

# FISIOPATOLOGÍA I

---

DR. MIGUEL BASILIO ROBLEDO

Antología

## Fisiopatología

La enfermedad puede considerarse una alteración en el funcionamiento normal del cuerpo o la mente humanos que condiciona molestias o disminuciones en las capacidades del hombre. El estudio del funcionamiento del organismo o de alguna de sus partes durante el proceso de enfermedad es el objetivo de la fisiopatología, palabra que deriva de las raíces griegas physis (naturaleza), pathos (enfermedad) y lógos (tratado).

## Etiología

Palabra que deriva de las raíces griegas aitia (causa) y lógos (tratado), hace referencia al estudio de las causas de las enfermedades. Por extensión, se aplica a la causa de la enfermedad en general. Hay un concepto estrechamente relacionado con la etiología, la patogenia, del griego pathos (enfermedad) y gennán (producir). Se refiere al modo en que actúan las causas para producir la enfermedad.

**La etiología es la causa y la patogenia el mecanismo por el que dicha causa actúa para desencadenar la enfermedad.**

## Factores causales

En la aparición de la enfermedad no interviene una única causa, siempre se dan un conjunto de circunstancias que la producen. Estas circunstancias son los factores causales, que pueden ser externos pero también inherentes al individuo.

Además, los factores causales pueden incidir de distinta forma en la aparición de la enfermedad. Según como incidan en la génesis de la enfermedad se pueden clasificar en:

- Factores predisponentes: son los que favorecen la aparición de la enfermedad.
- Factores desencadenantes: son aquellos cuya presencia provoca la aparición inmediata de la enfermedad.}
- Factores determinantes: son los que inexorablemente causan enfermedad. En realidad hay muy pocas causas determinantes, sólo los traumatismos algunos tóxicos lo son. La enfermedad es siempre consecuencia de la interacción entre la causa morbosa y los mecanismos de defensa del organismo.

## Causas de enfermedad:

Hay múltiples circunstancias que pueden dar lugar a la aparición de enfermedad. Todos los agentes externos que entran en contacto con el cuerpo humano pueden ser origen de ésta. Se clasifican en los siguientes grupos:

- Causas nutricionales: tanto la falta como el exceso de alimento o de algunos nutrientes concretos pueden originar enfermedad
- Causas físicas: el calor, el frío, la electricidad, las radiaciones, los traumatismos.
- Causas químicas: los medicamentos, las plantas, los tóxicos, la contaminación atmosférica.
- Causas infecciosas: virus, bacterias, protozoos, hongos.
- Causas genéticas: trastornos de los cromosomas y los genes.
- Causas psíquicas: trastornos de la afectividad, de la conducta, de los impulsos.
- Causas sociales: desempleo, estrés.
- Causas laborales: algunos trabajos pueden ser causa de enfermedad.

## Concepto de multicausalidad

Diferentes causas pueden dar lugar a la misma enfermedad. Por ejemplo, la desnutrición puede ser debida a falta de ingestión de alimentos, a diarrea persistente, a fiebre prolongada o a la progresión y crecimiento de un tumor maligno.

Además, para que se produzcan algunas enfermedades es necesario que concurren varias causas. Es el caso, por ejemplo, de algunos medicamentos, que sólo producen lesiones en la piel cuando ésta se expone a la luz solar (es decir que se precisan 2 causas: la administración del medicamento y la exposición a la luz del sol).

## Semiología

Con este término se designa el conjunto de datos con que puede manifestarse la enfermedad, que pueden ser de dos tipos:

Síntomas: dato subjetivo de enfermedad sólo apreciable por el paciente; por ejemplo, el dolor.

Signos: dato objetivo de enfermedad que puede ser comprobado por el médico, bien de forma directa o provocándolo. Según su forma de aparición, los signos pueden ser:

- Espontáneos: se observan durante la enfermedad sin necesidad de provocarlos (manchas rojizas en el sarampión).
- Inducidos: son los que observa el médico tras provocarlos con alguna maniobra.

Por ejemplo, cuando se golpea el tendón rotuliano con un martillo se produce la extensión de la rodilla (es el reflejo rotuliano).

## Síndromes

Un síndrome es un conjunto de síntomas y signos que coexisten conformando un conjunto característico. La aparición de un síndrome es el reflejo de una alteración fisiopatológica. Por ello, y a diferencia de las enfermedades, los síndromes pueden tener múltiples causas y, sobre todo, distintos mecanismos patogénicos.

## Enfermedad

La enfermedad es una desviación del estado de salud, de etiología y patogenia conocidas, que se manifiesta por signos y síntomas característicos y cuya evolución es relativamente previsible. Por ejemplo, el cáncer de esófago es una enfermedad que se manifiesta por un conjunto de signos y síntomas, el síndrome esofágico.

## Diagnóstico

Es el proceso de razonamiento para identificar una enfermedad a partir de los signos y síntomas que presenta el enfermo. Tradicionalmente se realizaba con una historia clínica y una exploración física, pero en el último siglo se han desarrollado exploraciones complementarias (radiografías, análisis de laboratorio, electrocardiogramas, etc.) que facilitan y fundamentan el ejercicio diagnóstico.

El diagnóstico es un proceso inductivo que partiendo de uno o varios datos (el motivo de consulta del enfermo) intentan llegar a identificar la enfermedad que éste padece. Según se avance en el proceso de inducción, se puede llegar a diferentes niveles de diagnóstico.

- Diagnóstico sintomático: constituye el primer escalón del diagnóstico y lo proporciona el enfermo con su motivo de consulta. En ocasiones, poco frecuentes, y a pesar de un estudio exhaustivo, sólo se llega a este nivel de inducción.
- Diagnóstico sindrómico: constituye el siguiente escalón en el proceso de diagnóstico. La existencia de un conjunto de signos o síntomas característicos permite agruparlos en una entidad sindrómica que hace referencia a una localización u órgano concreto del cuerpo o a una alteración funcional concreta.
- Diagnóstico fisiopatológico: supone un avance más en el proceso inductivo. Cuando se ha determinado el síndrome que padece el enfermo, hay que descubrir la función del organismo que se ha alterado y, a partir de ello, buscar los medios para corregir tal alteración.
- Diagnóstico nosológico: hace referencia a la identificación de la enfermedad concreta que está causando los síntomas. En este caso, se ha identificado una afección con causas conocidas, mecanismo patogénico concreto, signos y síntomas característicos y evolución razonablemente previsible.

- Diagnóstico etiológico: el siguiente escalón en el proceso de diagnóstico es conocer la causa concreta que está motivando la enfermedad actual del enfermo. Sólo si se conoce la causa, se puede actuar sobre ella para eliminar la enfermedad y prevenir su recurrencia.
- Diagnóstico individual: esta fase del proceso de inducción diagnóstica es poco reconocida, pero resulta fundamental. No hay que olvidar que se trata con enfermos y no con enfermedades, por lo que se debe valorar su proceso patogénico en el contexto de sus circunstancias personales.

### Tratamientos

Los tratamientos o terapias son los métodos utilizados para eliminar la enfermedad o disminuir sus efectos. Hay múltiples posibilidades para tratar las enfermedades que tienen distinta eficacia y que están muy relacionadas con la cultura del entorno.

Desde siempre se han utilizado diferentes técnicas de tratamiento y cada día, con el desarrollo de la medicina y las profesiones sanitarias, se siguen descubriendo nuevas.

Las cuatro principales terapias son:

- El género o régimen de vida. Hace referencia a los hábitos que convienen al enfermo, bien para mitigar su enfermedad, para evitar su reaparición o prevenir las complicaciones. Entre las recomendaciones más habituales está la realización de ejercicio físico, el reposo y la protección frente a agentes externos
- La alimentación. Ya desde la Antigüedad se conoce el poder curativo de los alimentos y su capacidad para causar enfermedad. Así lo reflejaba el aforismo hipocrático «que tu alimento sea tu medicina y tu medicina sea tu alimento». Las terapias dietéticas pueden referirse a restricciones de alimentos, a alimentos aconsejados, a la forma de preparar los alimentos, etc.
- Los medicamentos. El uso de medicamentos ha existido también desde la Antigüedad. Inicialmente se obtenían de las plantas, los animales y el reino mineral, pero con el desarrollo posterior de la química la mayoría de los medicamentos actuales es de síntesis.
- La cirugía. También se practicaba en la Antigüedad y continuamente se producen avances que permiten intervenciones tan complicadas como los trasplantes.

### Pronóstico

Una vez establecido el diagnóstico y planteado un plan de tratamiento, o incluso antes, el paciente necesita saber qué va a ocurrir con su estado en el futuro.

Para ello, se debe establecer un pronóstico, que es un juicio hipotético sobre la evolución y resultado probables de la enfermedad en un individuo determinado.

El pronóstico no es sino la respuesta a la pregunta «¿me curaré, doctor?». Para emitir un pronóstico se valoran las circunstancias personales y sociales del enfermo y los datos de gravedad y evolución de la enfermedad.

## La alimentación como causa de salud y enfermedad

La relación entre alimentación y enfermedad, científicamente demostrada en el siglo XX, tenía ya una expresión popular en la Antigüedad y queda reflejada en las palabras de Hesiodo (700 años antes de Cristo) «Dios castiga con gran tribulación: hambre y peste, la gente padece».

El hombre, desde la Antigüedad, se ha alimentado siguiendo prácticas empíricas, de modo que los componentes de su dieta fueran suficientes para cubrir sus necesidades básicas. El estudio de los alimentos y su aprovechamiento por el organismo, desde el punto de vista científico, es un empeño reciente que se remonta unos dos siglos atrás. Poco a poco se han ido incorporando nuevas informaciones y métodos analíticos en consonancia con los avances de varias ciencias, como la química, la biología, la fisiología, la microbiología, el análisis químico, etc.

Las primeras referencias escritas sobre alimentación se encuentran en la Biblia y en las obras del historiador Herodoto (siglo VI a.C.), donde existen diversos comentarios sobre la elaboración y características del pan y otros alimentos, junto con consideraciones dietéticas que relacionan la posible incidencia de los alimentos sobre la salud y la enfermedad. En esta línea, también se encuentran indicaciones en los libros de los tres grandes maestros de la medicina antigua: Hipócrates, Celsus y Galeno, cuyas ideas perduran hasta la Baja Edad Media.

En el Renacimiento italiano, Paracelso, Leonardo da Vinci y Santorius se preocupan por el equilibrio entre la ingestión y la eliminación de los alimentos por el organismo, mientras que en el siglo XVII Boyle trabajó en la influencia de los alimentos sobre la composición del cuerpo, de la sangre y de la orina, y también sugirió una semejanza entre los procesos de respiración y combustión. Antoine Lavoisier (1743-1794), considerado uno de los padres de la Nutrición y Bromatología, acabó con la teoría del flogisto y desarrolló la química de la combustión con estudios sobre la respiración, el valor energético de los alimentos y el consumo de oxígeno en función de la actividad física. En el inicio del siglo XVIII, se investiga sobre el contenido en nitrógeno, carbono, hidrógeno y agua de diferentes alimentos y bebidas. En esta época, Baussigault establece una posible relación entre el yodo y el bocio, y la importancia del calcio para el crecimiento. Junto con los notables avances en el campo de la química, científicos como Stark estudian el efecto de la ingestión de diferentes alimentos sobre la salud o investigadores como Magendie establecen la necesidad de ingerir alimentos nitrogenados, mientras Bernard describe la influencia de la dieta sobre la homeostasis corporal.

En el siglo XIX, se llevan a cabo los primeros ensayos para evaluar las necesidades de los diferentes principios inmediatos en el ser humano, como el valor energético de los diferentes nutrientes y alimentos, en cuanto a calorías, y se postulan así los conceptos actuales de metabolismo basal y acción dinámico-específica o termogénica de los alimentos. Es en el siglo XX cuando se especula sobre la posible existencia de «sustancias accesorias» necesarias para la vida a partir de los primeros estudios de Lind, que descubrió un factor antiescorbútico en algunos vegetales, hoy conocido como vitamina C, y la etiología del beri-beri, que atribuyó a una deficiencia nutritiva. Más tarde, Funk (1884-1967) denominó «vitaminas» a estos factores.

Al final de la II Guerra Mundial, se constituye la Organización de las Naciones

Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), quien impulsó notablemente los estudios sobre necesidades mínimas nutritivas y la producción de alimentos en el mundo. En esta época, aparecen las primeras listas de recomendaciones nutritivas, que sirven de referencia de las necesidades de nutrientes para distintos segmentos de la población.

Las primeras recomendaciones dietéticas (RDA's), elaboradas por el National Research Council (EE.UU.), aparecen en el año 1943 y pretenden servir de referencia de las necesidades de nutrientes para distintos segmentos de la población.

De forma paralela, se promueve el concepto de nutrición clínica basada en principios científicamente comprobados.

## Lesión, muerte y adaptación

Las células se lesionan de muchas maneras. El grado al cual el agente nocivo causa lesión y muerte celular depende en gran medida de la intensidad y duración de la lesión, y el tipo de célula afectada.

La lesión celular suele ser reversible hasta cierto punto, después del cual ocurre lesión irreversible y muerte celular.

Las células se dañan de varias maneras, como traumatismo físico, temperaturas extremas, lesión eléctrica, exposición a químicos dañinos, daño por radiación, lesión por agentes biológicos y factores nutricionales.

Los agentes más nocivos ejercen sus efectos dañinos a través de la producción no controlada de radicales libres, deterioro del transporte o utilización del oxígeno, o los efectos destructivos de la liberación no controlada de calcio intracelular.

### Causas de lesión celular

El daño celular ocurre de muchas maneras. Con propósitos de análisis, las formas por las cuales las células se lesionan se han agrupado en 5 categorías:

1. Lesión por agentes físicos.
2. Lesión por radiación.
3. Lesión química.
4. Lesión por agentes biológicos.
5. Lesión por desequilibrios nutricionales.

### Lesión por agentes físicos

Los agentes físicos responsables de lesión celular y tisular incluyen fuerzas mecánicas, temperaturas extremas y fuerzas eléctricas. Éstas son causas frecuentes de lesiones provocadas por exposición ambiental, accidentes laborales y de transportación, así como violencia física y asaltos.

**Fuerzas mecánicas.** La lesión o traumatismo provocado por fuerzas mecánicas ocurre como resultado del impacto del cuerpo contra otro objeto. El cuerpo o la masa está en movimiento o, como sucede en ocasiones, ambos están en movimiento al momento del impacto. Este tipo de lesiones abre y desgarran el tejido, fracturan huesos, lesionan vasos sanguíneos y trastorna el flujo sanguíneo.

**Temperaturas extremas.** El calor y el frío extremos causan daño a la célula, sus organelos y sus sistemas de enzimas. La exposición a calor de baja intensidad (43 °C a 46 °C), como ocurre con las quemaduras de grosor parcial y golpe de calor grave, causa lesión celular al inducir lesión vascular, lo que acelera el metabolismo celular, desactiva las enzimas termosensibles y afecta la membrana celular. Con calor más intenso, ocurre la coagulación de los vasos sanguíneos y las proteínas tisulares. La exposición al frío aumenta la viscosidad de la sangre e induce vasoconstricción mediante acción directa sobre los vasos sanguíneos y a través de la actividad refleja del sistema nervioso simpático. La disminución del riego sanguíneo resultante conduce a lesión tisular hipóxica, dependiendo del grado y la duración de la exposición al frío. Es probable que la lesión por congelamiento sea el resultado de una combinación de formación de cristales de hielo y vasoconstricción. La reducción del flujo sanguíneo conduce a estasis capilar y trombosis arteriolar y capilar. El edema es resultado del aumento de la permeabilidad capilar.

**Lesiones eléctricas.** Las lesiones eléctricas afectan el cuerpo a través de amplias lesiones tisulares y la interrupción de los impulsos neurales y cardíacos. El voltaje tipo de corriente, amperaje, trayecto de la corriente, resistencia del tejido y el intervalo de la exposición determinan el efecto de la electricidad en el cuerpo.

### Lesión por radiación

La radiación electromagnética comprende un amplio espectro de energía propagada en ondas, que va desde los rayos gamma y ionizantes hasta las ondas de radiofrecuencia. Un fotón es una partícula de energía de radiación. La energía de radiación por arriba del rango ultravioleta (UV) se denomina *radiación ionizante* porque los fotones tienen suficiente energía para desprender electrones de los átomos y moléculas. La *radiación no ionizante* se refiere a la energía de radiación en frecuencias menores que las de la luz visible. La *radiación UV* representa la

porción del espectro de radiación electromagnética justo por arriba del rango visible<sup>15</sup>. Contiene rayos energéticos con suficiente poder para interrumpir las uniones intracelulares y causar quemaduras por sol.

**Radiación ionizante.** La radiación ionizante impacta las células al causar ionización de las moléculas y átomos en la célula. Esto se logra mediante la liberación de radicales libres que destruyen las células o mediante el impacto directo contra las moléculas blanco en la célula<sup>16</sup>. Mata las células de inmediato, interrumpe la replicación celular o causa una variedad de mutaciones genéticas, las cuales, en ocasiones, llegan a ser mortales y en otras no. La mayoría de las lesiones por radiación es causada por la irradiación localizada que se utiliza para el tratamiento del cáncer.

Excepto por circunstancias inusuales, como la utilización de irradiación de dosis altas que precede al trasplante de médula ósea, la exposición de cuerpo entero a la irradiación es rara.

