-408
 - mucinosas papilar intraquistica (NMPI), 566
 - neuroendocrinas pancreáticas, 693-694
 - no cardíacas, efectos cardíacos, 375
 - nomenclatura, 185-187, 186t
 - primarias, 696
 - quistica(s)
 - mucinosas, 566
 - pancreáticas, 566
 - serosas, 566
 - retinianas, 822-823
 - síndromes paraneoplásicos, 220
 - suprarrenales primarias, 695
 - tipo, 185
 - tumores, intercambiabilidad, 185
 - ureterales
 - benignas, 602
 - malignas, 602
 - uroteliales papilares, bajo potencial maligno, 605
- Nervio(s)
- óptico, 823
 - periféricos, 760-775
 - enfermedades, 760-761
 - lesiones, tipos generales, 760-761
- Neumoconiosis, 452-455, 453t
- evolución, 452
 - patogenia, 452-453
 - de los trabajadores del carbón (NTC), 452-453
 - evolución clínica, 454
 - morfología, 453-454
 - simple, 454
- Neumonía(s)
- asociada a la atención sanitaria, 464
 - por aspiración, 464
 - bacterianas extrahospitalarias, 461-462
 - evolución clínica, 462
 - morfología, 462
 - crónica, 465
 - eosinófila
 - aguda, 457
 - crónica idiopática, 457
 - intersticial
 - aguda (NIA), 440, 443
 - descamativa, 457
 - habitual (NIH), 451
 - inespecífica (NII), 452
 - intrahospitalaria, 464
 - lobular, 462
 - organizativa
 - con bronquiolitis obliterante (NOBO), 452
 - criptógena (NOC), 452
 - vírica intrahospitalaria, 463-464
- Neumonitis
- aguda por radiación, 455
 - crónica por radiación, 455

- Neumotórax, 439, 470
a tensión, 470
- Neuritis óptica, 823
- Neuroblastoma, 310
olfativo (estesioblastoma),
478
- Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme), 789
- Neurocitoma central, 808
- Neurofibromas, 774
cutáneos localizados, 774
difusos, 774
morfología, 774
plexiformes, 774
- Neurofibromatosis (NF), 811
tipo 1, 774
tipo 2, 775
- Neurofibromina, 774
- Neurofilamentos, 13
- Neurohipófisis, 661
- Neuroma acústico, 774
- Neuromielitis óptica, 794
- Neurona(s)
motora
enfermedades, 801-802
inferior, 760
rojas
lesión neuronal aguda, 776
presencia, 783
- Neuronofagia, 777
- Neuronopatías, 761
- Neuropatía(s)
por atrapamiento (por compresión),
764
autónoma(s), 763
y sensitivas hereditarias,
765
axónicas, 760-761, 761f
causadas por fuerzas físicas, 764
por compresión, 764
desmielinizantes, 761, 761f
diabética, 693
gammapatía monoclonal, 764
hereditaria, parálisis por presión,
765
infecciosas, 762-763
inflamatorias, 762
neoplasia, 764
óptica(s), 823
isquémica anterior, 823
paraneoplásicas, 764
periféricas
específicas, 762-765
hereditarias, 764-765
hormonales, 763-764
nutricionales, 763-764
de origen metabólico,
763-764
patrones anatómicos, 761
sensitiva subaguda, 810
tóxicas, 764
vasculitis, 762
- Neuropéptidos, 82
- Neurosífilis, 247, 789
parética, 789
- Neutrofilia, 88
- Neutrófilos
función, 228
tipos de gránulos, 72
trampas extracelulares, 72
- Neutropenia, 377-378
características clínicas, 378
detención de la maduración, 398
morfología, 378
neutrófilos, participación, 376-377
patogenia, 377-378
- Nevo(s)
compuestos, 706
conjuntivales, 815
dérmicos, 706
displásicos, 708
morfología, 708
patogenia, 708
síndrome, 708
flámeo, 336
melanocítico, 706
morfología, 706, 707f
patogenia, 706
nevocelulares, formas variantes,
706t
pigmentado, 706
de la unión, 706
uveales, 819-820
- NF. Véase Neurofibromatosis (NF)
- NF1, gen, 203
- NF2, gen, 203, 811
- NGS. Véase Secuenciación de próxima generación (NGS)
- NIA. Véase Neumonía intersticial aguda (NIA)
- Niacina, 281t
- Nidos de epitelio transicional (nidos de Brunn), 604
- Niemann-Pick, enfermedades
tipo A, 125
tipo B, 125
tipo C, 56, 125-127
- NIH. Véase Neumonía intersticial habitual (NIH)
- NII. Véase Neumonía intersticial inespecífica (NII)
- Nilo occidental, virus, 235-236
- NMPI. Véase Neoplasia mucinosa papilar intraquística (NMPI)
- NO. Véase Óxido nítrico (NO)
- NOBO. Véase Neumonía organizativa con bronquiolitis obliterante (NOBO)
- NOC. Véase Neumonía organizativa criptógena (NOC)
- Nocardia*, 241
- Nódulos, 555-557
del cantante, 479
estromales benignos, 631

- fríos, 674
microgliales, 777
parenquimatosos, 533
reactivos (nódulos y pólipos de las cuerdas vocales), 479
subcutáneos, 363
tifoideos, 511
fríos, 677
- Norovirus, 512
- Norwalk, virus de tipo, 512
- Nottingham, escala histológica, 657
- NPQAD. Véase Nefropatía poliúística autosómica dominante (NPQAD)
- NPQAR. Véase Nefropatía poliúística autosómica recesiva (NPQAR) (de la infancia)
- NTC. Véase Neumoconiosis de los trabajadores del carbón (NTC)
- NTRK1, receptores de tirosina cinasa, reordenamientos, 675-676
- Núcleos vacíos hipocromáticos, 677
- Nucleosomas, 5
- O**
- Obesidad, 286-289
cáncer, 192, 289
consecuencias, 288
resistencia a la insulina, 688
- Obstrucción
esofágica, 485
intestinal, 500-501, 500f
adherencias, 500-501
hernias, 500
intususcepción, 501
vólvulo, 501
- linfática, 97
- sinusoidal, síndrome (SOS) (enfermedad venooclusiva), 554
morfología, 554
ureteral, causas, 603t
- Oclusión(es)
arterial coronaria, 353
coronaria, 353
evolución, velocidad, 111
microvascular, hipoxia tisular, 417-418
venosas, 822
- Ocultamiento, 228
- Odontoma, 476
- Oftalmía simpática, 819
- Oftalmopatía
infiltrante, 672
tiroidea (enfermedad de Graves), 812
- Oftalmoplejía externa progresiva crónica, 772
- Oído, 479-480
- Ojo(s), 812-824
«de Anita la huerfanita» (núcleos vacíos hipocromáticos), 677
casos de sarcoidosis, 456
en fase terminal (*ptisis bulbi*), 823
secos, 814
trastornos del movimiento, 810
- Oligodendrogliomas, 807
características clínicas, 807
morfología, 807
- Oligoelementos, síndromes deficitarios, 282t
- Oligohidramnios, secuencia, 292f
- Oligomerización, 15
- Oligosacáridos
unidos a N, 15
unidos a O, 16
- Ollier, enfermedad, 742
- Onchocerca volvulus*, 259
- Oncocercosis, 259
- Oncocitoma, 600
- Oncogenes, 196-201, 197t-198t
descripción, 197
- Oncoproteínas, 197-201, 197t-198t
- Onfalocèle, 483
- Onicólisis, definición, 705t
- Onicomycosis, 726
- Opiáceos, 273
- Opisthorchis sinensis*, 557
- Opsoninas, 70
- Opsonización, hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II), 149
- Órbita, 812-813
anatomía funcional y proptosis, 812-813, 812f
- Organoclorados, 265
- Órganos
linfoides
generativos, 146
periféricos, 146
parenquimatosos
atrofia patológica, 48
fibrosis, 95
terminales neurales, 704
- Ormond, enfermedad, 527, 602
- Orquiopexia, 609
- Orquitis, 609
autoinmunitaria, 609
granulomatosa, 609
- Osificación
encondral, 727-728
intramembranosa, 728
- Osler-Weber-Rendu
enfermedad, 337
síndrome, 430
- Osteítis deformante (enfermedad de Paget), 735
- Osteoartropatía hipertrófica, 347