**Radiación ultravioleta.** La radiación ultravioleta causa quemaduras de sol y fomenta el riesgo de cáncer de la piel. El grado de riesgo depende del tipo de rayos UV, la intensidad de la exposición y la cantidad de pigmento de melanina protectora en la piel. El daño producido por la radiación UV se cree que es causado por especies de oxígeno reactivo (EOR) y por el daño a los procesos productores de melanina en la piel<sup>18</sup>. La radiación UV daña también el ADN, lo que provoca la formación de dímeros de pirimidina (es decir, la inserción de 2 bases pirimidina idénticas, en vez de una, en el ADN en replicación). Otras formas de daño al ADN incluyen la producción de rupturas de una de las cadenas y la formación de enlaces transversales. Normalmente, los errores que ocurren durante la replicación del ADN los reparan enzimas que quitan la sección defectuosa del ADN y reparan el daño. La importancia de la reparación del ADN en la protección contra la radiación UV se evidencia por la vulnerabilidad de las personas que carecen de las enzimas necesarias para reparar el daño del ADN inducido por UV. En un trastorno genético denominado *xerodermia pigmentaria*, falta una enzima necesaria para reparar el daño al ADN inducido por la luz solar. Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por una fotosensibilidad extrema y un aumento del riesgo de cáncer de la piel en la piel expuesta al sol.

**Radiación no ionizante.** La radiación no ionizante incluye la luz infrarroja, ecografía, microondas y energía láser. A diferencia de la radiación ionizante, que rompe enlaces químicos directamente, la radiación no ionizante ejerce sus efectos al causar vibración y rotación de átomos y moléculas<sup>15</sup>.

Toda esta energía de vibración o rotación con el tiempo se convierte en energía térmica. La radiación no ionizante de baja frecuencia se utiliza ampliamente en el radar, televisión, operaciones industriales (p. ej., calentamiento, soldadura, fundición de metales, procesamiento de madera y plástico), aparatos electrodomésticos (p. ej., hornos de microondas) y aplicaciones médicas (p. ej., diatermia). En el ámbito industrial se han presentado casos aislados de quemaduras de la piel y lesiones térmicas de tejidos profundos y por el empleo inadecuado de hornos de microondas para el hogar. La lesión debida a estas fuentes es sobre todo térmica y debido a la penetración profunda de los rayos infrarrojos y las microondas, tiende a implicar lesión dérmica y del tejido subcutáneo.

### Lesión por químicos

A todo nuestro alrededor hay químicos capaces de dañar las células. La contaminación del aire y el agua que contiene químicos son capaces de lesión tisular, como el humo del tabaco y algunos alimentos procesados o en conserva. En nuestro ambiente existen algunos de los químicos más dañinos, que incluyen gases como el monóxido de carbono, insecticidas y metales pesados como el plomo.

Los agentes químicos lesionan la membrana celular y otras estructuras celulares, bloquean vías enzimáticas, coagulan las proteínas celulares, y trastornan el equilibrio osmótico e iónico de la célula. Las sustancias corrosivas como los ácidos y bases fuertes destruyen las células cuando entran en contacto con el cuerpo. Otros químicos lesionan células en el proceso de metabolismo o eliminación. El tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>), por ejemplo, causa poco daño hasta que las enzimas hepáticas lo metaboliza y se forma un radical libre altamente reactivo (CCl<sub>3</sub> •). El tetracloruro de carbono es extremadamente tóxico para las células hepáticas.

**Fármacos/drogas.** Muchas sustancias, alcohol, fármacos de prescripción, fármacos de venta libre y fármacos callejeros, son capaces de directa o indirectamente dañar tejidos. El alcohol etílico daña la mucosa gástrica, el hígado, al feto en desarrollo y otros órganos. Los fármacos antineoplásicos e inmunodepresores lesionan en

forma directa a las células. Otros fármacos producen metabolitos que son tóxicos para las células. El acetaminofén o paracetamol, un fármaco de consumo frecuente y venta libre como analgésico, se desintoxica en el hígado, donde pequeñas cantidades del fármaco se convierten en un metabolito altamente tóxico. El metabolito se desintoxica mediante una vía metabólica que utiliza una sustancia (es decir, glutatión) que normalmente está presente en el hígado.

Cuando se ingieren grandes cantidades del fármaco, esta vía se sobrecarga y se acumulan los metabolitos tóxicos, lo que causa una necrosis masiva del hígado.

**Intoxicación por plomo.** El plomo es un metal particularmente tóxico. Se acumulan pequeñas cantidades hasta alcanzar concentraciones tóxicas. Existen innumerables fuentes de plomo en el ambiente, como pintura escurrapelada, polvo y suelos contaminados, tubérculos contaminados, tubos de agua de plomo o uniones soldadas, barniz de cerámica, tinta del periódico y juguetes fabricados en países extranjeros.

El plomo se absorbe a través del tubo digestivo o los pulmones hacia la sangre. Una insuficiencia de calcio, hierro o zinc aumenta la absorción de plomo. En los niños, la mayor parte del plomo se absorbe a través de los pulmones, aunque su ingesta sea igual o menor, la absorción en los lactantes y niños es mayor; es por ello que son más vulnerables a la intoxicación por plomo.

El plomo cruza la placenta, lo que expone al feto a concentraciones de plomo comparables a las de la madre. El plomo se almacena en el hueso y se elimina a través de los riñones. Aunque la vida media del plomo es de horas a días, los depósitos en hueso sirven como un almacén desde el cual se mantienen las concentraciones en sangre. En un sentido, el hueso protege a otros tejidos, pero el recambio lento mantiene las concentraciones en sangre durante meses y años.

La intoxicación por plomo está relacionada con sus múltiples efectos bioquímicos. Tiene la capacidad de desactivar enzimas, compite con el calcio para su incorporación al hueso, e interfiere con la transmisión nerviosa y desarrollo cerebral. Los principales blancos de la intoxicación por plomo son los eritrocitos, el tubo digestivo, los riñones y el sistema nervioso.

En el sistema nervioso, la intoxicación por plomo se caracteriza por desmielinización de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y la muerte de células corticales. Cuando esto ocurre en la niñez temprana, afecta el desarrollo neuroconductual y provoca niveles más bajos en el CI.

**Intoxicación por mercurio.** Durante cientos de años se ha utilizado el mercurio con propósitos médicos e industriales. El mercurio es tóxico, y son bien conocidos los riesgos laborales y accidentales relacionados con la exposición al mercurio. En la actualidad el mercurio y el plomo son los metales más tóxicos. El mercurio es tóxico en 4 formas principales: vapor de mercurio, mercurio divalente inorgánico, metil mercurio y etil mercurio. Debido a que el cerebro en desarrollo es más susceptible al daño inducido por mercurio, se recomienda que los niños pequeños y las mujeres embarazadas o en lactancia eviten el consumo de pescado que se sabe tiene un alto contenido de mercurio.

#### Lesión por agentes biológicos

Los agentes biológicos difieren de otros agentes nocivos en que son capaces de replicarse y continuar produciendo sus efectos nocivos. Estos agentes van desde los virus submicroscópicos hasta los parásitos más grandes. Los agentes biológicos lesionan las células a través de diferentes mecanismos. Los virus entran a la célula y se incorporan a su maquinaria de síntesis de ADN. Ciertas bacterias elaboran exotoxinas que interfieren con la producción celular de ATP. Otras bacterias, como los bacilos gramnegativos liberan endotoxinas que causan lesión celular y aumento de la permeabilidad capilar.

#### Lesión por desequilibrios nutricionales

Los excesos nutricionales y las insuficiencias nutricionales predisponen a las células a sufrir lesión.

Se piensa que obesidad y las dietas con alto contenido de grasas saturadas predisponen a las personas a aterosclerosis. El cuerpo requiere de más de 60 sustancias orgánicas e inorgánicas en cantidades que van desde microgramos hasta gramos. Estos nutrientes incluyen minerales, vitaminas, ciertos ácidos grasos y aminoácidos específicos. Las insuficiencias en la dieta ocurren en forma de inanición, en la cual existe una insuficiencia de

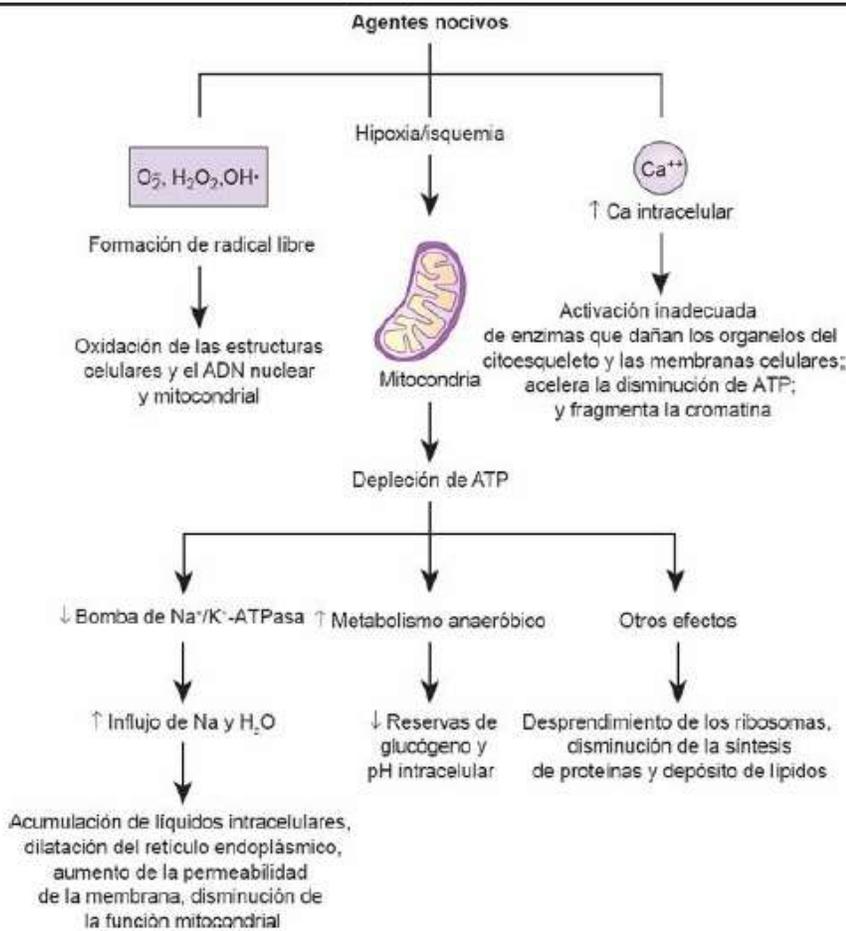
todos los nutrientes y vitaminas, o debido a insuficiencia selectiva de un nutriente o vitamina. La anemia por insuficiencia de hierro, el escorbuto, el beriberi y a pelagra son ejemplos de lesión causada por la falta de vitaminas o minerales específicos. Las insuficiencias de proteínas y calorías que ocurren con la inanición causan un daño tisular diseminado.

### Mecanismos de lesión celular

Los mecanismos por los cuales agentes nocivos causan lesión y muerte celular son complejos.

Algunos agentes, como el calor, producen lesión celular directa. Otros factores, como los trastornos genéticos, producen sus efectos de manera indirecta a través de trastornos metabólicos y respuestas inmunitarias alteradas<sup>15</sup>. Parece que existen 3 mecanismos principales por los que la mayoría de los agentes nocivos ejercen sus efectos:

- Formación de radicales libres.
- Hipoxia y disminución de ATP.
- Trastorno de la homeostasis del calcio intracelular



### Lesión celular reversible y muerte celular

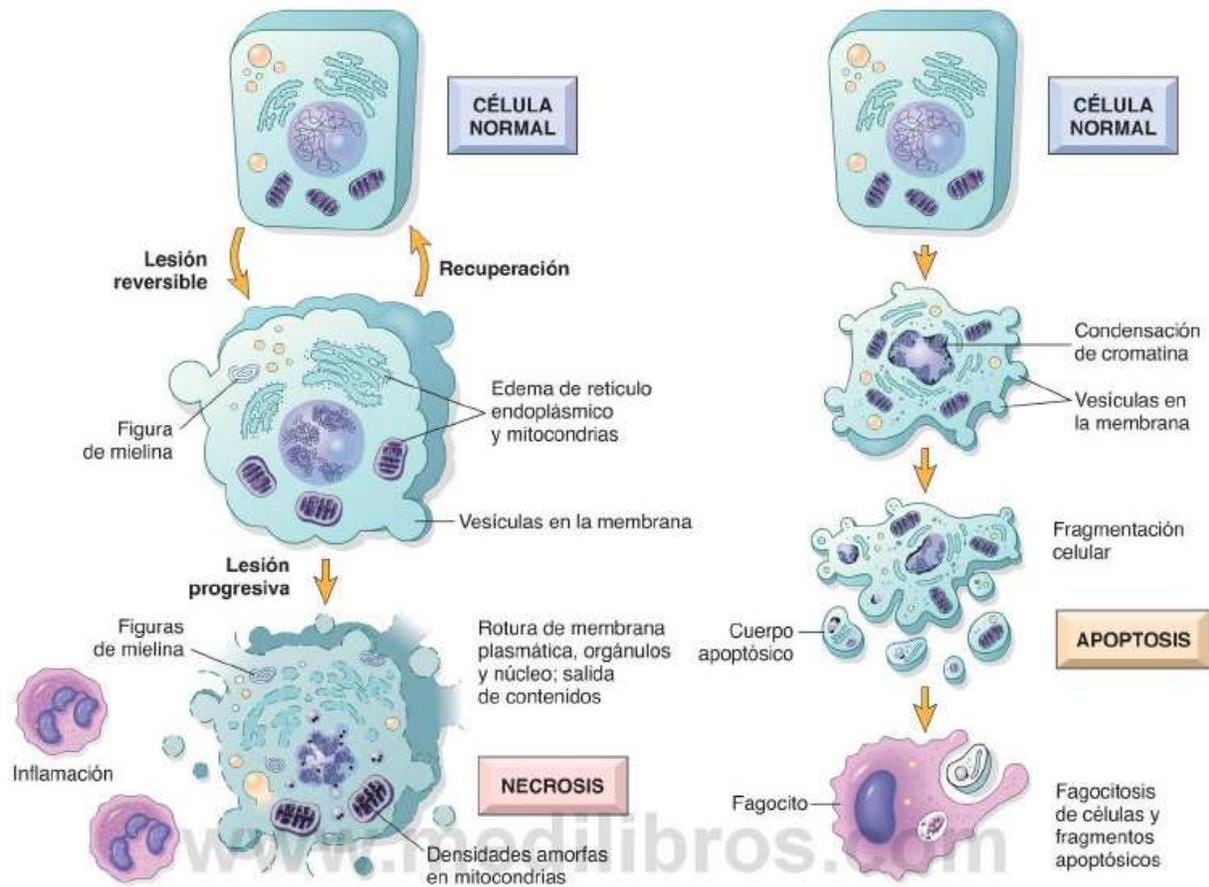
Los mecanismos de la lesión celular en ocasiones producen daño celular submortal y reversible, o llevan a lesión irreversible con destrucción o muerte celular. La destrucción celular y su eliminación implican 1 de 2 mecanismos:

Apoptosis, que está diseñada para eliminar células lesionadas o desgastadas.

Muerte celular o necrosis, que ocurre en las células dañadas en forma irreversible.

## Lesión celular reversible

La lesión celular reversible, aunque deteriora la función celular, no provoca la muerte celular. A través del microscopio se observan 2 patrones de lesión celular reversible: la tumefacción celular y el cambio graso. La tumefacción celular ocurre con el deterioro de la bomba de la membrana de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa dependiente de energía, por lo general, como resultado de lesión celular hipóxica.



Los cambios grasos están vinculados con acumulación intracelular de grasa. Cuando ocurren cambios grasos, pequeñas vacuolas de grasa se dispersan en todo el citoplasma. El proceso suele ser más ominoso que la tumefacción celular y, aunque es reversible, suele indicar lesión grave. Estos cambios grasos ocurren debido a que a las células normales se les presenta un aumento de carga de grasa o porque las células lesionadas son incapaces de metabolizar adecuadamente la grasa. En las personas obesas, a menudo presentan infiltrados de grasa dentro y entre las células del hígado y el corazón debido a un aumento de la carga de grasa. Las vías del metabolismo de la grasa están deterioradas durante la lesión celular y la grasa se acumula en la célula conforme la producción supera el empleo y transporte. El hígado, en donde se sintetiza y metaboliza la mayoría de las grasas, es particularmente susceptible al cambio graso, aunque es posible también que los cambios grasos ocurran en los riñones, el corazón y otros órganos.

## Muerte celular programada

La apoptosis es un proceso altamente selectivo que elimina las células lesionadas y envejecidas, con lo que se controla la regeneración tisular. Las células que sufren apoptosis tienen características morfológicas especiales así como cambios bioquímicos. La cromatina se congrega en la membrana nuclear y el ADN se fragmenta. Después, la célula se fragmenta en múltiples cuerpos apoptóticos de una manera que mantiene la integridad de la membrana plasmática y no inicia inflamación. Los cambios en la membrana plasmática inducen fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por los macrófagos y otras células, con lo que se completa el proceso de degradación. Es responsable de varios procesos fisiológicos normales, que incluyen la destrucción programada de células durante el desarrollo embrionario, la involución de tejidos dependientes de hormonas, la muerte de células inmunitarias, la muerte celular mediante células T citotóxicas y la muerte celular de poblaciones celulares en proliferación.

La apoptosis está vinculada con muchos procesos patológicos y enfermedades. Por ejemplo, se sabe que la interferencia con la apoptosis es el mecanismo que contribuye a la carcinogénesis<sup>30</sup>. Es posible que la apoptosis esté implicada también en los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y ALS. Sin embargo, siguen en investigación los mecanismos exactos causante de estas enfermedades.

Se han descrito 2 vías básicas para la apoptosis. Éstas son la vía extrínseca, que es dependiente del receptor de muerte, y la vía intrínseca, que es independiente del receptor de muerte. La fase de ejecución de ambas vías se lleva a cabo mediante enzimas proteolíticas denominadas *caspasas*, las cuales están presentes en las células como *procaspasas* y se activan mediante la escisión de una porción inhibidora de su cadena de polipéptidos.

**La vía extrínseca** comprende la activación de receptores como los receptores de factor de necrosis tumoral (FNT) y el receptor de ligando Fas<sup>31</sup>. El ligando Fas se expresa en la superficie de ciertas células como las células T citotóxicas o aparecen en una forma soluble. Cuando el ligando Fas se fija a su receptor, se congregan las proteínas en el extremo citoplásmico del receptor Fas para formar un complejo de inicio de muerte. El complejo entonces convierte la procaspasa-8 en caspasa.

Ésta a su vez activa una cascada de caspasas que ejecutan el proceso de apoptosis<sup>31</sup>. El resultado final incluye la activación de endonucleasas que causan la fragmentación del ADN y la muerte celular. Además del FNT y el ligando Fas, moléculas de señalización primaria conocidas por activar la vía extrínseca incluyen el ligando inductor de apoptosis relacionada con FNT (TRAIL, por sus siglas en inglés); la citocina interleucina-1 (IL-1); y el lipopolisacárido (LPS), la endotoxina que se encuentra en la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas.

**La vía intrínseca o vía inducida por la mitocondria** de la apoptosis se activa por condiciones como daño del ADN, EOR, hipoxia, disminución de las concentraciones de ATP, senescencia celular y activación de la proteína p53 por daño del ADN. Implica la apertura de los poros de permeabilidad de la membrana mitocondrial con la liberación de citocromo c desde las mitocondrias hacia el citoplasma. El citocromo citoplásmico activa las caspasas, que incluyen la caspasa-3. La activación de la caspasa-3 es un paso en común entre las vías extrínsecas e intrínsecas. Además, la activación o el aumento de las concentraciones de las proteínas proapoptóticas, como Bid y Bax, después de la activación de la caspasa-8 en la vía extrínseca en ocasiones conducen a la liberación de citocromo c mitocondrial, con lo que se unen las 2 vías para la apoptosis. Se conocen muchos inhibidores de la apoptosis dentro de las células y se cree que contribuyen al cáncer y a las enfermedades autoinmunitarias. Las acciones terapéuticas de ciertos fármacos inducen o facilitan la apoptosis. La apoptosis continúa siendo un área activa de investigación para comprender mejor y dar tratamiento a una variedad de enfermedades.

## Necrosis

La necrosis se refiere a la muerte celular en un órgano o tejido que sigue siendo parte de un organismo viviente. La necrosis se diferencia de la apoptosis porque causa pérdida de la integridad de la membrana celular y desdoblamiento enzimático de partes celulares y desencadena el proceso inflamatorio.

Con la muerte celular necrótica, existen cambios importantes en el aspecto del contenido citoplásmico y el núcleo. A menudo, estos cambios no son visibles, incluso mediante microscopio, durante horas después de la muerte celular. La disolución de la célula o tejido necróticos sigue varios caminos. La célula en ocasiones sufre licuefacción (es decir, necrosis por licuefacción); otras veces se transforma en una masa dura de color gris (es decir, necrosis por coagulación); o es posible que se convierta en un material caseoso mediante la infiltración de sustancias semejantes a grasas (es decir, necrosis caseosa) La *necrosis por licuefacción* ocurre cuando algunas células mueren pero sus enzimas catalíticas no se destruyen<sup>1</sup>. Un ejemplo de necrosis por licuefacción es el reblandecimiento del centro de un absceso con secreción de su contenido. Durante la *necrosis por coagulación*, se desarrolla acidosis y desnaturaliza las proteínas enzimáticas y estructurales de la célula. Este tipo de necrosis es característico de la lesión hipóxica y se observa en las áreas infartadas. El **infarto** (es decir, la muerte tisular) ocurre cuando una arteria que irriga un órgano o parte del cuerpo se ocluye y no existe otra fuente de suministro sanguíneo. Como regla, la forma del infarto es cónica y corresponde a la distribución de la arteria y sus ramas. Una arteria se ocluye por un émbolo, un trombo, enfermedad de la pared arterial o presión desde afuera del vaso. La *necrosis caseosa* es una forma característica de necrosis por coagulación en la cual las células muertas persisten de manera indefinida<sup>1</sup>. Se encuentra con más frecuencia en el centro de los granulomas por tuberculosis o tubérculos

### Adaptación Celular

Las células se adaptan a los cambios en el ambiente interno, igual que el organismo total se adapta a cambios en el ambiente externo. Las células se adaptan mediante cambios en su tamaño, número y tipo. Estos cambios que ocurren uno por uno o en combinación en ocasiones conducen a:

**Atrofia:** Cuando confrontan una disminución de las demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, la mayoría de las células es capaz de revertirse a un tamaño menor y a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente que es compatible con la supervivencia. Las células atrofiadas reducen su consumo de oxígeno y otras funciones celulares mediante la disminución del número y tamaño de sus organelos y otras estructuras. Las causas generales de la atrofia se agrupan en 5 categorías:

1. Desuso.
2. Desnervación.
3. Pérdida de la estimulación endocrina.
4. Nutrición inadecuada.
5. Isquemia o disminución del flujo sanguíneo.

**Hipertrofia:** La hipertrofia representa un aumento en el tamaño de la célula y, por tanto un aumento en la cantidad de masa de tejido funcional. Es el resultado de un aumento en la carga de trabajo impuesta sobre el órgano o la parte del cuerpo, y se observa con frecuencia en los tejidos musculares cardíaco y esquelético, los cuales no se adaptan al aumento en la carga de trabajo a través de la división mitótica y la formación de un mayor número de células.

**Hiperplasia:** La hiperplasia se refiere a un aumento en el número de células en un órgano o tejido. Ocurre en los tejidos con células que son capaces de división mitótica, como la epidermis, el epitelio intestinal y el tejido glandular. Ciertas células, como las neuronas, rara vez se dividen y, por lo tanto, tienen poca capacidad de crecimiento hiperplásico. Existen pruebas de que la hiperplasia implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y la presencia de mensajeros intracelulares que controlan la replicación y crecimiento celular. Al igual que con otras respuestas de adaptación normales, la hiperplasia es un proceso controlado que ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa después de que el estímulo desaparece.

Los estímulos que inducen hiperplasia son fisiológicos o no fisiológicos. Existen 2 tipos de hiperplasia fisiológica: la hormonal y la compensadora

**Metaplasia:** La metaplasia representa un cambio reversible en el que una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatoso) es reemplazada por otra célula de tipo adulto. Se cree que la metaplasia implica la reprogramación de células troncales indiferenciadas que están presentes en el tejido que sufre los cambios

metaplásicos. La metaplasia suele ocurrir en respuesta a una irritación e inflamación crónicas y permite la sustitución de células que son mejores para sobrevivir bajo circunstancias en las que un tipo de célula más frágil tal vez sucumba.

**Displasia:** La displasia se caracteriza por un crecimiento celular desordenado de un tejido específico que da como resultado células de diversos tamaños, formas y organización. Los grados menores de displasia están relacionados con irritación crónica o inflamación. El patrón se encuentra con más frecuencia en áreas de epitelio pavimentoso metaplásico de las vías respiratorias y el cérvix uterino. Aunque la metaplasia es anómala, es adaptativa en cuanto a que es potencialmente reversible después de que se elimina la causa de la irritación

Las respuestas de adaptación celular incluyen también acumulaciones intracelulares y almacenamiento de productos en cantidades anómalas<sup>1</sup>.

Existen numerosos mecanismos moleculares que median la adaptación celular, que incluyen factores producidos por otras células o por ellas mismas. Estos mecanismos dependen en gran medida de señales transmitidas mediante mensajeros químicos que ejercen sus efectos alterando la función de los genes. En general, los genes que se expresan en todas las células caen dentro de 2 categorías:

- Genes operantes que son necesarios para el funcionamiento normal de la célula.
- Genes que determinan las características de diferenciación de un tipo particular de célula.

En muchas respuestas de adaptación celular, se altera la expresión de los genes de diferenciación, mientras que los genes operantes permanecen sin afectarse. Es por ello que la célula es capaz de cambiar de tamaño o forma sin comprometer su función normal. Una vez que los estímulos de adaptación son eliminados, el efecto sobre la expresión de los genes de diferenciación desaparece y la célula vuelve a su estado previo de función especializada. El que los cambios de adaptación celular sean normales o anómalos depende de que la respuesta sea mediada por un estímulo adecuado. Las respuestas de adaptación normales ocurren en respuesta a la necesidad y a un estímulo adecuado. Después que se ha eliminado la necesidad, cesa la respuesta de adaptación.

## Reparación tisular.

La reparación tisular, que se sobrepone al proceso inflamatorio, es una respuesta a la lesión tisular y constituye un esfuerzo por mantener la estructura y la función normales del cuerpo. Puede darse a manera de regeneración, en que las células lesionadas son sustituidas por células del mismo tipo, lo que a veces no deja huella de lesión previa, o puede depender de la sustitución con tejido conectivo, lo que deja una cicatriz permanente. Tanto la regeneración como la reparación mediante sustitución con tejido conectivo dependen de mecanismos similares que incluyen la migración, la proliferación y la diferenciación celulares, así como la interacción con la MEC.

## Regeneración tisular

Los órganos y los tejidos corporales están compuestos por 2 tipos de estructuras: parénquima y estroma. Los tejidos parenquimatosos contienen las células funcionales de un órgano o parte corporal (p. ej., hepatocitos, células del túbulo renal). Los tejidos del estroma están conformados por tejidos conectivos de soporte, vasos sanguíneos, la MEC y fibras nerviosas.

La regeneración tisular implica la restitución del tejido lesionado con células del mismo tipo, lo que deja escasa o nula evidencia de lesión previa. La capacidad de regeneración varía según el tejido y el tipo celular.

Las células corporales se dividen en 3 tipos, de acuerdo con su capacidad para regenerarse: lábiles, estables o permanentes<sup>28</sup>.

Las *células lábiles* son aquellas que siguen dividiéndose y multiplicándose durante toda la vida, a fin de restituir a las células que se destruyen de manera continua.

Las *células estables* son aquellas en las que es normal dejar de dividirse cuando termina el crecimiento. Sin embargo, son capaces de regenerarse cuando se les confronta a un estímulo apropiado y, por ende, pueden reconstituir el tejido original.

Las *células permanentes* o *fijas* no pueden sufrir división mitótica; incluyen a las neuronas, las células del músculo esquelético y las del músculo cardíaco. Por lo general, no se regeneran; una vez que se destruyen son sustituidas por tejido cicatricial fibroso que carece de las características funcionales del tejido destruido.

## Reparación con tejido fibroso

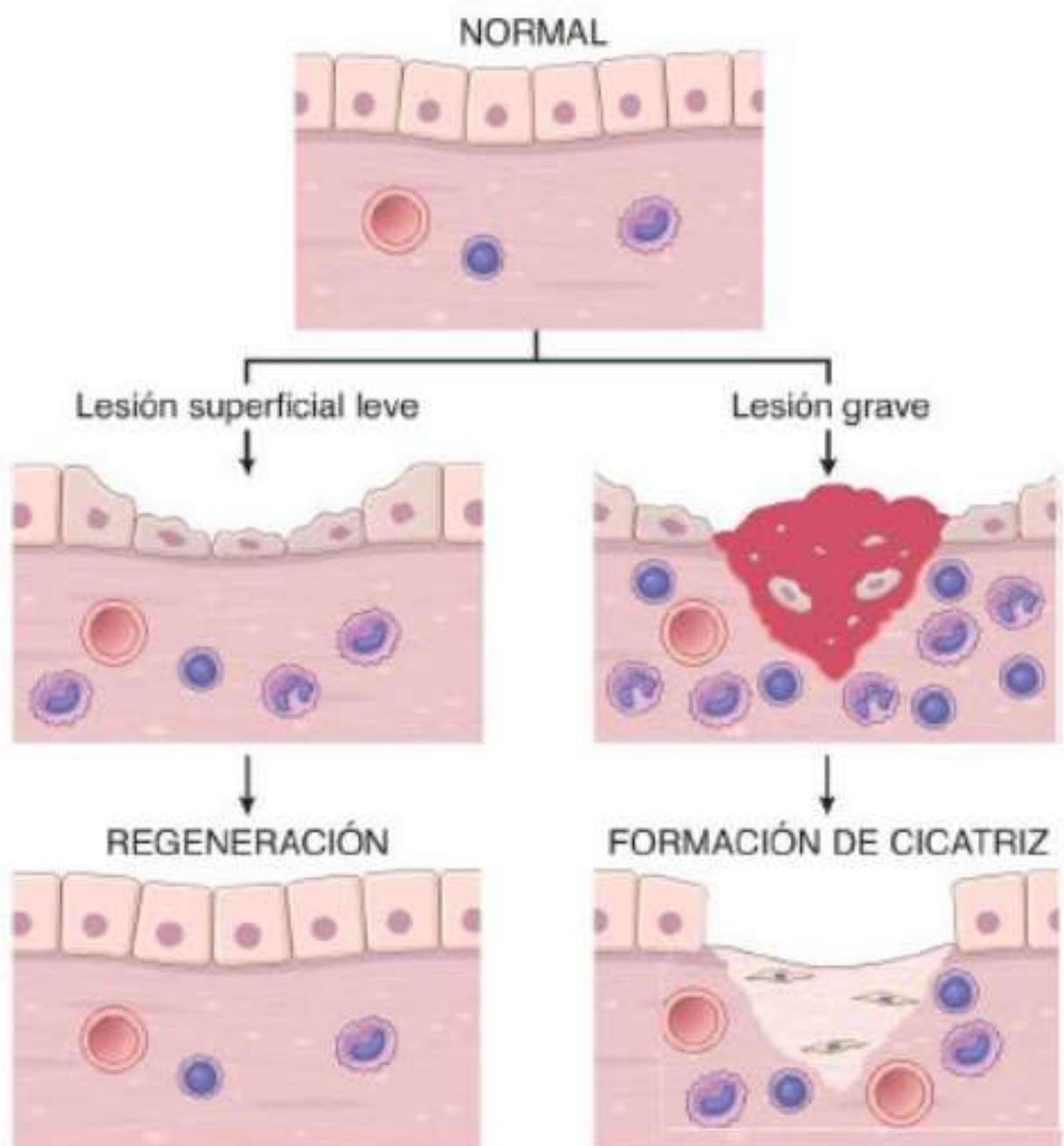
La lesión intensa o persistente con daño tanto a las células parenquimatosas como a la MEC determina una situación en la que la reparación no puede lograrse tan solo con regeneración. En estas condiciones, la reparación se da mediante la restitución con tejido conectivo, un proceso que implica la generación de tejido de granulación y la formación de cicatriz.

El tejido de granulación es un tejido conectivo húmedo de color rojo brillante que contiene capilares de formación reciente, fibroblastos en proliferación y células inflamatorias residuales. El desarrollo del tejido de granulación implica el crecimiento de capilares nuevos (angiogénesis), fibrogénesis e involución hacia la formación de tejido cicatricial. La angiogénesis lleva implícita la generación y el brote de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Estos brotes capilares tienden a sobresalir de la superficie de la herida como gránulos rojos diminutos, de lo cual deriva el nombre del *tejido de granulación*. Finalmente, partes del lecho capilar nuevo se diferencian para constituir arteriolas y venas.

La fibrogénesis supone la llegada de fibroblastos activados, que secretan componentes de la MEC, como fibronectina, ácido hialurónico, proteoglucanos y colágeno. La fibronectina y el ácido hialurónico son los primeros que se depositan en la herida en cicatrización; los proteoglucanos aparecen después<sup>1</sup>. Debido a que los proteoglucanos son hidrofílicos, su acumulación contribuye al aspecto edematoso de la herida. El inicio de la síntesis de colágeno contribuye a la formación subsecuente de tejido cicatricial.

La formación de la cicatriz depende del bastidor de vasos nuevos y de MEC laxa del tejido de granulación. El proceso ocurre en 2 fases: (1) emigración y proliferación de fibroblastos hacia el sitio de la lesión y (2) depósito de matriz extracelular por la actividad de estas células. Al tiempo que la cicatrización avanza, el número de fibroblastos y vasos nuevos en proliferación disminuye, y aumenta la síntesis y el depósito de colágeno. La

síntesis de colágeno es importante para el desarrollo de la resistencia en la zona de la herida. Por último, el andamiaje de tejido de granulación se convierte en una cicatriz compuesta por fibroblastos muy inactivos con forma ahusada, fibras densas de colágeno, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC. Al tiempo que la cicatriz madura, la degeneración vascular termina por transformar al tejido de granulación con gran vascularidad en una cicatriz pálida y en gran parte avascular.