- Osteoblastoma, 739-741
 morfología, 741
- Osteoblastos, 727
- Osteocitos, 727
- Osteoclastos, 727
 maduración y actividad, 285
- Osteocondritis, 739
- Osteocondroma, 742
 morfología, 742
- Osteodistrofia
 de alto recambio, 736
 renal, 736-737
 patogenia, 736-737, 736f
- Osteogenia imperfecta, 732-733
- Osteoma osteoide, 739-741
 morfología, 741
- Osteomalacia, 736
- Osteomielitis, 738-739
 por micobacterias, 739
 piógena, 738-739
 evolución clínica, 739
 morfología, 738
- Osteonecrosis (necrosis avascular),
 737-738
 evolución clínica, 738
 morfología, 738
- Osteonectina, 727
- Osteopenia, 732-735
- Osteopetrosis, 733
 características clínicas, 733
 patogenia, 733
- Osteoporosis, 732, 733-735
 evolución clínica, 735
 morfología, 735
 patogenia, 734-735, 734f
- Osteosarcoma, 741
 evolución clínica, 741
 morfología, 741
 patogenia, 741
- Otitis media aguda, aparición, 480
- Otosclerosis, 480
- Ovarios, 632-638
 poliquísticos, 633
 quistes no neoplásicos y funcionales,
 632-633
- Ovillo neurofibrilar, 57, 797
- Oxicodona, 273
- Óxido nítrico (NO), 44, 72
- Oxigenación, recuperación, 45
- Oxitocina, secreción, 667
- Oxiuriasis vermicular, 526
- Oxiuros, 513
- Ozono, 263
- P**
- p-ANCA. Véase Anticuerpos
 perinucleares (p-ANCA)
- p16, inactivación, 474
- p16/INK4a, 203
- p53, mutaciones, 474
- PAF. Véase Factor activador
 de las plaquetas (PAF)
- Paget, enfermedad, 58
 extramamaria, 622-623
 osteitis deformante, 735
 evolución clínica, 735
 morfología, 735
 patogenia, 735
 del pezón, 654
- PAH. Véase Fenilalanina hidroxilasa
 (PAH)
- Paludismo, 253-255
 cerebral, 792
- PAN. Véase Panarteritis
 nudosa (PAN)
- Panarteritis nudosa (PAN),
 165, 332
 características clínicas, 332
 morfología, 332
- Páncreas, 561-569
 alcoholismo, 268
 anular, 561
 dividido, 561
 ectópico, 561
 endocrino, 682-694
 malformaciones congénitas, 561
 neoplasias, 565-569
 quistes no neoplásicos, 565
- Pancreatitis, 561-565
 aguda hemorrágica, 527
 autoinmunitaria, 564
 características clínicas, 563-564
 crónica, 564-565
 características clínicas, 564-565
 mediadores, 565f
 morfología, 564
 patogenia, 564
 factores etiológicos, 562t
 hereditaria, 563
 mediadores, 565f
 morfología, 563
 patogenia, 562-563
- Pancreatoblastoma, 569
- Panencefalitis esclerosante subaguda
 (PES), 791
- Paniculitis, 724-725
 facticia, 725
- PANin. Véase Neoplasias
 intraepiteliales pancreáticas
 (PANin)
- Panoftalmitis, 819
- Papiledema, 823
- Papiloma(s), 185
 escamoso, 479, 711
 exofíticos, 605
 humano, virus (VPH), 218
 tipos, 608
 invertidos, 605
 del plexo coroideo, 807-808
 sinusales (de Schneider), 478
- Papilomatosis
 definición, 705t
 escamosa, 479
 laríngea juvenil, 479

- Pápula, definición, 705t
- Papulosis bowenoide, 608
- Paracetamol, 272
toxicidad, 542
- Paragangliomas, 480
tumor del cuerpo carotídeo, 480-481
- Parálisis
periódica
hiperpotasémica, 773
hipopotasémica, 773
normopotasémica, 773
por presión, neuropatía hereditaria, 765
supranuclear progresiva, 799
morfología, 799
- Paraqueratosis, 713
definición, 705t
- Pared vascular
debilitamiento, 326
respuesta a la lesión, 316-317
- Parénquima, pérdida, 446
- Parkinson, enfermedad, 798-799
demencia con cuerpos de Lewy, 799
genética molecular, 798-799
morfología, 799
patogenia, 798-799
- Parkinsonismo atípico, síndromes, 799-800
- Parotiditis, 235, 481
orquitis, 610
- Párpado, 813-814
anatomía funcional, 813, 813f
- Partes blandas, tumores, 727-759
clasificación, 754, 756t
patogenia, 754, 755t
- Patau, síndrome, 131, 132f-134f
- PATCHED, 204
- Paterson-Brown-Kelly, síndrome, 485
- Patogenia, 37
microbiana, principio general, 225-234
- Patología, 37
- PCB. Véase Bifenilo policlorado (PCB)
- PCR. Véase también Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
en tiempo real, 142
- PDGF. Véase Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
- Pecas (efélides), 704
- Peliosis hepática, 553
- Pelvis renal, carcinoma urotelial, 601
- Pene, 607-608
inflamación, 607
malformaciones congénitas, 607
tumores, 608
benignos, 608
morfología, 608
malignos, 608
manifestaciones clínicas, 608
- Penetrancia, 116
- Pénfigo, 720-722
eritematoso, 722
foliáceo, 722
morfología, 722
paraneoplásico, 722
patogenia, 722
vegetante, 722
vulgar, 722
- Penfigoide
ampollosa, 722
morfología, 722
patogenia, 722
cicatricial ocular, 814
- Péptido(s)
antimicrobianos, resistencia, 227-228
citrulinados, 748
intestinal vasoactivo (VIP), 678
- Pérdida de función, mutaciones, 196
- Pericarditis, 373-374
aguda, 373-374
caseosa, 374
cicatrizada, 374
constrictiva, 374
crónica, 373-374
fibrinosa, 358
hemorrágica, 374
LES, 162
purulenta, 373-374
serofibrinosa, 373
serosa, 373
supurativa, 373-374
- Período embrionario, lesión, 293
- Período fetal, 295
- Periodontitis, 472
- Periostitis, 739
- Peritonitis, 527
bacteriana espontánea, 527
- Permeabilidad
capilar, aumento, 439-440
vascular, aumento, 65-66, 66f, 440
- Peroxinitrito, ion, 43
- PES. Véase Panencefalitis esclerosante subaguda (PES)
- Peste, 242-243
- Peutz-Jeghers, síndrome, 204, 519
- Peyronie, enfermedad, 757
- Pezones, telorrea, 645
- pH intracelular, 417
- Prisis bulbi*, 823
- PI3K, mutaciones, 200
- PI3K-AKT, vía, 204-206
- Pick, enfermedad, 797
- Picnosis, 41
- Pie de atleta, 726
- Piel, 704-726
acrocordones, 711
células migrantes, tumores, 716-717
cicatrización de heridas, 94-95
infecciones, 725-726
lesiones, términos macroscópicos y microscópicos, 704, 705t
de naranja, 336
vía de entrada de los microbios, 225

- Pielonefritis, 571
 aguda, 590
 características clínicas, 590
 morfología, 590
 crónica (PNC), 590-591
 características clínicas, 591
 morfología, 591
 etiología, 590
 infección, 589-590
 obstructiva crónica, 590
 patogenia, 590
- Pierde sal, síndrome, 698
- Pigmentación, trastornos, 704-710
- Pigmentos, 57-58
 endógenos, 57-58
- PIK3CA, mutaciones con ganancia de función, 676
- Pilas de monedas (*rouleaux*), formación, 393
- Pileflebitis, 409
- Pilomatrixomas, 711
- PIN. Véase Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)
- Pinealomas, 703
- Pinguécula, 814
- Pinocitosis, 11-13
 fase líquida, 16
- Pirosecuenciación, 141
- PKC. Véase Proteína cinasa C (PKC), activación
- PKD1, mutaciones, 595
- PKD2, mutaciones, 595
- Placa(s)
 activas, 793
 amarilla, 781
 áreas definidas, 793
 ateromatosa
 característica, 324
 origen de la arteria renal, 593
 de crecimiento, 727-728
 definición, 705t
 elevadas, 338
 estables, 324
 fibrograsa, 324
 inactivas, 793
 neuríticas, 797
 pleurales, 454
 «de soldado», 374
- Placenta(s)
accreta, 639-640
 gemelares, 639, 640f
 previa, 639
- Plaquetas, 99-101
 agregación, 101, 575
- Plaquetas-MEC, adhesión, 99
- Plasminógeno 1, activador del inhibidor, producción, 692
- Plasmocitomas (mielomas solitarios), 394
- Plasmodium*, ciclo vital, 254f
- Pleotropismo, 116
- Pleura, 469-471
- Pleuritis
 hemorrágica, 470
 en LES, 162
 serofibrinosa, 470
 supurativa, 470
- Plomo, 264
 «cólico», 264
 «líneas», 264
 neurotoxicidad, 264
- Plummer-Vinson
 síndrome, 485
 tríada, 428
- Pluripotencia, 376
- PNC. Véase Pielonefritis crónica (PNC)
- PNET. Véase Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)
- Poliartritis migratoria de grandes articulaciones, 363
- Policitemia, 430
 por estrés, 430
 vera (PV), 406-407, 430
 características clínicas, 407
 morfología, 406-407
 patogenia, 406
- Poliendocrinopatía autoinmunitaria de tipo 2, síndrome (APS2), 699
- Polimicrogiria, 779
- Polimiositis, 768
- Polimorfismos, 128-129
 análisis pangenómico, 143
 de longitud repetida, 143
 de un solo nucleótido (SNP), 3
 matrices de genotipificación, 143
- Polineuropatía
 amiloide familiar, 183
 desmielinizante inflamatoria
 crónica, 762
 simétrica distal, 693
- Polineuropatías, 761
- Poliol, vías, trastornos, 692
- Poliomavirus, 590
- Poliomielitis, 790
- Pólipos, 185, 480, 518-521
 endocervicales, 624
 endometriales, 628
 fibroepiteliales, 602, 711
 de las glándulas fúndicas, 495
 hamartomatosos, 519
 hiperplásicos, 495, 519
 inflamatorios, 519
 juveniles, 519
 nasales, 477
 neoplásicos, 519-521
 morfología, 521
- Pólipos/tumores gástricos, 495-499
- Poliposis
 adenomatosa
 del colon (APC), genes, 202-203, 521
 familiar (PAF), 495
 digestiva, síndromes, 520t
 juvenil, síndrome, 519

- Polirradiculoneuropatías, 761
 Polisacárido capsular, 251
 Polivascularitis microscópica, 329,
 332-333
 características clínicas, 333
 morfología, 332-333
 POMC, neuronas. *Véase*
 Proopiomelanocortina (POMC),
 neuronas
 Porfiria, 723
 Poro(s)
 cambio por transición, depleción
 del ATP, 45
 de transición de la permeabilidad
 mitocondrial, 21, 43
 Poromas ecrinos, 711
 Portador silente, estado, 421
 Potencial replicativo ilimitado, 206-208
 Potocitosis, 11
 Pott, enfermedad, 739
 Prader-Willi, síndrome, 140
 Preeclampsia, 554-555
 morfología, 555
 Prematuridad, 295-298
 Premutaciones, 136
 Presión
 arterial, regulación, 317-319, 318f
 hidrostática, aumento, 439-440
 intracraneal elevada, 777-779
 Prinzmetal, angina, 353
 Privación de oxígeno (hipoxia), 39
 PRKAR1A. *Véase* Proteína cinasa A,
 subunidad reguladora 1 α
 (PRKAR1A)
 Procallo, formación, 737
 Procesos pseudotumorales, 336-338
 Productos terminales de glucación
 avanzada (AGE), formación, 692
 Proenzimas, transporte intracelular
 defectuoso, 563
 Progesterona, receptores (RP), 659-660
 Prolactina, 661
 Prolactinomas, 665
 Prolapso de la válvula mitral, 362
 características clínicas, 362
 morfología, 362
 Proliferación celular, 32-34, 89
 control, 28
 radiación ionizante, 277
 Proliferaciones/tumores
 neuroendocrinos, 468-469
 características clínicas, 469
 morfología, 468-469
 Proopiomelanocortina (POMC), 661
 neuronas, 286
 Prosencéfalo, anomalías, 779-780
 Prostaglandinas, 75
 inhibidores farmacológicos, 77
 Prostaglandina D₂, 149
 Próstata, 614-619, 615f
 adenocarcinoma, 617-619
 etiología y patogenia, 617-618
 evolución clínica, 619
 hipertrofia benigna, 616-617
 inflamación, 615-616
 morfología, 618-619
 tumores, 617-619
 Prostatitis
 abacteriana crónica, 615
 bacteriana
 aguda, 615
 crónica, 615
 granulomatosa, 616
 Proteasas intracelulares, activación, 45
 Proteína(s), 56-57
 adaptadoras, 25
 amiloide asociada (AA), 182
 anómalas, agregados, 57
 antiapoptóticas, 48
 B surfactante, 458
 C surfactante, 458
 canal, 11
 del casete de unión a ATP,
 miembro 3 (ABCA3), 458
 cinasa, 22
 A, subunidad reguladora 1 α
 (PRKAR1A), 665
 C (PKC), activación, 692
 citoesqueléticas, acumulación, 57
 daño, 44-45
 defectos en la regulación del
 crecimiento celular, 128
 estructurales
 defectos, trastornos asociados,
 121-123
 extracelulares, defectos, 732-733
 fibrosas, 30
 de fase aguda, proteínas plasmáticas,
 88
 G, receptores acoplados, 24
 gliofibrilar ácida, 13
 intracelulares, acumulación, 56
 mal plegadas, 51, 52f
 acumulación, 48
 microsómica de transferencia
 de triglicéridos (MTP), 505
 morfogénicas óseas (BMP), 729
 no enzimáticas, alteraciones
 de la estructura, la función
 o la cantidad, 121
 nucleares, defectos, 732
 portadoras, 11
 receptoras, defectos, trastornos
 asociados, 123-124
 relacionada con la hormona
 paratiroidea (PTHrP), 729
 de señalización modular, 25
 transmembrana, 9
 Proteinosis alveolar pulmonar (PAP),
 457-458
 secundaria, 458
 Proteoglucanos, 30
 mediadores de hipersensibilidad
 inmediata, 149

- Proteoma, 223
 Proteosomas, 16-19, 17f-18f
 Prótesis endovasculares, 340
 Protooncogenes, 25, 197-201,
 197t-198t, 382
 Protozoos, 253-256, 253t
 Prueba de tolerancia oral a la glucosa
 (PTOG), 683
 PSA. Véase Antígeno prostático
 específico (PSA)
 Psamoma, cuerpitos, 677
Pseudomonas
 infección, 242
 neumonía, 242
Pseudomonas aeruginosa, 462
Pseudomyxoma peritonei, 527
 Psoriasis, 719
 morfología, 719
 patogenia, 719
 PTCH1, 204
 PTEN
 gen supresor de tumores, 676
 homólogo, 203
 PTH. Véase Hormona paratiroidea
 (PTH)
 PTHrP. Véase Proteína relacionada con
 la hormona paratiroidea (PTHrP)
 PTI. Véase Púrpura trombocitopénica
 inmunitaria (PTI)
 PTOG. Véase Prueba de tolerancia oral
 a la glucosa (PTOG)
 PTT. Véase Púrpura trombótica
 trombocitopénica (PTT)
 Pulmón
 absceso, 464-465
 etiología, 464
 evolución clínica, 465
 morfología, 464-465
 patogenia, 464
 del aire acondicionado, 456
 atelectasia (colapso), 439
 cáncer, tabaquismo, 267
 carcinomas, 466-468
 síndromes paraneoplásicos,
 asociación, 468
 del cuidador de palomas, 456
 de granjero, 456
 granulomas, 456
 hiperinsuflación compensadora, 446
 del humidificador, 456
 ingurgitación capilar, 98
 malformaciones congénitas, 439
 parénquima, consolidación
 exudativa, 462
 trasplante, 466
 tumores, 466-469
 Punción-aspiración con aguja fina,
 cáncer, 222
 Púrpura
 trombocitopénica inmunitaria (PTI)
 aguda, 431
 crónica, 431
 características clínicas, 431
 morfología, 431
 patogenia, 431
 trombótica trombocitopénica (PTT),
 423, 432
 activación plaquetaria, 593-594
 Pus, definición, 65
 Pústula, definición, 705t
 PV. Véase Policitemia vera (PV)
- Q**
 QQQ. Véase Queratoquiste odontógeno
 (QQO)
 Quemadura, profundidad, 274
 espesor completo, 274
 superficial, 274
 Queratitis
 epitelial herpética, 237
 estromal herpética, 237
 Queratoconjuntivitis seca, 163
 Queratocono, 816
 Queratopatía en banda, 816
 actínica, 816
 calcificada, 816
 Queratoquiste odontógeno (QQO),
 476
 Queratosis
 actínica, 713
 morfología, 713
 seborreica, 710
 morfología, 710
 Quilocelo, 614
 Quimiocinas, 77-80
 C, 80
 CC, 78
 Quimiotácticos (quimiocinas), 67
 Quimiotaxia, 69-70
 Quiste
 branquial (quiste linfoepitelial
 cervical), 480
 del colédoco, 552
 coloides del tercer ventrículo, 808
 congénitos, 565
 córneos, 710
 de duplicación congénitos, 483
 epitelial (sebáceo), 711
 foliculares y del cuerpo lúteo, 632-633
 ganglionares, 753
 linfoepitelial cervical (quiste
 branquial), 480
 no neoplásicos, páncreas, 565
 odontógenos, 476
 óseo aneurismático, 744
 evolución clínica, 745
 morfología, 744
 periapicales, 476
 revestidos por epitelio, 476
 sebáceo (quiste epitelial), 711
 simples, 598
 sinoviales, 753
 tímicos, 411
 uracal, 603