## Regulación del proceso de cicatrización

La cicatrización tisular se regula a partir de las acciones de mediadores químicos y factores de crecimiento que median este proceso y organizan las interacciones entre la matriz extracelular y la celular

### Mediadores químicos y factores de crecimiento.

Éstos se liberan de manera ordenada a partir de muchas de las células que participan en la regeneración tisular y el proceso de cicatrización. Los mediadores químicos incluyen interleucinas, interferones, FNT- $\alpha$  y derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) que participan en la respuesta inflamatoria.

Los factores de crecimiento son moléculas similares a hormonas que interactúan con receptores específicos de la superficie celular para controlar los procesos involucrados en la reparación tisular y la cicatrización de las heridas<sup>32 a 36</sup>. Pueden actuar sobre células adyacentes o sobre la célula que los sintetiza. Los factores de crecimiento se designan según su tejido de origen (p. ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas [FCDP], factor de crecimiento de fibroblastos [FCF]), su actividad biológica (p. ej., factor de crecimiento transformador [FCT]) o las células sobre las que actúan (p. ej., factor de crecimiento epitelial [FCE] o factor de crecimiento del tejido conectivo tipo  $\beta$  [FCT- $\beta$ ] o VEGF) <sup>33</sup>.

Los factores de crecimiento controlan la proliferación, diferenciación y metabolismo de las células durante el proceso de cicatrización de la herida.

Los factores de crecimiento ayudan en la regulación del proceso inflamatorio; fungen como quimioatrayentes para neutrófilos, monocitos (macrófagos), fibroblastos y células epiteliales, estimulan la angiogénesis y contribuyen a la regeneración de la matriz extracelular.

### Matriz extracelular (MEC)

La MEC se secreta en el sitio y se constituye en una red de espacios que circundan a las células tisulares.

Existen 3 componentes básicos en la MEC: proteínas fibrosas estructurales (p. ej., fibras de colágeno y de elastina), geles hidratados (p. ej., proteoglucanos y ácido hialurónico) que permiten la resiliencia y la lubricación, y

glucoproteínas adhesivas (p. ej., fibronectina y laminina) que conectan a los elementos de la matriz entre sí y con las células. La MEC existe en 2 formas básicas: (1) la *membrana basal* que circunda a las células epiteliales, endoteliales y del músculo liso, y (2) la *matriz intersticial*, que se encuentra en los espacios entre las células en el tejido conectivo y entre el epitelio y las células de soporte de los vasos sanguíneos.

La transición del tejido de granulación al tejido cicatricial, que implica cambios de la composición de la MEC, es fundamental para el proceso de cicatrización de la herida. En el proceso de transición, los componentes de la MEC son degradados por proteasas (enzimas) que se secretan en el sitio a partir de distintas células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y epiteliales). Algunas de las proteasas, como las colagenasas, son muy específicas y escinden proteínas específicas en un número limitado de sitios.

Esto permite que se conserve la integridad estructural de la MEC, al tiempo que se da la migración de células. Por efecto de su potencial para producir destrucción tisular, las acciones de las proteasas se encuentran bajo control estrecho. De manera característica se elaboran en una forma inactiva, que debe activarse por la acción de mediadores químicos presentes en el sitio de la lesión y luego se inactiva con rapidez por la acción de inhibidores tisulares. La investigación se ha concentrado en la acción desregulada de las proteasas en trastornos como la degradación de la matriz tisular en la artritis y la neuroinflamación en la esclerosis múltiple, así como en la rigidez arterial que propicia el aumento de la resistencia periférica<sup>36</sup>,

## Cicatrización de heridas.

La cicatrización de las heridas implica la restauración de la integridad del tejido lesionado. La cicatrización de las heridas cutáneas, que se utiliza con frecuencia para ilustrar los principios generales de la cicatrización de las heridas, suele dividirse en 3 fases: (1) inflamatoria, (2) proliferativa, y (3) de contracción de la herida y remodelación. Cada una de éstas es mediada por citocinas y factores de crecimiento.

### Fase inflamatoria

Comienza en el momento de la lesión, con la formación de un coágulo sanguíneo y la migración de leucocitos fagocíticos hacia el sitio de la herida. Las primeras células en llegar, los neutrófilos, ingieren y eliminan a las bacterias y los detritos celulares. Después de 24 h, a los neutrófilos se unen los macrófagos, que siguen ingiriendo detritos celulares y desempeñan un papel esencial en la producción de factores de crecimiento para la fase proliferativa.

### Fase proliferativa

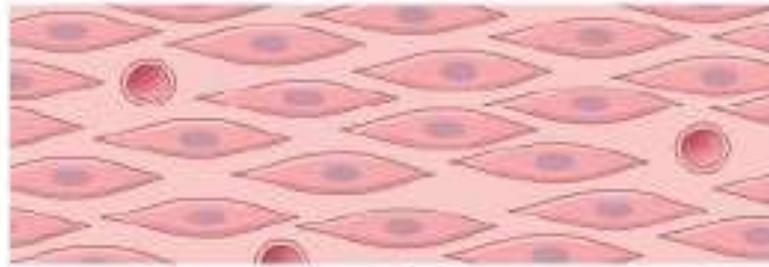
Los procesos principales se concentran en la construcción de un tejido nuevo para rellenar el espacio de la herida. En este proceso, la célula clave es el *fibroblasto*, una célula del tejido conectivo que sintetiza y secreta colágeno, los proteoglicanos y la glucoproteínas que se requieren para la cicatrización de la herida. Los fibroblastos también producen una familia de factores de crecimiento que inducen la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos nuevos), la proliferación y la migración de las células endoteliales. El componente final de la fase proliferativa es la epitelización, durante la cual las células epiteliales en los bordes de la herida proliferan para constituir una capa de superficie nueva similar a la que fue destruida por la lesión.

### Contracción de la herida y fase de remodelación

Esta fase comienza con el desarrollo de la cicatriz fibrosa alrededor de 3 semanas después de la lesión y puede persistir durante 6 meses o más, lo que depende de la extensión de la herida.

Durante esta fase, existe una disminución de la vascularidad y una remodelación persistente del tejido cicatricial por la síntesis simultánea de colágeno a cargo de los fibroblastos y la lisis que ejercen las enzimas colagenasas. Como resultado de estos 2 procesos, la arquitectura de la cicatriz logra incrementar su fuerza tensil y la cicatriz se retrae, de manera que es menos visible.

NORMAL

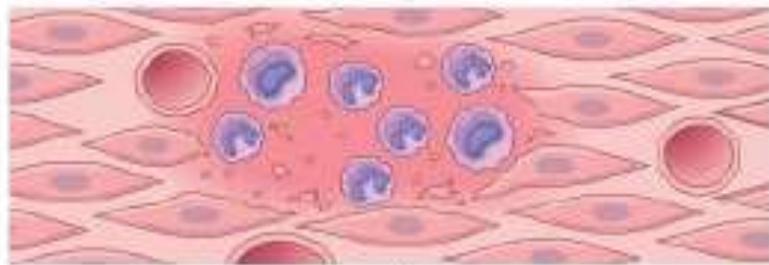


Infección o lesión

LESIÓN  
TISULAR



INFLAMACIÓN



FORMACIÓN  
DE TEJIDO DE  
GRANULACIÓN

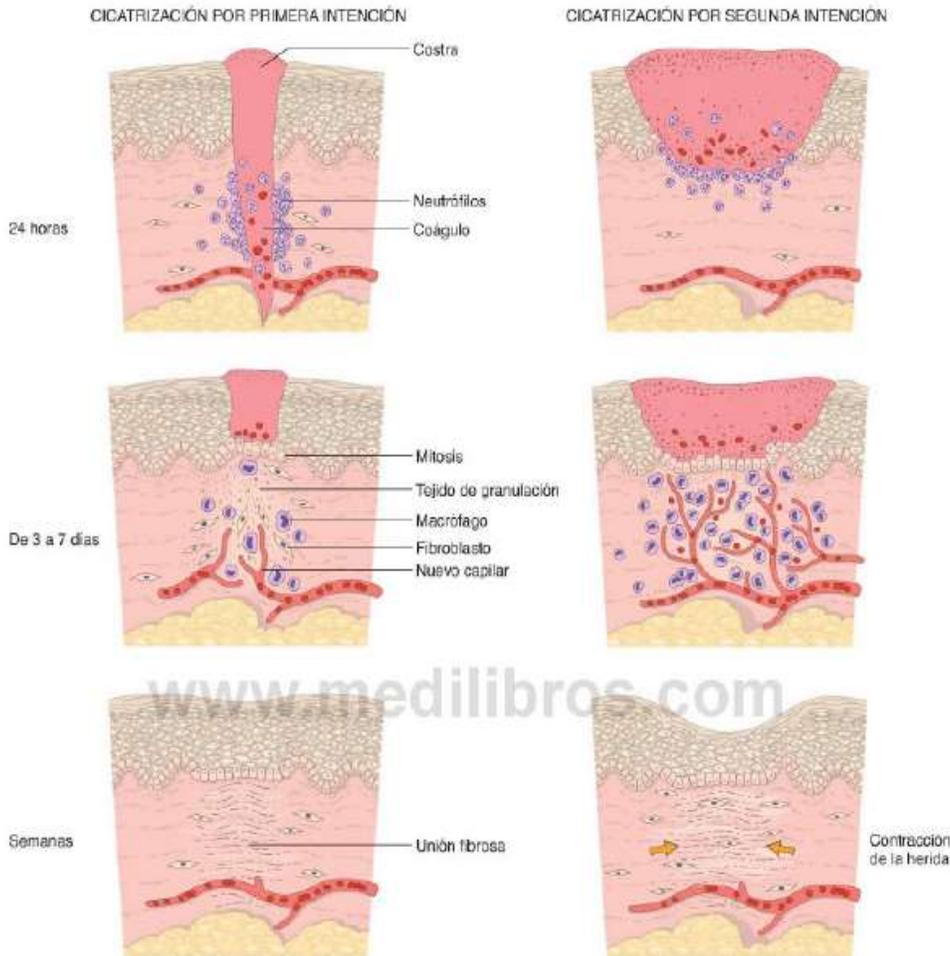


FORMACIÓN  
DE CICATRIZ



## Cicatrización por primera y segunda intención

Según la extensión de la pérdida tisular, el cierre de la herida y la cicatrización tienen lugar, ya sea por *primera* o *segunda intención*. Una incisión quirúrgica suturada constituye un ejemplo de cierre por primera intención. Las heridas más grandes (p. ej., quemaduras y heridas en superficies grandes) que presentan una pérdida importante de tejido y contaminación cicatrizan mediante segunda intención. La cicatrización por segunda intención es más lenta que la de primera intención y da origen a la formación de una cantidad mayor de tejido cicatricial. Una herida que pudo haber cerrado por primera intención puede infectarse y cicatrizar por segunda intención.



## Factores que afectan la cicatrización de las heridas

Muchos factores locales y sistémicos influyen en la cicatrización de las heridas. Entre las causas que propician anomalías en la cicatrización se encuentran la desnutrición, la aportación deteriorada de flujo sanguíneo y de oxígeno, las anomalías en las respuestas inflamatoria e inmunitaria, la infección, la dehiscencia de la herida y la presencia de cuerpos extraños, así como los efectos de la edad. La diabetes mellitus, la arteriopatía periférica, la insuficiencia venosa y los trastornos nutricionales son alteraciones específicas que reducen la velocidad de la cicatrización. Si bien existen muchos factores que comprometen la cicatrización, la ciencia ha encontrado pocas formas para acelerar el proceso normal de reparación de la herida.

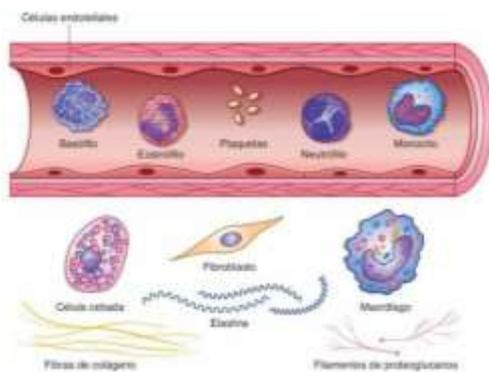
## INFLAMACIÓN

La inflamación es la reacción de los tejidos vascularizados a la lesión. Se caracteriza por mediadores inflamatorios, como el complemento, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el factor vascular de crecimiento endotelial por neutrófilos y el amiloide sérico, así como el desplazamiento de fluidos. Por lo general, la inflamación localiza y elimina microbios, partículas extrañas y células anómalas, y dispone el camino para la reparación del tejido lesionado.

Los *signos cardinales* de la inflamación<sup>1</sup>. Estos signos son *rubor* (eritema), *tumor* (tumefacción), *calor* (aumento de la temperatura) y *dolor*. Se agregó un quinto signo cardinal, la *functio laesa* (pérdida de la función). Además de los signos cardinales que aparecen en el sitio de la lesión, pueden presentarse manifestaciones sistémicas o constitucionales (p. ej., fiebre), al tiempo que los mediadores químicos (p. ej., citocinas) que se sintetizan en el sitio de la inflamación ingresan al sistema circulatorio. La constelación de manifestaciones sistémicas que puede presentarse durante la inflamación aguda se conoce como *respuesta de fase aguda*.

### Inflamación aguda

Es la reacción temprana (casi inmediata) de los tejidos locales y sus vasos sanguíneos a la lesión. De manera típica, se presenta antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa y se dirige sobre todo a la eliminación del agente lesivo y la limitación de la extensión del daño tisular. La inflamación aguda puede desencadenarse por distintos estímulos, entre otros, infecciones, reacciones inmunitarias, traumatismos contusos o penetrantes, agentes físicos o químicos (p. ej., quemaduras, lesión por congelamiento, radiación, químicos cáusticos) y necrosis tisular por cualquier causa.



### Células inflamatorias

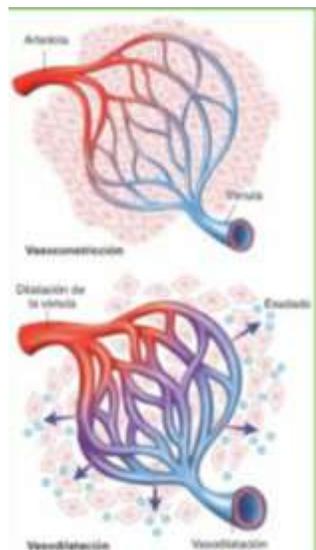
La inflamación aguda incluye 2 componentes principales: la fase vascular y celular. Muchos tejidos y células participan en estas reacciones, como las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos circulantes, las células del tejido conectivo (células cebadas, fibroblastos, macrófagos tisulares y linfocitos) y componentes de la matriz extracelular (MEC). La MEC está constituida por proteínas fibrosas (colágeno y elastina), glucoproteínas adhesivas y proteoglicanos. En el nivel bioquímico, los mediadores inflamatorios, que actúan juntos o en secuencia, amplifican la respuesta inicial e

influyen sobre su evolución al regular las respuestas vasculares y celulares subsecuentes.

### Fase vascular

La fase vascular de la inflamación aguda se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos pequeños en el sitio de la lesión. Comienza con una vasoconstricción momentánea, a la que sigue con rapidez la vasodilatación. La vasodilatación afecta a las arteriolas y a las vénulas con un incremento secundario del flujo sanguíneo capilar, que genera calor y eritema, 2 de los signos cardinales de la inflamación. Éstos se acompañan de un aumento de la permeabilidad vascular, con escape de fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de proteínas reduce la presión osmótica capilar e incrementa la presión osmótica intersticial.

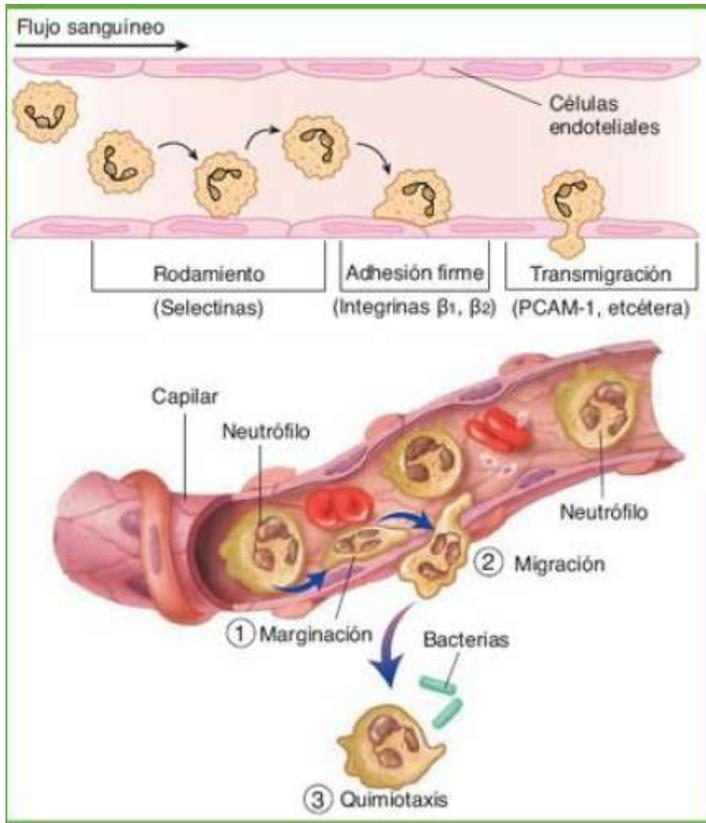
Esto, aunado al incremento de la presión capilar, genera un flujo de salida intenso del fluido y su acumulación en los espacios tisulares, lo que produce tumefacción, dolor y anomalías de la función que corresponden a los otros signos cardinales de la inflamación aguda. Al tiempo que el fluido se desplaza hacia fuera de los vasos sanguíneos, se presentan la estasis del flujo sanguíneo y la coagulación. Lo anterior ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infectantes.