R

- Rabdomiomas, 375
- Rabdomiosarcoma, 375, 755t, 758
 embrionario, 606, 623, 758
 morfología, 758
 pleomorfo, 758
- Rabia, 790
- Radiación, 804
 carcinogénica, 217
 corporal total, 277, 278t
 dosis, medición, 276
 ionizante, 217, 276
 daño vascular, 277
 efectos
 biológicos, 276-277
 del oxígeno y la hipoxia, 277
 exposición, 676-677
 lesiones producidas, 276-279
 proliferación celular, 277
 tamaño del campo, 277
 no ionizante, 276
 retinopatía, 822
 riesgos de cáncer por exposición, 279
 ultravioleta, carcinoma
 epidermoide, 713
 unidades, 276
- Radicales libres, 44
 derivados del oxígeno, acumulación,
 43-44
- Radón, 264
- RANKL. Véase Receptor activador del
 ligando NF- κ B (RANKL)
- Ránula, 481
- Ranvier, nódulos, 760
- Raquitismo, 285, 736
- RAS, mutaciones, 200
 de ganancia de función, 676
- Rathke, quistes de la hendidura, 667
- Raynaud, fenómeno, 165, 334
 primario, 334
 secundario, 334
- Rayos ultravioleta, 217
- Rb*, gen, 202
- RE. Véase Retículo endoplásmico (RE)
- Reacción(es)
 alérgicas
 transfusiones, 437
 urticariformes, 437
 axónica, 776
 en cadena de la polimerasa (PCR),
 141-142
 diagnóstico de cáncer, 222
 citopático-citoproliferativa, 233
 hemolíticas
 agudas, 437
 tardías, 437
 inmunológicas, 39
 leucemoides, 88, 379
- Receptor(es)
 activador del ligando NF- κ B
 (RANKL), 679
 atrapamiento, 70
 barredores (*scavenger*), 70
 del factor de crecimiento derivado
 de las plaquetas α (PDGFRA),
 mutaciones, 499
 fagocíticos, 70
 intracelulares, 22
 de muerte, vía iniciada, 50
 2 de proteínas morfogénicas
 óseas (BMPR2), 459
 «señuelo», 679
 siete-transmembrana, 24
 de superficie celular, 22
 de tipo señuelo (TLR), 63
 tiroideos nucleares, unión, 668
- Rechazo
 agudo, 168
 celular agudo, 168
 crónico, 168
 hiperagudo, 167
 humoral agudo, 168
- Redes mucosas, 485
- Reed-Sternberg (RS), células,
 399-400, 399f
- Reestructuración ventricular, 358
- Reflejo de la tos, reducción, 460
- Reflujo vesicoureteral, 603
- Regulador
 autoinmunitario (AIRE), 157
 mutaciones, 687
 de la conductancia transmembrana
 de la fibrosis quística (CFTR)
 canal(es)
 iónicos y procesos celulares, 304
 de sodio epitelial, 304
 funciones, específico de tejidos,
 304, 305f
 proteína, 304
- Reoxigenación, daño, 46
- Reperusión
 lesión, 46
 modificación del infarto, 357
- RER. Véase Retículo endoplásmico
 rugoso (RER)
- «Resfriado común», 477
- Respiración aeróbica, 41
- Respuesta(s)
 desmoplásica, 526
 granulomatosas, 228
 inflamatoria(s)
 aguda, terminación, 73
 a la infección, espectro, 231-233,
 233t
 inmunitaria mucosa, 516
 parenquimatosas, 530
 a proteínas desplegadas (UPR),
 15, 51
- Restricción calórica, 59-61
- Retículo
 endoplásmico (RE), 15-16
 liso (REL), 16
 rugoso (RER), 15
 sarcoplásmico, 16

- Retina, 820-823
 anatomía funcional, 820-821, 820f
 Retinitis pigmentaria, 822
 Retinoblastoma, 822-823
 morfología, 823
 Retinopatía
 diabética, 693
 no proliferativa, 821
 proliferativa, 821
 falciforme, 822
 prematuridad, 822
 Retroperitonitis esclerosante, 527
Rickettsia prowazekii, 250
Rickettsia rickettsii, 250
 Riedel, tiroiditis, 672
 Riesgos profesionales para la salud,
 exposiciones industriales
 y agrícolas, 265-266, 266t
 Rinitis
 alérgica, 477
 crónica, 477
 Rinofima, 724
 Riñón, 570-601
 adenocarcinoma, 600-601
 agenesia, 595
 amiloidosis, 184
 anomalías del desarrollo, 594-595
 ectópico, 595
 enfermedades quísticas, 595-598
 en esponja medular, 597
 herradura, 595
 hipoplasia, 595
 y LES, 162
 malformaciones congénitas, 594-595
 del mieloma, 393
 cilindros de cadenas ligeras, 592
 neoplasias, 599-601
 benignas, 599-600
 malignas, 600-601
 Rokitsky-Aschoff, senos, 560
 Rosácea, 724
 morfología, 724
 patogenia, 724
 Rosenthal, fibras, 777
 Rotavirus, 512-513
 Rotor, síndrome, 549
 Rotura, 411
 prematura de las membranas
 placentarias (RPMP), 295
 ventricular, 358
 RP. Véase Progesterona, receptores (RP)
 RPMP. Véase Rotura prematura de las
 membranas placentarias (RPMP)
 RTK. Véase Tirosina cinasas receptoras
 (RTK)
 RUNX2, 729
 Russell, cuerpos, 57
- S**
 Saco vitelino, tumor (tumor del seno
 endodérmico), 612, 637
 morfología, 612
- Sales de baño, 274
Salmonella, 510
 características clínicas, 510
 patogenia, 510
 Salpingitis supurativa, 632
 Sanger, secuenciación, 141
 Saponificación grasa, 41
 Sarampión, 235
 Sarcoidosis, 455-456
 evolución clínica, 456
 morfología, 456
 patogenia, 455
 Sarcolema, 766
 Sarcoma(s), 185
 estromales endometriales, 631
 pleomorfo indiferenciado, 759
 morfología, 759
 sinovial, 755t, 759
 morfología, 759
 Sarcómeros, 766
 Schaumann, cuerpos, 456
 Schiller-Duval, cuerpos, 612
Schistosoma mansoni, 258
 Schneider, papilomas (papilomas
 sinusales), 478
 Schönlein-Henoch, púrpura, 430, 586
 Schwannomas, 773-774
 morfología, 774
 Schwannosis, 775
 SDRA. Véase Síndrome de dificultad
 respiratoria aguda (SDRA)
 SDT. Véase Disgenesia testicular,
 síndrome (SDT)
 Secreción
 ectópica de ACTH, 695
 de gránulos plaquetarios (reacción
 de liberación), aparición, 99
 Secuencia(s), 290
 codificantes, mutaciones puntuales,
 115-116
 no codificantes, mutaciones, 116
 Secuenciación
 dirigida, 144
 del exoma completo, 144
 del genoma completo (WGS), 144
 de próxima generación (NGS), 144
 aplicaciones clínicas, 144
 bioinformática, 144
 Secuestro(s)
 antigénico, 158
 crisis, 418
 extralobulares, 439
 intralobulares, 439
 pulmonar, 439
 Segmento anterior, ojo, 816-819
 anatomía funcional, 816, 817f-818f
 glaucoma, 817-819
 Selenio, 282t
 Seminoma, 611-612
 espermatocítico, 612
 morfología, 612
 morfología, 611-612

- Senescencia, 34
 celular, 59
 evasión, 206
- Seno
 de drenaje, 738
 endodérmico, tumor (tumor del saco vitelino), 612, 637
 morfología, 612
- Señalización
 autocrina, 21-22
 endocrina, 22
 aparición, 661
 paracrina, 21
 sináptica, 22
- Sepsis, 89, 299
 colestasis, 550
- Serina/treonina cinasa, 22
 cinasa 11 (STK11), 204
- Serositis, en LES, 162
- Serotonina, 74-75
- Sertoli, células, tumores, 614
- Sertoli-Leydig, células, tumores, 638
- Seudoaneurisma (falso aneurisma), 326
- Seudogota (enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico), 753
 características clínico-patológicas, 753
 morfología, 753
- Seudohermafroditas
 femeninos, 135
 masculinos, 135-136
- Seudohipertrofia, 771
- Seudohipoparatiroidismo, 682
- Seudomixoma peritoneal, 190
- Seudoquistes, 565
- Seudotumor inflamatorio orbitario, 812-813
- Sézary, síndrome, 397-398, 716
- Sézary-Lutzner, células, 716
- Sheehan, síndrome, 667
- Shigelosis, 508-510
 características clínicas, 510
 morfología, 510
 patogenia, 510
- Shock, 96-114
 activación y lesión de las células endoteliales, 112
 alteraciones metabólicas, 112
 anafiláctico, 112
 cardiógeno, 111
 consecuencias clínicas, 114
 disfunción orgánica, 112
 estadios, 114
 fase
 irreversible, 114
 no progresiva, 114
 progresiva, 114
 hipovolémico, 111
 morfología, 114
 neurógeno, 111-112
 séptico, 111
 patogenia, 112-114
 principales vías patógenas, 113f
- SHU. Véase Síndrome hemolítico urémico (SHU)
- Shy-Drager, síndrome, 799
- SIADH. Véase Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
- Sialoadenitis (inflamación de glándulas salivales), 481
 inespecífica, 481
- Sialolitiasis, 481
- Sida. Véase Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
- Sievert, 276
- Sífilis, 247-248
 aparición, 610
 cardiovascular, 247
 congénita, 247
 ósea, 739
 primaria, 247
 secundaria, 247
 terciaria, 247
 benigna, 247
- SII. Véase Intestino irritable, síndrome (SII)
- Silicosis, 454
 evolución clínica, 454
 morfología, 454
 patogenia, 454
- Silla vacía
 primaria, 667
 secundaria, 667
 síndrome, 667
- Síndrome(s), 290-291
 adrenogenital virilizante simple, sin pérdida de sal, 698
 alcohólico fetal, 268-270, 291
 carcinoide, 365-366, 499
 de dificultad respiratoria aguda (SDRA), 440-443
 alteraciones asociadas, 441t
 evolución clínica, 442
 morfología, 442
 patogenia, 441-442, 442f
 de dolor pélvico crónico (cistitis intersticial), 604
 genitosuprarrenales, 697
 glomerulares, 572t
 hemolítico urémico (SHU), 432, 593-594
 atípico, 432
 típico, 432
 hepatopulmonar, 535
 hepatorenal, 532, 592
 hipofisarios posteriores, 667
 inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI), 181, 790
 de inmunodeficiencia adquirida (sida), 175-181, 229, 763
 características clínicas, 180-181
 epidemiología, 175-176
 etiología, 176
 patogenia, 176-178

- Síndrome(s) (*cont.*)
- linfoproliferativo
 - autoinmunitario (SLPA), 158
 - ligado al cromosoma X, 174
 - metabólico, 288, 322
 - mielodisplásicos (SMD), 404-405
 - características clínicas, 405
 - morfología, 404-405
 - patogenia, 404
 - mieloproliferativos crónicos, 381
 - nefrítico, 570, 579-580
 - nefrótico, 570, 580-584
 - causa, 581t
 - neumónicos, 461t
 - paraneoplásicos, 220, 221t, 810
 - carcinoma pulmonar, asociación, 468
 - neuropáticos, 220
 - pospolio, 790
 - respiratorio agudo grave (SRAG), 463-464
 - de secreción inadecuada de ADH (SIADH), 667
 - tipo mononucleosis, 237
 - tumorales familiares, 811
- Sinusitis, 477-478
- Sipple, síndrome (MEN-2A), 703
- SIRI. Véase Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)
- Siringomas, aparición, 711
- Siringomielia, 780
- Sirtuinas, 61
- Sistema(s)
- biliar, perforación, 527
 - cardiovascular
 - alcoholismo, 268
 - efectos beneficiosos del alcohol, 270
 - en LES, 162
 - endocrino, 661-703
 - fibrinolítico, 103f
 - hematopoyético, radiación corporal total, efectos agudos, 277
 - inmunitario adaptativo, 145
 - linfoide, radiación corporal total, efectos agudos, 277
 - nervioso
 - alcoholismo, 268
 - enfermedades infecciosas, 791-792
 - central (SNC), 776-811
 - alteraciones, 681
 - enfermedad, 181
 - en LES, 162
 - malformaciones, 779-780
 - manifestaciones, 388
 - patología celular, 776-777
 - trastornos
 - del desarrollo, 779-780
 - manifestación, 776
 - neurohumorales, activación, 343
 - Situs inversus*, 477-478
 - Sjögren, síndrome, 156t, 163
 - SK. Véase Kaposi, sarcoma (SK)
 - SLPA. Véase Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)
 - SMAD4, 568
 - SMD. Véase Síndromes mielodisplásicos (SMD)
 - SNC. Véase Sistema nervioso central (SNC)
 - SNP. Véase Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
 - Sodio, 96-97
 - Somatostatinomas, 694
 - Sonic Hedgehog (SHH)*, gen, 714, 780
 - Sopladores rosados, 446
 - Soporte mecánico, matriz extracelular, 28
 - SOS. Véase Obstrucción sinusoidal, síndrome (SOS) (enfermedad venooclusiva)
 - Southern, inmunotransferencia, 142
 - SOX9, 729
 - SRAG. Véase Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)
 - Staphylococcus aureus*, 481
 - complicación de la neumonía, 462
 - Staphylococcus viridans*, 481
 - Stevens-Johnson, síndrome, 718
 - STK11. Véase Serina/treonina cinasa 11 (STK11)
 - Streptococcus mutans*, 240
 - Streptococcus pneumoniae*, neumonía extrahospitalaria, 461
 - Streptococcus viridans*, 364
 - Strongyloides*, 513
 - Strongyloides stercoralis*, larvas, 257
 - Sturge-Weber, síndrome, 336
 - Subependimomas, 807
 - Submucosa, 484
 - Supervivencia celular, aumento, 53
 - Suprarrenalitis autoinmunitaria, 699
 - Sustancia(s)
 - endógena, acumulación, 56
 - exógena anómala, acumulación, 56
 - inhibidora mülleriana, control, 608-609
 - químicas exógenas, metabolismo enzimático, 44
 - tromboplásticas, 435
 - Sustitución
 - progresiva, 738
 - vascular, 340
 - Sustrato para el receptor de la insulina (IRS), 687
 - Sydenham, corea, 363