## Fase celular: marginación, adhesión y migración leucocitarias

La fase celular de la inflamación aguda implica la provisión de leucocitos, en especial neutrófilos, hacia el sitio de la lesión, de manera que puedan realizar sus funciones normales de defensa del hospedero. El proceso de llegada y activación de los leucocitos puede dividirse en los siguientes pasos: adhesión y marginación, migración (o trans migración) y quimiotaxis. El reclutamiento de los leucocitos hacia las vénulas precapilares, desde donde salen de la circulación, se facilita por la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y la marginación a lo largo de la superficie del vaso. La adhesión y la migración de los leucocitos a partir del espacio vascular hacia el tejido extravascular la facilitan moléculas de adhesión complementarias (p. ej., selectinas, integrinas) en las superficies del leucocito y el endotelio.

Después de la extravasación, los leucocitos migran por los tejidos hasta el sitio de la lesión mediante quimiotaxis o locomoción orientada, siguiendo un gradiente químico.



## Activación leucocitaria y fagocitosis

Una vez que se da la lesión tisular, los productos que genera desencadenan distintas respuestas leucocitarias, entre otras, fagocitosis y eliminación celular. La opsonización de los microbios (1) por el factor C3b del complemento y los anticuerpos facilita su reconocimiento por los receptores C3b y Fc del anticuerpo en los neutrófilos. La activación de los receptores (2) desencadena la señalización intracelular y el ensamblaje de actina en el neutrófilo, lo que conduce a la formación de pseudópodos que circundan al microbio al interior de un fagosoma. El fagosoma (3) se funde entonces con un lisosoma intracelular para constituir un fagolisosoma, en el que se liberan (4) enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno para matar y degradar al microbio.

## Mediadores inflamatorios

Si bien la infección y la lesión precipitan la inflamación, sus signos y síntomas derivan de mediadores químicos. Los mediadores pueden originarse ya sea en el plasma o en las células

Los mediadores que derivan del plasma, que se sintetizan en el hígado, incluyen los factores de la coagulación y las proteínas del complemento. Estos mediadores se encuentran en el plasma en forma de precursores, que deben activarse por medio de una serie de procesos proteolíticos para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de células, por lo general, se encuentran secuestrados en gránulos intracelulares que necesitan segregarse (p. ej., la histamina de las células cebadas) o que se sintetizan en el momento (p. ej., citocinas) en respuesta a un estímulo.

Aunque las fuentes principales de estos mediadores son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos/macrófagos y las células cebadas, las células endoteliales, las células del músculo liso, los fibroblastos y la mayoría de las células epiteliales pueden ser inducidas para sintetizar algunos de los mediadores.

Los microbios o las proteínas del hospedero desencadenan la síntesis de mediadores activos, como los de los sistemas del complemento, la cinina o la coagulación, que en sí mismos son activados por microbios o tejidos dañados. Los mediadores pueden actuar sobre una o unas cuantas células blanco, tener blancos diversos o generar efectos divergentes sobre distintos tipos de células.

Una vez activados y liberados de la célula, casi todos los mediadores tienen una vida corta. Pueden transformarse en metabolitos inactivos, inactivarse por la acción de enzimas, o capturarse o degradarse por otras vías.

Según su función, los mediadores inflamatorios pueden clasificarse en: (1) aquellos con propiedades vasoactivas y de constricción del músculo liso, como la histamina, los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y el FAP; (2) las proteasas plasmáticas que activan a los miembros del sistema del complemento, los factores de la cascada de la coagulación y los péptidos vasoactivos del sistema de la cinina; (3) los factores quimiotácticos, como los fragmentos del complemento y las quimiocinas, y (4) las moléculas reactivas y las citocinas que se liberan a partir de los leucocitos, que al salir al ambiente extracelular pueden afectar al tejido y a las células circundantes.

## Trastornos del sistema inmunológico

La inmunodeficiencia se define como una anomalía en uno o más de los componentes del sistema inmunitario que se traduce en un aumento en la susceptibilidad a los estados patológicos que en circunstancias normales se erradican gracias a una respuesta inmunitaria con función apropiada, lo que incluye la infección por microorganismos invasores o el desarrollo de síndromes neoplásicos.

Los síndromes por inmunodeficiencia pueden clasificarse en primarios o secundarios (que se desarrollan en una fase posterior de la vida). Los trastornos por inmunodeficiencia primaria pueden ser congénitos o heredarse como un rasgo relacionado con el sexo, autosómico dominante o autosómico recesivo. Los trastornos por inmunodeficiencia secundaria se desarrollan en una fase posterior de la vida a causa de otros estados fisiopatológicos, como desnutrición, cánceres diseminados, infección de las células del sistema inmunitario—en especial el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)—, y por el tratamiento con fármacos inmunosupresores, como agentes quimioterapéuticos, corticoesteroides o medicamentos contra el rechazo del trasplante. Las manifestaciones clínicas y el impacto sobre el desempeño cotidiano del paciente dependen del trastorno por inmunodeficiencia específico y el grado de disfunción del sistema inmunitario.

El sistema inmunitario está constituido por 2 sistemas distintos, pero interrelacionados: el inmunitario innato y el adaptativo. Ambos actúan de manera concertada para proteger al organismo de la infección y la enfermedad. El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa del organismo contra la infección. Recurre a respuestas celulares y químicas rápidas, pero inespecíficas. Entre éstas se encuentran los leucocitos fagocíticos (p. ej., neutrófilos, macrófagos), las células asesinas naturales (NK), los mediadores químicos como las quimiocinas y las citocinas, y el sistema del complemento. El sistema inmunitario adaptativo difiere del innato en cuanto a su capacidad para mostrar «memoria» sobre los organismos invasores y las sustancias tóxicas. La respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolla con más lentitud pero con gran especificidad. Los linfocitos T y B del sistema inmunitario innato poseen la capacidad para expresar sus receptores (células T) y sintetizar inmunoglobulinas (Ig; células B) en miles de millones de combinaciones distintas, lo que les permite tener como blanco una cantidad idéntica de epítopes, virus y microorganismos distintos.

La capacidad del sistema inmunitario adaptativo para actuar de manera efectiva depende de la interacción de 2 mecanismos diferentes pero en conexión íntima, la respuesta humoral (mediada por células B) y la mediada por células (que depende de las células T). La respuesta inmunitaria humoral depende de la habilidad de los linfocitos B para sintetizar Igs específicas contra ciertos antígenos y células de «memoria». En contraste, la respuesta mediada por células depende de la capacidad de los linfocitos T para sintetizar distintas citocinas, de presentar antígenos a los linfocitos B para ser destruidos y, en el caso de las células T citotóxicas, de eliminar células infectadas con microorganismos intracelulares. Resulta esencial que las células de las respuestas humoral y mediada por células trabajen en conjunto en la defensa contra los microorganismos invasores y los procesos patológicos. Por ejemplo, la activación de los linfocitos B y la síntesis subsecuente de Ig (p. ej., IgG frente a IgA) dependen de la presencia de ciertas citocinas, que son producidas de manera específica por células T cooperadoras. En contraste, los linfocitos T citotóxicos dependen de la presencia de Igs específicas, sintetizada por la células B (células plasmáticas), para destruir las células con infección viral y las partículas virales libres antes de que se diseminen hacia otros blancos celulares.

Aunque las deficiencias inmunitarias primarias (DIP) son raras como procesos patológicos aislados, son más bien frecuentes como un grupo general de trastornos<sup>1</sup>. Cálculos recientes colocan la prevalencia general de las DIP en Estados Unidos en 1:2 000<sup>2</sup>. Alrededor del 65% de estos casos se presenta como un síndrome primario por insuficiencia de anticuerpos<sup>3</sup>. La incidencia se ha elevado de 2,4 por 100 000 entre los años de 1976 a 1980 hasta 10,3 por 100 000 entre 2001 y 2006. Este incremento se atribuye a una mayor conciencia sobre a las DIP y, por ende, a su diagnóstico y no a un aumento real del número de casos nuevos<sup>4</sup>. En años recientes se ha tenido gran cantidad de investigación para identificar los defectos genéticos y bioquímicos que inducen el desarrollo de las DIP. Esto llevó al desarrollo de tratamientos y terapias mejorados para los pacientes con DIP, que disminuyen la incidencia de infecciones que ponen en riesgo la vida<sup>1</sup>. En la actualidad existen más de 100

DIP documentadas, aunque de manera continua se identifican trastornos nuevos<sup>5</sup>. La mayoría de estos trastornos se heredan como rasgos autosómicos recesivos, varios se vinculan con el sexo y se deben a mutaciones del cromosoma x; las causas de algunos otros aún no se identifican<sup>5</sup>. La causa de raíz de muchas de las DIP implica mutaciones que afectan las vías de señalización (p. ej., citocinas y señalización para citocinas, subunidades de receptores y vías metabólicas) que determinan el desarrollo y la función de las células inmunitarias. Con frecuencia, la autoinmunidad se relaciona con las DIP, dado que la capacidad del sistema inmunitario para diferenciar lo propio de lo ajeno también se afecta

### **Deficiencias de la inmunidad humoral (células B)**

Las inmunodeficiencias humorales se relacionan de manera primordial con la disfunción de las células B y la disminución de la síntesis de Ig. Puesto que los linfocitos B son esenciales para montar una defensa normal contra la invasión bacteriana, las personas con inmunodeficiencias humorales tienen mayor riesgo de presentar infecciones recurrentes por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

*Staphylococcus aureus* y varios microorganismos gramnegativos, entre otros *Seudomonas*<sup>6</sup>. En general, la inmunidad humoral no suele ser tan importante en la defensa contra bacterias intracelulares (micobacterias), hongos y protozoarios, por lo que resulta habitual la infección recurrente por estos microorganismos. Ya que la función de las células T no se afecta, la respuesta del organismo humano ante la infección viral es normal.

### **Hipogammaglobulinemia transitoria del período neonatal y la lactancia**

En el momento del nacimiento, los neonatos se encuentran protegidos de la infección por los anticuerpos IgG de la madre que atravesaron la placenta durante el desarrollo fetal. En condiciones normales, muestran insuficiencia de IgA, IgM, IgD e IgE, debido a que estas Ig normalmente no atraviesan la placenta. Durante los primeros 6 meses de vida, las concentraciones maternas de anticuerpos declinan de manera gradual, al tiempo que el sistema inmunitario humoral del lactante se encarga de la síntesis de anticuerpos, para alcanzar las concentraciones del adulto entre el primer y segundo año de edad.

En infantes con hipogammaglobulinemia transitoria del período neonatal y la lactancia (HTNL) existe reducción de uno o más de los niveles séricos de Ig, lo que da origen a la infección

Recurrente.. La mayoría de las veces, estos pacientes presentan insuficiencia, tanto de IgG como de IgA, pero se refieren casos con disminución aislada de IgA o disminución de IgG, IgA e IgM. Los síntomas de la HTNL suelen manifestarse al tiempo que las concentraciones de anticuerpos tipo IgG maternos declinan a lo largo de los primeros 6 meses de vida y el sistema inmunitario del lactante es incapaz de sintetizar una cantidad adecuada de Ig por sí mismo. Las manifestaciones clínicas que se presentan con más frecuencia incluyen infecciones de la vía respiratoria superior, infecciones de las vías respiratorias inferiores (entre otras, neumonía), alergias y asma alérgica.

### **Trastornos por inmunodeficiencia humoral primaria**

Los trastornos de inmunodeficiencia primaria que afectan la diferenciación de las células B y la síntesis de anticuerpos derivan de anomalías de la diferenciación y la maduración de las células troncales linfoides en la médula ósea. Las células B inmaduras o vírgenes que expresan IgM (IgM+) en su superficie salen de la médula ósea y migran hacia los tejidos linfoides periféricos. Tras la estimulación por antígenos y células T, sufren un «cambio de clase», en el que pierden la IgM de la superficie y se convierten en células B plasmáticas secretoras que expresan otros tipos de Ig, como

IgG, IgA e IgE.

**Agammaglobulinemia ligada al x.** La agammaglobulinemia ligada al x (ALX) es un trastorno hereditario recesivo ligado al sexo, que afecta a uno de cada 250 000 varones<sup>14</sup> a 16. Es una inmunodeficiencia humoral primaria que deriva de un defecto en el desarrollo temprano de las células B, que determina una disminución intensa en la formación, maduración y sobrevivencia de los linfocitos B maduros.

El resultado final es una hipogammaglobulinemia profunda y una susceptibilidad intensa a la infección. Los varones afectados tienden a contraer infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b, *Giardia lamblia*, meningococo y distintos enterovirus<sup>15</sup>,

**Inmunodeficiencia variable común.** Otra variante de inmunodeficiencia primaria humoral que se asocia a anomalías en la diferenciación de las células B y la síntesis de anticuerpos es la *inmunodeficiencia variable común* (IVC). Todos los pacientes muestran concentraciones séricas bajas de IgG, aunque algunos presentan también concentraciones bajas de IgA, IgM, o ambas, lo que origina el compromiso de la respuesta de anticuerpos contra infecciones específicas y al reto vacunal. La IVC es un trastorno heterogéneo; afecta a varones y mujeres por igual, y no se ha identificado en ella alguna mutación genética específica. Los pacientes con este trastorno pueden presentar insuficiencia del coestimulador inducible de células T (ICOS, por sus siglas en inglés), insuficiencia de CD19, polimorfismos del gen mutS homólogo 5 de *Escherichia coli* (MSH5) o insuficiencia del ligando de interacción activador transmembrana y movilizador del calcio (TACI, por sus siglas en inglés). El resultado de estas mutaciones es un fallo en el cambio de clase en las células B vírgenes durante el proceso de maduración tardío<sup>6</sup>. En condiciones normales, las células B circulantes expresan IgM e IgD de superficie y, después de ser estimuladas por antígenos y células T en los tejidos linfoides, pierden estos marcadores y expresan IgG, IgA o IgE.

**Insuficiencia selectiva de inmunoglobulina A.** La insuficiencia selectiva de IgA (ISIGA) es el trastorno de inmunodeficiencia primaria más común; afecta a una de cada 200 a 900 personas<sup>3, 25</sup>. El síndrome se caracteriza por una reducción moderada o intensa de las concentraciones de IgA sérica y secretora. En el organismo, la IgA secretora se une a los patógenos intestinales y los neutraliza, a la vez que a sus productos tóxicos, de tal manera que este tipo de anticuerpos normalmente no se encuentra en el torrente sanguíneo, a menos que tenga lugar una invasión por la flora bacteriana. En la mayoría de los casos de ISIGA, las manifestaciones clínicas son leves o nulas.

#### **Trastornos por inmunodeficiencia humoral secundaria**

Existen numerosas causas para que se presente la hipogammaglobulinemia secundaria, entre otras, desnutrición, quemaduras, pérdida gastrointestinal, síndrome nefrótico, enfermedad maligna y consumo de ciertos medicamentos (como efecto colateral)<sup>29</sup>. Estas condiciones pueden derivar de una intensificación de la pérdida de Ig, una disminución en la síntesis de Ig, o ambas situaciones. Por ejemplo, el síndrome nefrótico se relaciona con pérdida de la IgG sérica como consecuencia de la filtración glomerular anómala y su eliminación subsecuente en la orina. La IgA y la IgM conservan concentraciones normales o se elevan un tanto, pues se trata de moléculas grandes con peso molecular alto que no pueden filtrarse a través del glomérulo<sup>29</sup>. En contraste, varias enfermedades malignas, como las leucemias y los linfomas, se relacionan con insuficiencia de anticuerpos debido a que disminuyen la síntesis general de estas moléculas. Muchos medicamentos de consumo frecuente pueden alterar la concentración de anticuerpos por cualquiera de estos mecanismos, entre otros, distintos anticonvulsivos, antihipertensivos y glucocorticoides. En general, los efectos suelen revertirse con el retiro del fármaco.

#### **Deficiencias de la inmunidad mediada por células (células T)**

Las deficiencias de la inmunidad mediada por células constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que derivan de defectos en uno o más de los componentes de la respuesta inmunitaria mediada por células. Mientras que los linfocitos B pasan por una vía definitiva de diferenciación que culmina con la síntesis de anticuerpos, las funciones de los linfocitos T maduros son diversas desde la perspectiva inmunitaria. Los linfocitos T están constituidos por 2 subpoblaciones distintas: células T cooperadoras CD4+ y células T citotóxicas CD8+. La subpoblaciones de linfocitos T trabajan en conjunto para proteger contra infecciones por hongos, protozoarios, virus y bacterias intracelulares; controlan la proliferación de las células malignas y coordinan la respuesta inmunitaria en general.