T

Tabaco

 - efectos, 266-267
 - tabaquismo, importancia, 466

- Tabaquismo**
 cáncer de pulmón, 267
 factores yatrógenos, relación, 383
 materno, 267, 291
 pasivo, 267
 importancia, 466
- Tabes dorsal, resultado, 789**
- Tabique sigmoideo, 342**
- Takayasu, arteritis, 331**
 características clínicas, 331
 morfología, 331
- Talasemia, síndromes, 418-421, 419t**
- α -talasemia(s), 421**
 rasgo, 421
- β -talasemia**
 intermedia, 421
 menor, 420-421
 patogenia molecular, 420
 síndromes clínicos, 420
- Tamm-Horsfall, glucoproteína urinaria, 592**
- Taponamiento, 373**
- Tau, papel, 796**
- Tay-Sachs, enfermedad, 125**
- TCGNS. Véase Tumores de células germinales no seminomatosas (TCGNS)**
- TCR. Véase Linfocitos T, receptores (TCR)**
- TE. Véase Trombocitemia esencial (TE)**
- Tecomas, 638**
- Tejido(s)**
 adiposo, tumores, 754-757
 células madre, 35
 conjuntivo
 depósito, 92-93
 reparación, 91-94
 remodelación, 92-94
 de granulación, formación, 92
 hematopoyéticos, evolución y mantenimiento, 376
 isquémicos, flujo de sangre, 45-46
 lesión, mecanismos, 161-162
 linfoides, 376
 mamario axilar accesorio, 645
 microambientes, establecimiento, 28
 mieloides, 376
 necrosis, 233
 regeneración, 89-91
 mecanismos, 90
 renovación, base estructural, 28
 reparación, 89-95
 anomalías, 95
 ejemplos clínicos, 94-95
 factores de influencia, 94
 perspectiva general, 89
 trasplante, rechazo, 166-169
- Telangiectasia(s)**
 arácnas, 337
 capilares, 786
 hemorrágica hereditaria, 337, 430
- Telomerasa, 59**
- Tenias (cestodos), 257, 513**
- Tenosinovitis vellonodular pigmentada, 753**
- Teratoma(s), 187, 309, 613, 636-637**
 inmaduros, 637
 maduros, 636-637
 monodérmicos o especializados, 637
 morfología, 613
 transformación maligna, 613
- Tercer ventrículo, quistes coloides, 808**
- Terigión, 814**
- Termogenina, 19**
- Testículos, 608-614**
 atrofia, 609
 aumento de tamaño, 388
 cambios regresivos, 609
 descenso, fracaso, 608-609
 inflamación, 609-610
 malformaciones congénitas, 608-609
 no descendidos, 607
 reducción de la fertilidad, 609
 torsión, 610
 trastornos vasculares, 610
- Tetania, 682**
- TGF- α . Véase Factor de crecimiento transformante α (TGF- α)**
- TGF- β . Véase Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)**
- Tiamina (vitamina B₁), deficiencia, 803**
- Tibia en sable, 739**
- Tiempo**
 de protrombina (TP), 101
 de tránsito microvascular, 417
 de tromboplastina parcial (TTP), 101
- Tifus epidémico, 250**
- TIH. Véase Trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)**
- Timo, 411-412**
 trastornos en la evolución, 411
- Timomas, 411-412**
 características clínicas, 412
 invasivos, 411-412
 morfología, 411-412
 no invasivos, 411
- Tiña**
 de la barba, 726
 de la cabeza, 726
 corporal, 726
 crural, 726
 del pie, 726
 versicolor, 726
- Tipo**
 de celularidad mixta, 401
 con depleción linfocítica, 401
 de predominio linfocítico, 401
 rico en linfocitos, 401

- Tiroides, 668-678
 adenomas, 675
 características clínicas, 675
 morfología, 675
 patogenia, 675
 carcinomas, 675-678
 anaplásico, 678
 evolución clínica, 678
 morfología, 678
 folicular, 677
 evolución clínica, 677
 morfología, 677
 medular, 678
 evolución clínica, 678
 morfología, 678
 papilar, 677
 evolución clínica, 677
 morfología, 677
 patogenia, 675-677, 676f
 neoplasias, 674-678
- Tiroiditis, 671-672
 autoinmunitaria, 671
 granulomatosa, 672
 evolución clínica, 672
 morfología, 672
 patogenia, 672
 linfocítica subaguda, indolora, 671
 evolución clínica, 671
 morfología, 671
- Tirosina cinasas, 22
 c-KIT, gen codificante, 499
 no receptoras, 22-24
 alteraciones, 200
 receptoras (RTK), 22
 vía de señalización, componentes
 anterógrados, 199, 199f
- Tirotoxicosis, 668
- Tirótropos, 661
- TLR. Véase Receptores de tipo señuelo (TLR)
- TMP. Véase Trastornos mieloproliferativos (TMP)
- TNF. Véase Factor de necrosis tumoral (TNF)
- Tofos, 751-752
- Tolerancia
 central, 157
 inmunológica, 157-158
 periférica, 157-158
- TORCH, infección, 299
- Tormenta tiroidea, 669
- Torsión
 en el adulto, 610
 aparición, 610
 neonatal, 610
- Tosferina, 242
- Toxina(s)
 A, subunidad, 508
 bacterianas, 231
 trastornos, 766
- Toxoplasma gondii*, 791
- TP. Véase Tiempo de protrombina (TP)
- TP53, 202
- Tracto
 gastrointestinal. Véase Tubo digestivo urogenital, vía de entrada de microbios, 226
- Transcitosis, 13
 aumento, 66
- Transcripción, factores, 25, 200
 defectos, 732
- Transcriptoma, 223
- Transcriptos regulados por cocaína y anfetamina (CART), neuronas, 286
- Transducción de señal
 proteínas, defectos, 732
 vías, 22-25
- Transferrina, 13
- Transformación prolinfocítica, 389
- Transfusión, complicaciones, 437-438
 infecciosas, 438
- Translocación cromosómica, 130-131, 381
 equilibrada recíproca, 131
- Transmigración (diapédesis), 69
- Transmisión vertical, entrada de microbios, 226
- Transporte
 axónico, 786
 linfático, 502
 y secreción intracelular, defecto, 57
 transepitelial, 502
- Transposición de grandes arterias, 350f, 351
- Transtiretina (TTR), 182-183
- Trasplante
 cardíaco, 375
 de órganos, complicaciones hepáticas, 554
- Trastornos
 ampollosos
 inflamatorios, 720-722
 no inflamatorios, 723
 autoinmunitarios, 53
 autosómicos
 dominantes, 116-117, 117t
 recesivos, 117, 118t
 circulatorios, 553-554
 citogenéticos (trastornos cromosómicos), 115, 129-136
 afectación
 de los autosomas, 131-133
 de los cromosomas sexuales, 133-135
 cromosómicos (citogenéticos), 115, 129-136
 anomalías estructurales, 130-131, 130f
 cromosoma en anillo, 131
 deleción, 130
 equilibrada recíproca, 131
 fusión robertsoniana (céntrica), 131

- inversión, 131
- isocromosoma, 131
- translocación, 130-131
- autosomas, 131-133
- síndrome de delección del cromosoma, 22q11, 2, 132
- trisomía
 - 13 (síndrome de Patau), 131, 132f-134f
 - 18 (síndrome de Edwards), 131, 132f-134f, 484
 - 21 (síndrome de Down), 131, 132f-134f
- cromosomas sexuales, 133-135
- hermafroditismo
 - y pseudohermafroditismo, 135-136
- síndrome
 - de Klinefelter, 134-135
 - de Turner, 134-135
- trastornos numéricos, 130
- disfunción surfactante, 458
- endometriales funcionales, 626-627, 627t
 - ciclo anovulatorio, 627
 - fase luteínica inadecuada, 627
- epiteliales no neoplásicos, 621-622
- genéticos, 115-144
 - causas, 115
 - diagnóstico molecular, 140-144
 - frecuencia, 115
- gestacionales y placentarios, 638-643
- hemodinámicos, 96-114
- hemorrágicos, 99-108, 413-438
 - por anomalías de las paredes de los vasos, 430
- funciones plaquetarias defectuosas, 432-433
- infecciosos, hígado, 535-541
- inflamatorios orbitarios, 812-813
- ligados al cromosoma X, 117-118, 118t
- mendelianos, 116-128
 - trastornos monogénicos, bases bioquímicas y moleculares, 118-121, 119t-120t
 - defectos
 - enzimáticos y consecuencias, 121
 - en receptores y sistemas de transporte, 121
 - reacciones adversas a fármacos determinadas genéticamente, 121
- metabólicos, secuelas neurológicas, 804
- mieloproliferativos (TMP), 405
- monogénicos (trastornos mendelianos)
 - bases bioquímicas y moleculares, 118-121, 119t-120t
 - herencia no clásica, 136-140
 - patrones de transmisión, 116-118
- multigénicos, 115
 - complejos, 128-129
- placentarios, 296
- reumatológicos, 398
 - cardiopatía asociada, 374
- sistémicos, 586
- tóxicos, 804
- vasculares, riñón, 594
- Trasudado, definición, 65
- Tratamiento hormonal menopáusico, 270
- Traumatismo, 780-782
 - mecánico, 274
- Treponema pallidum*, 247, 739
- Treponema pertenue*, 739
- Trichinella spiralis*, 257
- Trichomonas vaginalis*, 621
- Trichuris trichiura* (tricocéfalo), 513
- Tricoepiteliomas, 711
- Tricoleucemia, 396
 - características clínicas, 396
 - inmunofenotipo, 396
 - morfología, 396
 - patogenia, 396
- Trinucleótidos, mutaciones por repetición, 116
 - enfermedades, 136-139, 137t, 138f
- Tripanosomiasis africana, 256
- Triple toma cervicovaginal, cáncer, 222
- Triquinosis, 257-258
- Trisomía, 130
 - 13 (síndrome de Patau), 131, 132f-134f
 - 18 (síndrome de Edwards), 131, 132f-134f, 484
 - 21 (síndrome de Down), 131, 132f-134f
- Trofozoítos, 254
- Trombo
 - evolución, 107
 - manifestaciones clínicas, 107-108
- Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), 333-334
 - características clínicas, 334
 - morfología, 334
- Trombocitemia esencial (TE), 407
- Trombocitopenia, 430-432
 - asociada al VIH, 432
 - inducida por la heparina (TIH), 432
 - síndrome, 107
 - medicamentosa, 431
- Tromboembolia, 108
 - anticonceptivos orales, 270
 - sistémica, 109
- Tromboflebitis, 335
 - migratoria (síndrome de Trousseau), 108, 335

- Trombos
 murales
 arteriales, 107
 cardíacos, 107
 profundos, resultado, 108
 venosos, 107
 morfología, 107
- Trombosis, 99-108, 553
 arterial, 108
 cardíaca, 108
 importancia, 783
 mural, 358
 valvular, 107
 venosa, 107-108
 profunda (TVP), 335
- Tropismos, 229
- Trousseau, síndrome (tromboflebitis migratoria), 108, 335
- Trypanosoma brucei rhodesiense*, 256
- Trypanosoma cruzi*, 256, 372, 485
- TSH. Véase Hormona estimuladora de la tiroides (TSH)
- TTP. Véase Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)
- Tuberculina, reacción, reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T CD4+, 153
- Tuberculomas, 788
- Tuberculosis, 243-246, 244f-245f, 610, 788-789
 morfología, 788-789
- Tuberosidades corticales, 811
- Tubo
 digestivo, 483-528
 alcohol, importancia, 268
 atresia, 483
 duplicaciones, 483
 fistulas, 483
 malformaciones congénitas, 483
 vía de entrada de microbios, 225
 neural, defectos, 779
- Tumor(es), 180-181, 185, 805-811
 adenomatoides, 610
 anexiales, 711
 antígenos, 211
 benignos, 185, 336-338
 características, 187-188, 188t, 189f
 glándulas salivales, 482t
 invasión local, 188-190
 pene, 608
borderline (tumores de grado intermedio), 338-339
 carcinoide(s), 468-469, 497-499, 527
 características clínicas, 497-499, 498t
 gástricos, factor pronóstico, 499
 morfología, 497
 cardíacos primarios, 374-375
 cavidad peritoneal, 528
 de células
 acinares, 482
 germinales no seminomatosas (TCGNS), 613-614
 radiorresistencia, 614
 gigantes tenosinovial, 753-754
 morfología, 754
 transicionales, 636
 desmoide (fibromatosis profunda), 757-758
 morfología, 758
 desmoplásico de células pequeñas y redondas, 528
 endocrinos secretores de polipéptido pancreático, 694
 endometrioides ováricos, 635
 evolución clínica, detección y prevención, 636
 morfología, 635
 epidérmicos
 malignos, 711-714, 712t
 premalignos, 711-714, 712t
 epiteliales, 633-636, 634f
 benignos, 607, 710-711
 esofágicos, 488-489
 del estroma, 631, 660
 gastrointestinal (GIST), 499
 características clínicas, 499
 epidemiología, 499
 morfología, 499
 patogenia, 499
 fibrosos, 757-758
 papilar, 470
 rango, 309
 filoides, 660
 fusiformes, 499
 glómico (glomangioma), 337-338
 gradación y estadificación, 220
 de grado intermedio (*borderline*), 338-339
 hígado, 555-557
 linfáticos, 309
 linfoide asociado a la mucosa (MALToma), 395
 malignos, 185, 309-311, 339
 características, 187-188, 188t, 189f
 endometrio, 629-631
 glándulas salivales, 482t
 hepáticos primarios, 557
 hígado, 556-557
 incidencia y tipos, 309
 invasión local, 188-190
 mama, 660
 morfología, 310, 339
 pene, 608
 mediastínicos, 469
 masas, 469t
 mesenquimatosos, 606
 metastásicos, 746, 810
 ovario, 638
 pulmón, 469

- mixtos, 187
 - mucinosos, 635
 - morfología, 635
 - müllerianos mixtos malignos, 631
 - morfología, 631
 - neuroectodérmico primitivo (PNET), 743
 - neuroepitelial disembrionárico, 808
 - neurales, 808
 - nomenclatura, 186t
 - odontógenos, 476, 477t
 - origen
 - desconocido, 743-744
 - incierto, 759
 - ováricos, 633-638
 - frecuencia, 633t
 - papilares no invasivos, 604
 - paratesticulares, 610
 - parenquimatosos, 809
 - pineales, 809
 - perfiles moleculares, 223
 - pleurales, 470-471
 - primarios, 528
 - progresión, 196
 - pulmones, 466-469
 - secundarios, 528
 - seminomatosos, 610
 - de los senos, 478-479
 - serosos, 634-635
 - morfología, 634-635
 - patogenia, 634
 - similares a un carcinoma, 497
 - sólido pseudopapilar, 566
 - supraselares hipotalámicos, 667-668
 - morfología, 668
 - teratoide-rabdoide atípico, 809
 - testiculares, 610-614
 - clasificación patológica, 611t
 - trofoblástico del lecho placentario, 643
 - uroteliales, 604-605
 - epidemiología, 605
 - morfología, 605
 - patogenia, 605
 - de la vaina nerviosa periférica, 773-775
 - vasculares, 336-339
 - vesicales epiteliales, 606
 - Tumorcillos, 468
 - Túnel carpiano, síndrome, 764
 - Túnica vaginal, lesiones, 614
 - Turcot, síndrome, 521, 811
 - Turner, síndrome, 135, 484
 - TVP. Véase Trombosis venosa profunda (TVP)
 - Tzanck, prueba, 473
- U**
- Ubiquitina, 19
 - UCI, miopatía (miopatía por deficiencia de miosina), 768
 - Úlcera(s), 83
 - aftosas, 472, 516
 - de estrés, 491
 - varicosas, 335
 - Ulceración, definición, 705t
 - Ulegiria, 780
 - UMS. Véase Urato monosódico (UMS)
 - Unidad(es)
 - formadoras de colonias, 376
 - motora, 760
 - respiratoria, destrucción/aumento de tamaño, 443
 - Unión(es)
 - de anclaje, 15
 - comunicantes, 15
 - escamocilíndrica, 623-624
 - neuromuscular, 760
 - enfermedades, 765-766
 - mediadas por anticuerpos, 765-766
 - oclusivas, 14
 - ureteropélvica, obstrucción, 602
 - UPR. Véase Respuesta a proteínas desplegadas (UPR)
 - Urato monosódico (UMS), 752
 - Uremia, definición, 570
 - Uréteres, 602
 - lesiones
 - obstructivas, 602
 - seudotumorales, 602
 - malformaciones congénitas, 602
 - tumores, 602
 - Uretra, 607
 - inflamación, 607
 - lesiones pseudotumorales, 607
 - tumores, 607
 - Urolitiasis (cálculos/piedras renales), 599
 - características clínicas, 599
 - etiología, 599
 - patogenia, 599
 - Uropatía obstructiva (obstrucción de la vía urinaria), 598-599
 - características clínicas, 598-599
 - morfología, 598-599
 - Urticaria, 717
 - independiente de la inmunoglobulina E (IgE), aparición, 717
 - morfología, 717
 - patogenia, 717
 - pigmentaria, 716
 - Útero, cuerpo, 626-632
 - trastornos inflamatorios, 627
 - Úvea, 819-820
 - Uveítis, 819
- V**
- Vacuolización, definición, 705t
 - Vagina, 623
 - malformaciones congénitas, 623
 - neoplasias premalignas y malignas, 623
 - tabicada, 623