Así, los defectos de los distintos componentes del sistema pueden dar origen a una variedad extensa de respuestas inmunitarias.

#### **Trastornos por insuficiencia primaria de la inmunidad mediada por células**

De todas las inmunodeficiencias primarias, se considera que los trastornos que dependen de las células T son los más graves. Quienes se ven afectados por éstos mueren por infecciones virales, micóticas y oportunistas graves en los primeros meses de vida<sup>30, 31</sup>. La presencia de anticuerpos maternos no ofrece ventaja alguna

contra estos trastornos de la inmunidad mediada por células. Los niños con los defectos más graves dependientes de las células T, como el *trastorno por inmunodeficiencia combinada grave* (TICG), rara vez sobreviven más allá de la lactancia o la niñez. Otros defectos de las células T identificados de manera reciente, como el síndrome por exceso de IgM ligado al x, tienen una evolución más favorable con un tratamiento mínimo o sin él.

Los trastornos por inmunodeficiencia primaria relacionada con las células T derivan de una expresión insuficiente del complejo del TCR, la síntesis insuficiente de citocinas y defectos de la activación de las células T. El diagnóstico suele establecerse con base en la presentación clínica y los antecedentes familiares. En las variantes más graves de inmunodeficiencia mediada por células, la evaluación inmunitaria revela disminución del número de subgrupos de linfocitos, entre otros, células T, B y NK en los frotis de sangre periférica, y depresión en la respuesta de las células T tras la estimulación con antígeno.

**Síndrome de DiGeorge.** El síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial es un defecto del desarrollo embrionario relacionado con la delación de la región cromosómica 22q11,2. Se presenta en cerca de 1:4,000 nacimientos. La incidencia de este trastorno va en aumento, debido a que en la actualidad muchos de los afectados tienen hijos que también padecen el síndrome. Se piensa que el defecto se desarrolla antes de la semana 12 de la gestación, cuando están desarrollándose el timo, la glándula paratiroides y partes de la cabeza, el cuello y el corazón. Los niños con síndrome de DiGeorge presentan un amplio complejo de defectos, entre otros, inmunodeficiencia leve o moderada, que deriva de la ausencia congénita del timo; anomalías cardíacas y renales, defectos faciales, hipoparatiroidismo, defectos esqueléticos y retraso en el desarrollo. El trastorno afecta a ambos sexos.

**Inmunodeficiencia ligada al x con hiperinmunoglobulinemia M.** Los síndromes por hiperinmunoglobulinemia M (HIGM) son un grupo heterogéneo de trastornos por inmunodeficiencia primaria; derivan de insuficiencias de la recombinación para cambio de clase de las Ig durante la maduración de las células B, lo que conduce a una insuficiencia de IgG, IgA e IgE, pero elevadas concentraciones de IgM<sup>38</sup>. Sólo se presentan en varones. En condiciones normales, la recombinación para cambio de clase depende de la presentación de antígenos a los receptores de las células B, misma que se encuentra mediada por la interacción directa de las células T y la emisión de señales a partir del ligando CD40/receptor CD40. El trastorno deriva de la incapacidad de las células T para emitir señales a las células B para que experimenten un cambio de isotipo y se conviertan en IgG e IgA. De esta manera, siguen expresando tan sólo la subclase IgM de inmunoglobulinas. La mayoría de los casos es resultado de una mutación genética que tiene como consecuencia una insuficiencia del ligando CD40<sup>38</sup>, 40. Si bien el trastorno se identifica con base en un defecto de anticuerpos, su causa primaria es un defecto en la inmunidad mediada por células.

#### ***Trastornos por insuficiencia secundaria de la inmunidad mediada por células***

Las insuficiencias secundarias de la inmunidad mediada por células tienen mayor prevalencia que las insuficiencias primarias y, a menudo, se asocian con infecciones virales agudas (p. ej., virus del sarampión, citomegalovirus) y con ciertas afecciones malignas, como enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Es frecuente que las infecciones virales trastornen la inmunidad celular debido a la infección directa de subpoblaciones específicas de linfocitos T (p. ej., células cooperadoras). Los virus linfotrópicos, como el VIH y el herpesvirus humano tipo 6 depletan de manera selectiva el subtipo celular que invaden, lo que ocasiona una pérdida concurrente de la función inmunitaria en relación con ese subtipo. Las personas con afecciones malignas pueden presentar anomalías de la función de las células T por efecto, ya sea de una proliferación no regulada o por la disminución de un tipo celular específico. Algunos casos de insuficiencia de la inmunidad mediada por células T carecen de etiología conocida, pero se adquieren en una fase posterior de la vida. La linfocitopenia idiopática de células T CD4<sup>+</sup> es un trastorno raro que se caracteriza por un defecto intenso y persistente de las células T CD4<sup>+</sup> que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas graves en ausencia de otros defectos inmunitarios<sup>41</sup>. Independientemente de su etiología, las personas con disfunción secundaria de la inmunidad mediada por células pueden mostrar aumento en la susceptibilidad a las infecciones generadas por patógenos de ordinario inocuos (es decir, infecciones oportunistas) o ser incapaces de montar reacciones de

hipersensibilidad tardía (es decir, padecer anergia). Las personas con anergia presentan disminución o ausencia de la reacción ante un antígeno, incluso en presencia de infección reconocida.

### **Inmunodeficiencias combinadas de células T y células B**

Los trastornos combinados de las células T y B se manifiestan por defectos en las respuestas inmunitarias humorales y las mediadas por células. De manera colectiva, estos trastornos se conocen como síndrome de inmunodeficiencia combinada (SIDC), pero corresponden a un grupo diverso que deriva de mutaciones en un gran número de genes que influyen en el desarrollo o la respuesta de los linfocitos, lo que incluye a los vinculados con los receptores linfocitarios, las citocinas o los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH, por sus siglas en inglés) y pudiera determinar una inmunodeficiencia combinada. El resultado final es una disfunción de las vías de comunicación entre las células de los sistemas inmunitarios humoral y mediado por células, y un fallo en la respuesta inmunitaria adaptativa. El espectro de enfermedad que deriva de los trastornos por inmunodeficiencia combinada (TIC) varía desde los cuadros leves hasta los graves y, por último, mortales.

#### ***Trastornos por inmunodeficiencia combinada grave***

Desde la perspectiva genética, los TICG son un grupo de trastornos diversos que se caracterizan por insuficiencias intensas de linfocitos T y B, y en algunas variantes de células NK, con la pérdida subsecuente de la inmunidad tanto humoral como celular<sup>7</sup>. Según se reporta, la incidencia de los TICG es de 1:100 000 nacidos vivos y generan de manera colectiva cerca del 20% de los trastornos de inmunodeficiencia primaria.<sup>42</sup> Los lactantes afectados presentan linfopenia y carecen de células T, que de ordinario constituyen el 70% de los linfocitos circulantes totales. Muestran una evolución de la enfermedad que se asemeja al sida, con detención del crecimiento y el desarrollo; diarrea crónica y presencia de infecciones oportunistas graves. El TICG suele causar la muerte en el transcurso de los 2 primeros años de vida, a menos que se logre la reconstitución del sistema inmunitario mediante un trasplante de médula ósea o de células troncales hematopoyéticas.

#### ***Trastornos por inmunodeficiencia combinada***

Los TIC son menos graves que las afecciones catalogadas como TICG, debido a que se manifiestan con disminución, más que ausencia, de la función de las células T y de la producción de anticuerpos en las células B. Al igual que los TICG, los TIC son un grupo heterogéneo de trastornos con causas genéticas diversas. Con frecuencia se asocian a otras anomalías, como la ataxiatelangiectasia (AT) y el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA). Como en todas las inmunodeficiencias primarias, los niños con TIC tienden a desarrollar infecciones recurrentes, lo que incluye las pulmonares, las cutáneas y las de las vías urinarias.

También presentan una incidencia más alta de diarrea crónica y otros trastornos gastrointestinales, así como septicemia por gramnegativos. Aunque suelen sobrevivir más tiempo que los niños con TICG, si no reciben tratamiento presentan detención del crecimiento y el desarrollo, y a menudo tienen una esperanza de vida menor.

### **Trastornos del sistema del complemento**

El sistema del complemento es una parte integral de la respuesta inmunitaria innata y es esencial para la integridad del sistema inmunitario, lo que incluye la respuesta inmunitaria adaptativa. La activación del sistema del complemento tiene lugar por 1 de 3 vías: la clásica, la mediada por la lectina y la vía alterna. De manera independiente a la vía, la activación del sistema del complemento promueve la quimiotaxis, la opsonización y la fagocitosis de los patógenos invasivos, a la vez que la lisis bacteriana. Las alteraciones de cualquier componente de este sistema pueden generar aumento en la susceptibilidad a los trastornos infecciosos y al desarrollo de un proceso autoinmunitario en el hospedero.

### **Trastornos de la fagocitosis**

El sistema fagocítico está compuesto sobre todo por leucocitos polimorfonucleares (p. ej., neutrófilos y eosinófilos) y fagocitos mononucleares (p. ej., monocitos circulantes y tisulares, y macrófagos fijos). En especial, estas células son responsables de la eliminación de microorganismos, toxinas y detritos celulares del cuerpo humano. Cuando son activadas por factores quimiotácticos, las células fagocíticas migran hacia el sitio de acción y envuelven a los microorganismos invasores o las sustancias extrañas. Además, producen sustancias

microbicidas, como enzimas y productos colaterales del metabolismo, que matan a los patógenos o permiten su digestión. Tras la resolución del proceso infeccioso, las células fagocíticas (p. ej., neutrófilos) sufren muerte celular programada, o **apoptosis**, a fin de impedir el daño a las células del hospedero como consecuencia de la exposición a las proteasas microbicidas activadas y las sustancias quimiotácticas<sup>68</sup>. Un defecto de cualquiera de estas funciones o una reducción del número absoluto de células disponibles puede comprometer la capacidad del sistema fagocítico para desempeñarse de manera efectiva. Las personas con trastornos de la fagocitosis son en extremo susceptibles a las infecciones bacterianas y micóticas, entre otras, las producidas por *Candida*. Sin embargo, el patógeno preciso varía según el proceso de enfermedad específico. Al igual que con otras alteraciones de la función inmunitaria, los defectos de la fagocitosis pueden ser trastornos primarios o secundarios.

### Trastornos por hipersensibilidad

En condiciones normales, la activación del sistema inmunitario genera la movilización y coordinación de la actividad de las células T y B, a fin de proteger al cuerpo humano de los microorganismos invasores y las sustancias tóxicas. Desafortunadamente, este mismo sistema es capaz de producir daño grave cuando no funciona según se pretende. La hipersensibilidad se define como una respuesta anómala y excesiva del sistema inmunitario activado, que ocasiona lesión y daño a los tejidos del hospedero. En conjunto, los trastornos producidos por respuestas inmunitarias se denominan *reacciones de hipersensibilidad*; se clasifican en 1 de 4 tipos: tipo I, trastornos mediados por IgE; tipo II, trastornos mediados por anticuerpos; tipo III, trastornos inmunitarios mediados por el complemento; tipo IV, trastornos mediados por células T. Difieren en relación con los componentes específicos de la respuesta inmunitaria iniciada, el desarrollo de síntomas y el mecanismo eventual de la lesión.

**Rinitis alérgica.** Es un trastorno frecuente por hipersensibilidad de la vía respiratoria superior, que afecta entre el 20% y el 40% de la población occidental<sup>86</sup>. Sus síntomas incluyen rinorrea (secreción nasal acuosa), obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal y epífora (por conjuntivitis). Las personas con rinitis alérgica con frecuencia presentan otras variantes de atopia, como asma alérgica y urticaria. Las crisis graves pueden acompañarse de malestar general, fatiga, cefalea y dolorimiento muscular secundario a estornudos. No se presenta fiebre. Los alérgenos asociados al desarrollo de rinitis alérgica se transportan en el aire, y por ende se depositan en forma directa en la mucosa nasal. Entre los alérgenos típicos se encuentran los pólenes de la ambrosía, los pastos, los árboles y las hierbas; las esporas micóticas, los ácaros del polvo casero, la descamación de los animales y las plumas.

**Alergias alimentarias.** La alergia alimentaria es muy frecuente en los países occidentales, y a menudo se manifiesta por complicaciones que ponen en riesgo la vida. De hecho, en Estados Unidos la anafilaxis inducida por alimentos es la causa principal de ingresos al Servicio de Urgencias, en particular en niños. En la actualidad, la tasa de prevalencia de alergia alimentaria se ubica entre el 3% y el 6%, y de acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), esto representa un incremento del 18% respecto de la década anterior. La razón precisa del aumento de estos casos se desconoce. Cualquier alimento es capaz de inducir una reacción de hipersensibilidad en personas susceptibles, pero la mayoría de las veces los que están involucrados incluyen cacahuates, nueces y moluscos. Además, en niños, la leche se encuentra implicada con frecuencia<sup>87, 89</sup>. Las personas con asma, los adolescentes y quienes tienen antecedentes personales o familiares de alergia alimentaria tienen un riesgo mayor de presentar reacciones graves.

Las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria dependen de muchos factores, entre otros, la cantidad de alimento ingerido, la ingesta con estómago vacío, la enfermedad concurrente y el consumo de medicamentos, la práctica de ejercicio y la fase del ciclo menstrual. Las reacciones pueden diferir en una misma persona durante distintas exposiciones, pero los síntomas principales se identifican en la piel, el tubo digestivo y el sistema respiratorio en alrededor del 80% de los casos.

La capacidad de un alimento específico para desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo I puede modificarse con el proceso de cocción, ya que el calentamiento puede modificar (desnaturalizar) la estructura proteica de un alérgeno, de tal manera que ya no sea capaz de desencadenar la respuesta humoral. Los alérgenos alimentarios pueden causar tanto reacciones agudas (ronchas y anafilaxis) como crónicas (asma, dermatitis atópica y trastornos gastrointestinales).

Las reacciones anafilácticas a los alérgenos alimentarios son comunes y la presentación de éstas puede diferir entre adultos y niños. De manera característica, los adultos presentan síntomas graves, entre otros, colapso cardiovascular, mientras que el dolor abdominal intenso, las ronchas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis y el eritema facial son más frecuentes en niños. En la población pediátrica, las sibilancias y el estridor son más frecuentes en preescolares y niños mayores, en tanto que las ronchas y el vómito suelen observarse en lactantes<sup>91</sup>. La mayoría de las reacciones se manifiesta en el transcurso de 1 h después de la exposición, aunque son posibles reacciones tardías secundarias a la absorción tardía del alérgeno. Una variante rara de anafilaxis que se asocia a los alimentos se conoce como anafilaxis dependiente de alimentos inducida por el ejercicio (AAIE). En ésta, tanto el ejercicio como los alérgenos alimentarios se toleran de manera independiente y los síntomas no se desarrollan en ausencia de ejercicio<sup>87, 92</sup>. Su fisiopatología no se comprende del todo, pero parece sugerir que existe un estado de tolerancia inmunitaria flexible en personas susceptibles<sup>92</sup>. Las alteraciones de la osmolaridad plasmática y el pH, la actividad enzimática tisular, la distribución del flujo sanguíneo y la permeabilidad gastrointestinal son posibles durante el ejercicio, lo que, en consecuencia, vuelve más fácil el reconocimiento y la unión del alérgeno<sup>92</sup>.

Las alergias alimentarias pueden presentarse a cualquier edad, pero tienden a manifestarse durante la niñez. La respuesta alérgica se activa cuando un alérgeno alimentario específico entra en contacto con el anticuerpo IgE que se encuentra en la mucosa intestinal y de manera subsecuente estimula la liberación local y sistémica de histamina, y otras citocinas necesarias para la respuesta alérgica. Carbohidratos, lípidos, proteínas o aditivos alimentarios, como los conservadores, los colorantes o los saborizantes, pueden fungir como alérgenos potenciales en la respuesta alérgica. Es común la reactividad cruzada contra los alérgenos de los alimentos en grupos alimentarios con relación estrecha. Así, una persona puede contar con alérgenos comunes de reacción cruzada. Por ejemplo, algunos individuos son alérgicos a todas las legumbres (p. ej., frijoles, chícharos y cacahuates).

El diagnóstico de las alergias alimentarias es multifacético y depende de un interrogatorio cuidadoso sobre los antecedentes alimentarios, y de pruebas de inducción con dieta. Éstas implican la eliminación sistemática de alérgenos sospechosos de la dieta durante algún tiempo, para determinar si desaparecen los síntomas, para luego reintroducir los alérgenos a la dieta e identificar si los síntomas reaparecen. Si se quiere establecer el diagnóstico definitivo sólo debe probarse con un alimento a la vez. También pueden analizarse las concentraciones séricas de IgE específicas contra alérgenos en caso de que el riesgo por una prueba de inducción con alimentos sea demasiado alto.

El tratamiento de la alergia alimentaria se enfoca de manera específica a evitar el alérgeno ofensor. Sin embargo, esto pudiera ser difícil, en particular en personas con sensibilidad extrema a una proteína alimentaria específica, ya que los alimentos (procesados o frescos) pueden contaminarse con la proteína durante la manipulación de los productos. Los alimentos que se preparan en las mismas plantas de procesamiento que manejan nueces pueden ser fuentes potenciales de alérgenos y, por ende, inducir una respuesta alérgica en personas susceptibles. Como consecuencia, se colocan leyendas de alerta en todos los productos que se procesan en fábricas que manejan alimentos con gran capacidad alérgica. Las personas con alergias graves o antecedente de anafilaxis deben ser educadas para llevar consigo una jeringa precargada con adrenalina y solicitar atención de urgencia inmediata luego de una exposición.

## Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan cuando el sistema inmunitario del organismo no puede diferenciar lo «propio» de lo «ajeno», e integra una respuesta inmunitaria contra los tejidos del hospedero. Las enfermedades autoinmunitarias pueden afectar a casi cualquier tipo de célula, tejido o sistema orgánico. Algunas alteraciones autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, son específicas de un tejido. Otras, como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), son de tipo sistémico y afectan a múltiples órganos y sistemas.

### Mecanismos de la enfermedad autoinmunitaria

Si bien está claro que el trastorno autoinmunitario deriva de la pérdida de la tolerancia, sus mecanismos precisos se desconocen en gran medida. Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos, de tal manera que en éstas una combinación de factores genéticos y ambientales desempeña un papel significativo. El sexo también puede ser un factor contribuyente, puesto que muchos de los trastornos autoinmunitarios, como el LES, se observan de modo predominante en mujeres, lo que sugiere que las hormonas femeninas, como los estrógenos, juegan algún papel en el desarrollo de este tipo de padecimientos. Se ha comprobado que los estrógenos tienen efectos inmunomoduladores potentes, lo que incluye la estimulación de los linfocitos B autorreactivos para la síntesis de anticuerpos, el incremento de la adhesión leucocitaria a las células endoteliales y el aumento en la producción de citosinas.

Las enfermedades autoinmunitarias se deben a la pérdida de la tolerancia inmunitaria, que desemboca en el daño a los tejidos corporales. Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de trastornos y, según el blanco que tengan los linfocitos autorreactivos, pueden afectar casi cualquier célula o tejido del organismo. La capacidad del sistema inmunitario para diferenciar entre lo propio y lo ajeno se denomina *tolerancia*, y normalmente se mantiene mediante mecanismos centrales que eliminan a los linfocitos autorreactivos antes de que entren en contacto con algún antígeno propio. Las células que escapan a la delección por los mecanismos centrales pueden ser suprimidas o inactivadas en la periferia. Los defectos de cualquiera de estos mecanismos pueden ser responsables del desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

La actividad de las células T se modula mediante la expresión del complejo ALH-MHC en las superficies celulares. En condiciones normales, los antígenos se presentan a los RCT tras combinarse con moléculas del MHC. Esta interacción activa diversos procesos inmunitarios que culminan en la destrucción del «antígeno extraño». La alteración de cualquier paso en el proceso de reconocimiento de antígenos puede traer consigo la pérdida de la tolerancia, lo que incluye el abatimiento de la anergia de las células T, la liberación de antígenos secuestradas, el mimetismo molecular y el desarrollo de superantígenos. El diagnóstico de la enfermedad autoinmunitaria se establece con base en la evidencia de autoinmunidad, según lo revelan los antecedentes y los hallazgos físicos y serológicos

## Trastornos genéticos y cromosómicos

Un trastorno genético se describe como un acontecimiento aislado que afecta la expresión génica en un grupo de células relacionadas unas con otras mediante vínculo génico. La mayoría de los trastornos genéticos es causada por cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que altera la síntesis de un solo producto génico. Otros son el resultado de aberraciones cromosómicas que desencadenan errores de delección o duplicación<sup>2</sup>. Algunos trastornos genéticos son el resultado de un número anómalo de cromosomas<sup>2</sup>.

Los genes en cada cromosoma están acomodados en pares y en estricto orden, donde cada gen ocupa un sitio específico o *locus*. Los 2 miembros de un par de genes, uno heredado de la madre y el otro heredado del padre, se denominan **alelos**. Si los miembros de un par de genes son idénticos (es decir, codifican exactamente el mismo producto génico), la persona es **homocigótica** y si los 2 miembros son diferentes, la persona es **heterocigótica**. La composición genética de una persona se denomina **genotipo**, mientras que el **fenotipo** es la expresión observable de un genotipo en términos de rasgos morfológicos, bioquímicos o moleculares. Si el rasgo se expresa en el heterocigótico (un miembro del par de genes codifica el rasgo), se dice que es *dominante*. Si se expresa sólo en el homocigótico (ambos miembros del par de genes codifican el rasgo) es *recesivo*.

Aunque la expresión génica suele seguir un patrón dominante o recesivo, es posible que ambos alelos de un par de genes se expresen por completo en el heterocigótico, un estado que se denomina *codominancia*. Muchos genes tienen sólo una versión normal, a la cual los genetistas denominan alelo *natural*. Otros genes tienen más de un alelo normal (formas alternas) en el mismo locus. A esto se le denomina *polimorfismo*. La herencia del grupo sanguíneo (p. ej., AO, BO, AB) es un ejemplo de codominancia y polimorfismo. La *mutación* de un gen es un acontecimiento bioquímico como un cambio de nucleótido, delección o inserción que produce un nuevo alelo. Un gen único mutante se expresa en muchas partes diferentes del cuerpo. El síndrome de Marfan, por ejemplo, es un defecto de una proteína del tejido conectivo que tiene efectos diseminados que afectan el esqueleto, los ojos y ciertas estructuras cardiovasculares. En otros desórdenes de un solo gen, el mismo defecto en ocasiones lo causan mutaciones en diferentes locus. La sordera de la niñez es resultado de muchos diferentes tipos de mutaciones autosómicas recesivas.

Los trastornos genéticos implican un rasgo de un solo gen, una herencia multifactorial, una anomalía cromosómica o un trastorno de gen mitocondrial. El trastorno se hereda como un rasgo familiar o surge como un caso esporádico debido a una mutación nueva.

Los trastornos genéticos afectan un solo gen (herencia mendeliana) o varios genes (herencia poligénica).

Los trastornos de un solo gen están presentes en un autosoma o en el cromosoma x y se expresan como rasgo dominante o recesivo. En los trastornos autosómicos dominantes, un solo alelo mutante proveniente del progenitor afectado se transmite a la descendencia sin importar el sexo. El progenitor afectado tiene un 50% de probabilidad de transmitir el trastorno a cada uno de sus hijos.

Los trastornos autosómicos recesivos se manifiestan sólo cuando ambos miembros del par de genes están afectados. Por lo general, ninguno de los 2 padres está afectado, pero ambos son portadores del gen defectuoso. Sus probabilidades de tener un hijo afectado son 1 en 4, o de tener un hijo portador, son 2 en 4 y de tener un hijo no afectado, no portador es 1 en 4. Los trastornos ligados al sexo, los cuales se relacionan con el cromosoma x, son aquellos en los que una madre no afectada porta un alelo normal y uno mutante en el cromosoma x. Tiene un 50% de probabilidad de transmitir el gen defectuoso a sus hijos varones, los cuales están afectados, y tiene el 50% de probabilidad de que sus hijas sean portadoras del gen mutante. Debido a que tienen un gen pareado normal, las mujeres heterocigóticas rara vez presentan los efectos del gen defectuoso. El síndrome de x frágil es una forma hereditaria de retraso mental que es el resultado de la repetición de una secuencia de 3 nucleótidos en un solo gen en el cromosoma x. Los trastornos de herencia multifactorial son causados por múltiples genes y, en muchos casos, factores ambientales.

Los trastornos cromosómicos son el resultado de un cambio en la estructura o número de los cromosomas. Un cambio en el número de cromosomas se denomina *aneuploidía*. La *monosomía* implica la presencia de sólo un miembro de un par de cromosomas; se observa en el síndrome de Turner, en el cual existe monosomía del

cromosoma x. La *polisomía* se refiere a la presencia de más de 2 cromosomas en un conjunto. El síndrome de Klinefelter implica polisomía del cromosoma x. La trisomía 21 (es decir, el síndrome de Down) es la forma más frecuente de trastorno cromosómico. Las alteraciones en la estructura cromosómica comprenden delección o adición de material genético, lo cual implica una translocación de material genético de un par de cromosomas a otro. Las mitocondrias contienen su propio ADN, que es distinto al ADN nuclear. Este ADN, que se hereda por línea materna, es sujeto de mutaciones con una frecuencia más alta que el ADN nuclear y no tiene mecanismos de reparación. Los trastornos de los genes mitocondriales interfieren con la fosforilación oxidativa y la producción de energía celular. La variedad de trastornos de genes mitocondriales es amplia, y predominan los trastornos neuromusculares.

## Neoplasia

Los órganos corporales están compuestos de 2 tipos de tejidos: el tejido parenquimatoso y el estroma o tejido de sostén. Las *células de tejido parenquimatoso* representan los componentes funcionales de un órgano. Las células parenquimatosas de un tumor determinan su conducta y son el componente por el cual se denomina al tumor. El *tejido de sostén* incluye la matriz extracelular y el tejido conectivo que rodea a las células parenquimatosas. Los vasos linfáticos y sanguíneos proporcionan nutrientes y soporte a las células parenquimatosas.

## Terminología

Tradicionalmente y por definición, un *tumor* es una hinchazón causada por varios padecimientos que incluyen inflamación y traumatismo. Además, el término se ha utilizado para definir una masa de células que surge debido a una proliferación. Aunque no son sinónimos, los términos *tumor* y *neoplasia* a menudo se utilizan de manera intercambiable. Las neoplasias suelen clasificarse como benignas o malignas. Las neoplasias que contienen células bien diferenciadas que están aglomeradas en una sola masa se consideran **benignas**. Estos tumores no suelen causar la muerte a menos que su localización o tamaño interfiera con funciones vitales. En contraste, las *neoplasias malignas* están menos diferenciadas y tienen la capacidad de liberarse, entrar en el sistema circulatorio o linfático y formar tumores malignos secundarios en otros sitios.

Los tumores suelen nombrarse agregando el sufijo *oma* al tipo de tejido parenquimatoso del cual se originó el crecimiento<sup>2</sup>. Así, un tumor benigno de tejido epitelial glandular se denomina *adenoma* y un tumor benigno de tejido óseo se denomina *osteoma*. El término *carcinoma* se utiliza para designar un tumor maligno originado en el tejido epitelial. En el caso de un tumor maligno de tejido epitelial glandular se utiliza el término *adenocarcinoma*. Los tumores malignos de origen mesenquimatoso se denominan *sarcomas* (p. ej., osteosarcoma). Los *papilomas* son prolongaciones microscópicas o macroscópicas, semejantes a dedos, benignas, que crecen en cualquier superficie.

Un **pólipo** es un crecimiento que se proyecta desde la superficie de una mucosa, como la del intestino. Aunque el término suele implicar una neoplasia benigna, algunos tumores malignos tienen aspecto de pólipo<sup>2</sup>. Los pólipos adenomatosos se consideran precursores de los adenocarcinomas del colon. La *oncología* es el estudio de los tumores y su tratamiento.

Las neoplasias benignas y malignas suelen distinguirse por lo siguiente:

- Características de las células.
- Tasa de crecimiento.
- Forma de crecimiento.
- Capacidad de invadir y metastatizar otras partes del cuerpo.
- Potencial para causar la muerte.

## Neoplasias benignas

Los tumores benignos se componen de células bien diferenciadas que se asemejan a las células de los tejidos de origen y se caracterizan por una tasa de crecimiento lenta, progresiva y que en ocasiones se detiene o involuciona. Por razones desconocidas, los tumores benignos han perdido la capacidad de suprimir el programa genético de proliferación celular pero han retenido el programa de diferenciación celular normal. Crecen mediante expansión y permanecen localizados en su sitio de origen, carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar sitios distantes. Debido a que se expanden con lentitud, desarrollan un borde de tejido conectivo comprimido que los rodea denominado *cápsula fibrosa*<sup>2</sup>.

La cápsula es la responsable de la demarcación definida entre el tumor benigno y los tejidos adyacentes, un factor que facilita la extirpación quirúrgica. Los tumores benignos suelen ser una amenaza mucho menor para la salud y bienestar que los tumores malignos, y no suelen causar la muerte a menos que interfieran con las funciones vitales debido a su localización anatómica. Por ejemplo, un tumor benigno que crece en la cavidad craneana es posible que con el tiempo produzca la muerte por ejercer compresión sobre las estructuras cerebrales. Los tumores benignos causan también trastornos en la función de estructuras adyacentes o distantes

al producir presión sobre los tejidos, vasos sanguíneos o nervios. Algunos tumores benignos se conocen por su capacidad de causar alteraciones en la función corporal mediante la producción anómala de hormonas.

### Neoplasias malignas

Las neoplasias malignas, que invaden y destruyen los tejidos circundantes y se dispersan a otras partes del cuerpo, tienden a crecer con rapidez y diseminarse ampliamente, y tienen el potencial de causar la muerte. Debido a su rápida tasa de crecimiento, los tumores malignos llegan a comprimir los vasos sanguíneos y superan su riego sanguíneo, con lo que causan isquemia y lesión tisular.

Algunas neoplasias malignas secretan hormonas y citocinas, liberan enzimas y toxinas, o inducen una respuesta inflamatoria que lesiona el tejido normal así como el tumor mismo. Varias neoplasias malignas secretan factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), el cual alimenta el suministro de sangre al tumor y facilita un crecimiento rápido. Existen 2 tipos de FCEV. El FCEV-1 se utiliza en el desarrollo embrionario, aunque es posible también que esté presente con algunos tipos de metástasis cancerosas. El FCEV-2 es el receptor más importante relacionado con la angiogénesis y la linfangiogénesis patológicas con los tumores.

Existen 2 categorías de neoplasias malignas: los tumores sólidos y los cánceres hematológicos.

Los tumores sólidos en un principio están confinados a un tejido u órgano específico. Conforme progresa el crecimiento del tumor sólido primario, se desprenden células de la masa tumoral original, invaden los tejidos circundantes y entran en el sistema sanguíneo y linfático para diseminarse a sitios distantes en un proceso denominado **metástasis**.

Los cánceres hematológicos afectan las células que se encuentran normalmente en la sangre y la linfa, con lo que son enfermedades diseminadas desde el principio.

El *carcinoma in situ* es una lesión preinvasora y localizada. Como ejemplo, en el carcinoma ductal *in situ* de mama, las células no han cruzado la membrana basal. Dependiendo de su localización, las lesiones *in situ* suele ser posible extirparlas quirúrgicamente o tratarlas de manera que las probabilidades de recurrencia sean pocas. Por ejemplo, el carcinoma *in situ* del cérvix es esencialmente 100% curable.

## Enfermedades transmitidas por seres vivos

Cualquier organismo capaz de dar respaldo a los requerimientos nutricionales y de crecimiento físico de otro se denomina *hospedero*. A lo largo de este capítulo, el término *hospedero* se utiliza muy a menudo para hacer referencia a los humanos que sostienen el crecimiento de los microorganismos. En ocasiones, los términos infección y colonización se emplean de manera intercambiable. Sin embargo, el término *infección* describe la presencia y multiplicación de otro organismo viviente en un hospedero, con una lesión subsecuente a este último, mientras que colonización describe el acto de establecerse de un microorganismo, un paso necesario en el proceso multifacético de la infección. Las superficies interna y externa expuestas del cuerpo humano se encuentran en condiciones normales y sin presencia de daño habitadas por una multitud de bacterias, que de manera colectiva se denominan *microflora* normal. Si bien las bacterias colonizadoras adquieren sustancias nutricionales y albergue, el hospedero no se afecta de modo adverso por la relación. Una interacción como ésta se conoce como *comensalismo* y los microorganismos colonizadores en ocasiones se denominan *flora comensal*. El término *mutualismo* se aplica a una interacción en la que el microorganismo y el hospedero derivan beneficios de la interacción. Por ejemplo, ciertos habitantes del tracto intestinal del humano extraen nutrimentos del hospedero y secretan productos colaterales vitamínicos esenciales para el metabolismo (p. ej., vitamina K) que el hospedero absorbe y utiliza. Una *relación parasitaria* es aquella en la que sólo el organismo infeccioso se beneficia con la relación, en tanto que el hospedero no gana nada o sufre lesión por la interacción. Si el hospedero sufre lesión o daño patológico en respuesta a una infección parasitaria, el proceso se denomina *enfermedad infecciosa*.

La gravedad de una enfermedad infecciosa puede variar desde leve hasta poner en riesgo la vida. La gravedad depende de muchas variables, incluidas la salud del hospedero en el momento de la infección y la *virulencia* (potencial de generación de enfermedad) del microorganismo. Un grupo selecto de microorganismos denominados **patógenos** son tan virulentos que rara vez se los encuentra en ausencia de enfermedad. Por fortuna, existen pocos patógenos humanos en el mundo microbiano.

La mayor parte de los microorganismos los constituyen *saprotifos* inoocuos, organismos de vida libre que obtienen los elementos para crecer del material orgánico muerto o en descomposición que se halla en el ambiente. Todos los microorganismos, aun los saprotifos y los miembros de la flora normal, pueden ser *patógenos oportunistas*, capaces de ocasionar una enfermedad infecciosa cuando la salud y la inmunidad del hospedero se debilitan de forma intensa por enfermedad, desnutrición o tratamiento médico.