- Vaina nerviosa periférica, tumores malignos, 774
- Válvulas protésicas, complicaciones, 366
- Valvulopatía reumática, 108
- Vapores orgánicos, inhalación, 274
- Variación
antigénica, 227, 227t
en el número de copias (VNC), 5
- Variantes
linfocitocíticas (células L-H), 400
mononucleares, 399
- Varicela-zóster, virus, 237, 763, 790
- Varices, 786
esofágicas, 335, 487
características clínicas, 487
morfología, 487
patogenia, 487
esofagogástricas, 534
- Varicocele, 614
- Vascularización placentaria, alteración, 640
- Vasculitis, 329-334, 330f, 791
aguda, inmunocomplejos sistémicos, 152-153
asociada a inmunocomplejos, 329
infecciosa, 334
leucocitoclástica, 332-333
neuropatía, asociación, 762
no infecciosa, 329-331
retiniana, 822
trastornos no infecciosos, asociación, 334
- Vasculopatía
hipertensiva, 317-320
retiniana, 821
- Vasoconstricción, 326
- Vasos
linfáticos, respuestas, 66
sanguíneos, 313-340
anomalías vasculares, 315
estructura/función vasculares, 315
- VEB. Véase Epstein-Barr, virus (VEB)
- Vegetaciones no infectadas, 364-366
- VEGF. Véase Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
- Vejiga urinaria, 603-606
adenocarcinomas, 606
cáncer, evolución clínica, 606
divertículos, 603
evaginaciones, 603
extrofia, 603
inflamación, 603-604
malformaciones congénitas, 603
neoplasias, 604-606
obstrucción, 606
- Vena(s)
porta, obstrucción, 553
suprahepática, trombosis, 553
varicosas, 335
- Verocay, cuerpos, 774
- Verruga(s), 725
morfología, 725
palmar, 725
patogenia, 725
plana, 725
plantar, 725
vulgar, 725
- Vesícula
biliar, 557-560
carcinoma, 560
manifestaciones clínicas, 560
morfología, 560
malformaciones congénitas, 557-560
definición, 705t
revestida por clatrina, 11-13
- VHA. Véase Hepatitis A, virus (VHA)
- VHB. Véase Hepatitis B, virus (VHB)
- VHC. Véase Hepatitis C, virus (VHC)
- VHD. Véase Hepatitis D, virus (VHD)
- VHE. Véase Hepatitis E, virus (VHE)
- VHH-8. Véase Herpes humano 8, virus (VHH-8)
- VHS. Véase Herpes simple, virus (VHS)
- Vía(s)
del complemento alternativa, activación, 575
extrínseca (vía iniciada por el receptor de muerte), 50
inmunorreguladoras, activación, 212
intrínseca (mitocondrial), 48, 50f
metabólicas, defectos, 733
mitocondrial, 48
respiratoria(s)
altas, 476
lesiones necrosantes, 478
remodelación, 449
de transmisión de señales de la insulina, 61
urinarias
bajas, 602
obstrucción (uropatía obstructiva), 598-599
características clínicas, 598-599
morfología, 598-599
- Vibrio cholerae*, 508
- Vigilancia inmunitaria, 210
escape, 211-212
- VIH. Véase Inmunodeficiencia humana, virus (VIH)
- Vimentina, 13
- Vinilo, cloruro, 266
- VIP. Véase Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- VIPoma, 694
- Virchow, triada, 105
- Virilismo suprarrenal no clásico (aparición tardía), 698
- Virulencia bacteriana, 229-230

- Virus
ADN oncógenos, 218-219
ARN oncógenos, 217-218
- Vitamina A, 281t, 282-283, 295
deficiencia, 283
funciones, 282-283
toxicidad, 283
- Vitamina B₁, 281t
deficiencia, 803
- Vitamina B₂, 281t
- Vitamina B₆, 281t
- Vitamina B₁₂, 281t
deficiencia, 804
anemias, 424-426
características clínicas, 426
morfología, 424-426. *Véase también* Anemia perniciosa
metabolismo normal, 424, 425f
- Vitamina C, 281t, 285-286
deficiencia (escorbuto), 327
estados, 286
exceso, 286
función, 286
- Vitamina D, 281t, 283-285
deficiencias, 281-286, 281t-282t, 803-804
efectos
calcio y fósforo, 285
no esqueléticos, 285
estados carenciales, 284f, 285
función, 283-285
metabolismo, 283, 284f
toxicidad, 285
trastornos relacionados, 58
- Vitamina E, 281t
- Vitamina K, 281t
- Vitreo, 820-823
- Volumen pulmonar, sobrecarga,
cortocircuito de izquierda
a derecha, causa, 348
- Vólvulo, 501
- von Hippel-Lindau (VHL)
enfermedad, 811
gen, mutación en línea germinal
de pérdida de función, 204
síndrome, 600
- von Meyenburg, complejos (hamartomas
de conductos biliares), 553
- von Willebrand, enfermedad, 433-434
tipo 1, 434
tipo 2, 434
- VPH. *Véase* Papiloma humano,
virus (VPH)
- Vulva, 621-623
carcinoma, 622
- W**
Waldenström, macroglobulinemia, 392
Warburg, efecto, 21, 204-206, 205f
- Warthin, tumor, 482
Warthin-Finkeldey, células, 235
Waterhouse-Friderichsen, síndrome,
698
Weber-Christian, enfermedad, 725
Wegener, granulomatosis, 333, 460
características clínicas, 333
morfología, 333
Werdnig-Hoffmann, enfermedad, 802
Wernicke, encefalopatía, 803
WGS. *Véase* Secuenciación del genoma
completo (WGS)
- Whipple, enfermedad, 512
morfología, 512
- Wickham, estrías, 720
- Williams-Beuren, síndrome, 352
- Wilms, tumor, 310-311
características clínicas, 311
morfología, 311
patogenia y genética, 310-311
- Wilson, enfermedad, 546-547
manifestaciones clínicas, 547
morfología, 547
- Wiskott-Aldrich, síndrome, 174-175
- Wnt, 729
ligandos de proteínas, 25
- Wolbachia*, bacterias similares
a las rickettsias, 259
- WTI, proteína, 204
- X**
Xantastrocitomas pleomorfos, 806
Xantomas, 56
Xenoinjerto, 166
Xerodermia pigmentaria, 212
Xerostomía, 163, 481
Xp11, translocación, carcinoma, 601
- Y**
Yersinia, 511
características clínicas, 511
morfología, 511
patogenia, 511
toxinas, 243
Yersinia enterocolitica, 243, 511
Yersinia pestis, 242
Yersinia pseudotuberculosis, 243, 511
- Yodo, 282t
deficiencia, 676
- Yops, 243
- Z**
Zellballen (nidos), 481, 701
Zenker, divertículo, 485
Zollinger-Ellison, síndrome
(gastrinomas), 495, 694
características clínicas, 694
- Zonas
límite, 501, 783
«no nucleares», 774

Página deliberadamente en blanco

COMPENDIO DE

Robbins y Cotran PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

NOVENA EDICIÓN

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath
Abul K. Abbas, MBBS
Jon C. Aster, MD, PhD

Este compendio facilita un acceso rápido y cómodo a los principales conceptos y procesos patológicos recopilados en la novena edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*.

El contenido se presenta en un formato de fácil consulta que lo convierte en la referencia perfecta para la consulta rápida de cualquier cuestión relacionada con la patología.

- **Excelente herramienta de revisión para la preparación de exámenes**, con contenidos que destacan el material más importante incluido en la actual edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*.
- **Información fácilmente accesible** gracias a una estructura que sigue rigurosamente la distribución de los contenidos de la obra de referencia.
- **Acceso rápido y fácil a los conceptos y principios clave de la patología** en un formato de bolsillo ideal para la consulta.

Disfruta de un nuevo nivel de aprendizaje gracias a nuestros *ebooks* con contenido multimedia

Los **elementos multimedia** te permitirán interactuar con el contenido como nunca hasta ahora, ya sea desde tu Android™, iPhone®, iPad®, PC o Mac®. Los contenidos de StudentConsult.com están íntegramente en inglés. Accede al libro en StudentConsult.com hoy mismo.

- Sistema fácil e intuitivo de **navegación y búsqueda**.
- Integración fluida y en tiempo real entre dispositivos, con **acceso al contenido con o sin conexión**.
- Posibilidad de compartir notas y destacados con otros usuarios a través de las **redes sociales**.
- **Acceso permanente al contenido**: conserva tus *ebooks* para siempre.

¡Busca las instrucciones en el interior de la cubierta para activar tu *ebook*!

La licencia de uso de la edición actual de la versión electrónica de este título (ebook) es individual e intransferible. El acceso al ebook se limita a la primera persona que activa el código de acceso facilitado en el interior de la cubierta, y no puede transferirse a terceros mediante reventa, préstamo ni ningún otro medio.