Los agentes que producen enfermedad infecciosa incluyen priones, virus, bacterias, *Rickettsiaceae* y *Chlamydiaceae*, hongos y parásitos.

Portal de entrada se refiere al proceso por el que un patógeno ingresa al cuerpo, accede a los tejidos susceptibles y produce enfermedad. Entre las modalidades potenciales de transmisión se encuentran la penetración, el contacto directo, la ingestión y la inhalación. El portal de entrada no determina el sitio de la infección. Los patógenos ingeridos pueden penetrar a través de la mucosa intestinal, diseminarse por el sistema circulatorio y causar enfermedades en otros órganos, como el pulmón o el hígado. Cualquiera que sea el mecanismo de entrada, la transmisión de agentes infecciosos guarda relación directa con el número de agentes que el hospedero absorbe.

La fuente de una enfermedad infecciosa hace referencia a la ubicación, el hospedero, el objeto o la sustancia a partir del cual se adquiere el agente infeccioso: en esencia, el «quién, qué, dónde y cuándo» de la transmisión de la enfermedad. La fuente puede ser endógena (adquirida de la microflora propia del hospedero, como en el caso de alguna infección oportunista) o exógena (que se adquiere de fuentes en el ambiente externo, como el agua, la comida, la tierra o el aire). La fuente del agente infeccioso también puede ser otro ser humano, como la madre para el hijo durante la gestación (infecciones congénitas), un objeto inanimado, un animal o un artrópodo que muerde. Los objetos inanimados que portan un agente infeccioso se conocen como *fómites*. Por ejemplo, los rinovirus y muchos otros virus que carecen de cubierta pueden diseminarse mediante el contacto con fómites, como los pañuelos y juguetes. La zoonosis es una categoría de enfermedades infecciosas que se

transmiten de otras especies animales al humano. Algunos ejemplos de zoonosis son la enfermedad por arañazo de gato, la rabia y la larva migratoria visceral o cutánea

*El cuadro clínico o presentación de la enfermedad* y puede ser característica de algún agente infeccioso. En términos de la fisiopatología, los síntomas son la expresión externa de la lucha entre los microorganismos invasores y las respuestas de defensa inflamatorias e inmunitarias del hospedero. Los síntomas de una enfermedad infecciosa pueden ser específicos y corresponder al sitio de la infección (p. ej., diarrea, exantema, convulsiones, hemorragia y neumonía). Por el contrario, síntomas como fiebre, mialgias, cefalea y letargo son más bien inespecíficos y es posible que distintas enfermedades infecciosas los compartan. Los síntomas de un hospedero enfermo pueden ser evidentes, como en el caso de la varicela o el sarampión. Otras manifestaciones ocultas, como el incremento del recuento leucocitario, requieren pruebas de laboratorio para su detección. El reconocimiento preciso y el registro de la sintomatología pueden facilitar el diagnóstico de un trastorno infeccioso.

Los factores de virulencia son sustancias o productos generados por los agentes infecciosos que potencian su capacidad para producir enfermedad. Si bien un gran número de productos microbianos se ajusta a esta descripción, por lo general pueden agruparse en 4 categorías: toxinas, factores de adhesión, factores de evasión y factores de invasión.

Existe una gran diversidad de microorganismos procariontes y eucariontes capaces de generar enfermedades infecciosas en el humano. Con el advenimiento del tratamiento médico inmunosupresor y las enfermedades que producen inmunosupresión, como el sida, el número y el tipo de patógenos microbianos potenciales, los denominados oportunistas, experimentaron un incremento notable. No obstante, la mayor parte de las enfermedades infecciosas en el humano aún deriva de sólo una fracción pequeña de los organismos que componen el mundo microscópico.

# Unidad 2

## Dolor

Se define como una sensación y una experiencia emocional desagradable relacionada con una lesión tisular real o potencial.

**Dolor agudo:** en situaciones como cirugías, traumatismos, relacionado con algunas infecciones.

**Dolor crónico:** relacionado con trastornos como artritis reumatoide, lumbalgia, o cáncer.

Mecanismos y vías de dolor

### **NOCICEPTORES Y POLIMODALES**

Estímulo nociceptivo se definen objetivamente como estímulos de una intensidad suficiente para provocar (o casi provocar) lesión tisular.

Existe un reflejo de retirada de una parte corporal para alejarla del estímulo nociceptivo.

Los tipos de estímulos nociceptivos van desde la presión de un objeto sobre el cuerpo puntiagudo, aplicación de corriente eléctrica intensa en la piel, la aplicación de calor o frío a 10° por arriba o por debajo de la temperatura cutánea normal.

Las vías del dolor se encuentran compuestas por tres tipos de neuronas:

1. **Primer orden:** detectan estímulos que ponen en peligro la integridad de los tejidos inervados.
2. **Segundo orden:** localizadas en la medula espinal y pasan la información nociceptiva
  - a. La señalización en medula espinal en el asta dorsal se encuentra en relación con neurotransmisores químicos liberados de neuronas nociceptivas, por ejemplo glutamato, noradrenalina.
3. **Tercer orden:** transmiten la información algica al cerebro.
  - a. **Tracto neoespinalámico:** fibras de conducción rápida.
  - b. **Tracto paleoespinalámico** conducción más lenta, más difusa, dolores crónicos.
4. **Tálamo y corteza somatosensorial** integran y modulan el dolor así como la reacción de la persona a la reacción algica.

Se cuenta con fibras para transmisión del dolor:

Las **fibras A mielinicas** se conocen como **fibras de dolor rápido o primer dolor**, aquellos estimulados por cuestiones mecánicas o térmicas.

Las **fibras C** se denominan ondas de **transmisión lenta o segundo dolor**, es aquel que se instala más lentamente y más duradero.

**Región gris periacueductal:** se demostró que estímulos en esta zona inducía un estado de analgesia, que se prolongaba durante varias horas.

Mecanismos endógenos analgésicos: se incluyen tres son un tipo de polipeptidos tipo opioides endógenos encontrados en membranas sinoviales humanas y en diversas regiones del SNC, conocidos como encefalinas, endorfinas y dinorfinas. **Tipos de dolor**

Dolor cutáneo y dolor somático profundo.

Ejemplo cuestiones de dolor en casos de esguince de tobillo.

Dolor visceral o esplácnico

Originado en una víscera, es uno de los tipos de dolor que más se asocia con alguna enfermedad.

Dolor referido

Se define así al tipo de dolor que se percibe en un sitio diferente del sitio de origen, pero inervado por el mismo segmento raquídeo.

Por ejemplo el dolor ocasionado por un infarto agudo al miocardio que puede ser irradiado a hombro izquierdo, cuello y tórax.

Dolor agudo: Aquel dolor que dura menos de 6 meses. Debido por una situación de traumatismo o intervención quirúrgica, en general es auto limitado y finaliza con la curación de los tejidos dañados.

Dolor crónico: relacionado con un tiempo mayor a 6 meses. Se define además como un dolor que persiste después de transcurrido el periodo de curación previsto.

El dolor se trata de un fenómeno vago y complejo; es un síntoma común en muchas enfermedades. Es una experiencia altamente individualizada que se ajusta a la cultura y experiencias previas de la persona y cuya medición es difícil.

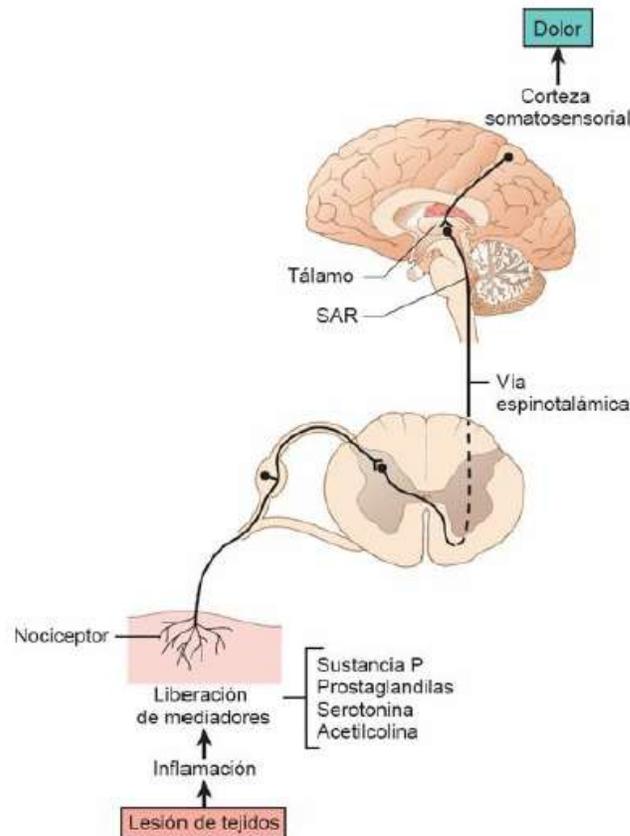
Científicamente, el dolor se observa dentro del contexto de nocicepción. Los nociceptores son terminaciones nerviosas y receptoras que responden a estímulos nocivos. Por lo general, los receptores de dolor responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Las neuronas nociceptivas transmiten impulsos a las neuronas del asta posterior por medio de neurotransmisores químicos. La vía neoespinaltámica y la vía paleoespinaltámica se utilizan para transmitir información referente al dolor hacia el cerebro.

Varias vías neuroanatómicas, así como péptidos opioides endógenos, modulan el dolor en el sistema nervioso central.

El dolor se puede clasificar según su duración, ubicación y referencia así como por los diagnósticos médicos relacionados. El dolor agudo se autolimita y termina cuando el tejido lesionado sana, en tanto que el dolor crónico dura mucho más que el tiempo de curación anticipado de la causa subyacente.

El dolor puede surgir de sitios de la piel, somáticos profundos o viscerales. El dolor referido es el dolor que se percibe en un sitio distinto a su origen. El umbral del dolor, la tolerancia al mismo, la edad, el sexo y otros factores afectan la reacción personal al dolor. Las modalidades de tratamiento para el dolor incluyen la utilización de medidas fisiológicas, cognitivas y conductuales; el calor y el frío; los métodos analgésicos inducidos por estimulación; y los fármacos solos o combinados. Ahora es aparente que incluso en el dolor crónico, el método más eficaz es el tratamiento temprano o incluso la prevención.

Después de que se presenta el dolor, el mayor éxito en su valoración y manejo se logra con el empleo de un enfoque interdisciplinario.



## **Cefalea**

Puede cursar como síntoma primario o ser secundario a otra afectación subyacente.

**Cefalea migrañosa:** se considera como un trastorno heredado como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta.

**Migraña sin aura:** cefalea, pulsátil unilateral que en los casos típicos persiste 1 a 2 días y se agrava con la actividad física habitual, se acompaña de náuseas y vómito, a menudo es discapacitante, y un aumento de la sensibilidad a la luz y sonido. Alteraciones visuales relacionadas con estrellas, chispas y destellos de luz.

**Migraña con aura:** mismos síntomas, pero es precedido por alteraciones visuales o neurológicas, el aura se manifiesta en el curso de 5 a 20 minutos y dura menos de una hora.

**Cefalea en racimos:** tiende a manifestarse en racimos en el curso de semanas a meses y son seguidas de un periodo de remisión libre de dolor. Es un tipo de cefalea neurovascular, se caracteriza por un dolor intenso unilateral no remitente que se localiza, en orden decreciente con frecuencia, en las regiones orbitaria, retroorbitaria, hasta nervio trigémino.

**Cefalea por tensión:** tipo de cefalea más frecuente.

**Cefalea diaria crónica:** aquellas cefaleas que duran más de 15 días por mes, se desconoce etología pero se cree que es causada por una cronificación de las cefaleas por tensión, migrañas o cefaleas en racimos.

El dolor de cabeza es un trastorno frecuente que es provocado por varias condiciones. Algunas cefaleas representan trastornos primarios y otras se presentan secundarias a otras enfermedades en las cuales el dolor de cabeza es un síntoma. Los trastornos de cefalea primarios incluyen migraña, cefalea tensional, cefalea en racimo y CDC. Aunque casi todos los casos de cefalea secundaria son benignos, algunos son indicaciones de problemas serios como meningitis, tumor cerebral o aneurisma cerebral. El síndrome de ATM es una de las principales causas de cefaleas. Por lo general, es provocado por un desequilibrio en el movimiento articular por mala mordida, rechinado de dientes o problemas articulares como inflamación, traumatismo y cambios degenerativos

## Trastornos motores.

Comprenden la debilidad y la parálisis de los músculos esqueléticos como consecuencia de lesiones de las vías motoras voluntarias, incluidas aquellas que se relacionan con la neurona motora superior y neurona motora inferior.

Paresia y parálisis:

**Pleja:** impacto, un ataque o una parálisis.

**Parálisis** pérdida del movimiento.

**Paresia** que significa debilidad muscular o pérdida parcial de la función del músculo.

De ahí parte los términos de

**Hemiparesia y hemiplejia** que la pérdida de la función de ambos miembros de un solo lado del cuerpo.

**Disparesia o diplejía y paraparesia o paraplejia** se refiere a ambos miembros superiores o ambos miembros inferiores.

**Tetraparesia o tatralejía:** denotan la disfunción de las cuatro extremidades.

## Trastornos de la unión neuromuscular:

La unión neuromuscular que actúa como sinapsis entre una neurona motora y una fibra muscular estriada, está compuesta por axones terminales de una neurona motora y una región especializada del músculo denominada placa terminal.

La estimulación es mediada por neurotransmisores en especial acetilcolina, se fija a receptores de la placa terminal e induce la contracción muscular. Justo al hacer contacto es inhibida por una enzima conocida como acetilcolinesterasa, lo que provoca contracciones repetitivas y la graduación de la fuerza contráctil.

Toxinas producidas por el microorganismo causante de botulismo (c. botulinum) provocan parálisis mediante el bloqueo de la acetilcolina.

Miastenia grave, trastorno de la transmisión a nivel de la unión neuromuscular que afecta la comunicación entre la motoneurona y la célula muscular inervada por ella. Se cree que es un trastorno autoinmunitario causado por la destrucción de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular mediada por un anticuerpo.

Las personas con miastenia gravis tienen dificultades para deglutir y masticar, por lo que es necesario el uso de alimentos blandos y cereales, en lugar de carnes u otro alimento sólidos.

## Miastenia grave

La miastenia grave es un trastorno de la transmisión en la unión neuromuscular por un ataque mediado por anticuerpos en la AChR nicotínica o en la tirosina cinasa específica muscular (MuSK, por sus siglas en inglés) que afecta la comunicación entre la motoneurona y el músculo inervado<sup>9</sup>.

Esta enfermedad autoinmune se presenta a cualquier edad, pero la mayor incidencia es en la edad adulta temprana. La enfermedad es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en varones, se presenta un segundo pico más pequeño más adelante en la vida que afecta a más varones que a mujeres. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es una enfermedad autoinmune de las sinapsis colinérgicas periféricas que se presenta con el carcinoma pulmonar microcítico<sup>9</sup>. La miastenia grave neonatal es provocada por una transferencia placentaria del anticuerpo del receptor de acetilcolina, se presenta en el 10% de los hijos de madres con la enfermedad. La resolución espontánea de los síntomas por lo general se presenta a los pocos meses del nacimiento.

La unidad motora consta de la LME, la unión neuromuscular y el músculo esquelético que inerva ese nervio. Los trastornos de la unidad neuromuscular incluyen distrofia muscular y miastenia grave. La *distrofia muscular* es un término que se utiliza para describir varios trastornos que producen un deterioro progresivo del músculo esquelético por necrosis seguido de sustitución por tejido fibrograso. Una forma, la DMD, es heredada como un rasgo ligado a x y se transmite de la madre a su descendencia del sexo masculino.

La miastenia grave es un trastorno de la unión neuromuscular resultado de una deficiencia de los receptores de acetilcolina funcionales, lo que provoca debilidad de los músculos esqueléticos. Dado que la enfermedad afecta

la unión neuromuscular, no hay pérdida de la función sensitiva. Las manifestaciones más frecuentes son debilidad de los músculos oculares, con ptosis y diplopia.

Los trastornos nerviosos periféricos incluyen neuronas motoras y sensitivas fuera del SNC. Hay 2 tipos de lesión nerviosa periférica con base en el sitio dañado: la desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann y la degeneración axonal que afecta el axón nervioso o al cuerpo celular. Los trastornos del nervio periférico incluyen mononeuropatías, que afectan a un solo nervio raquídeo, plexo o nervio periférico. Y la polineuropatía que incluye desmielinización o regeneración axonal de múltiples nervios periféricos que provocan déficits sensitivos, motores o mixtos simétricos. El síndrome del túnel del carpo es una mononeuropatía provocada por compresión del nervio mediano que pasa a través del túnel del carpo en la muñeca.

El síndrome de GuillainBarré es una polineuropatía subaguda, probablemente debida a mecanismos inmunitarios, que provoca manifestaciones motoras ascendentes progresivas, sensitivas y del sistema nervioso autónomo.

En ocasiones se presenta afectación respiratoria que requiere ventilación mecánica.

La lumbalgia aguda es como mayor frecuencia, el resultado de condiciones como distensión muscular; el tratamiento se enfoca en medidas para mejorar la tolerancia a la actividad, el disco intervertebral herniado se caracteriza por protrusión del núcleo pulposo en el canal espinal con irritación o compresión de la raíz nerviosa. Por lo general, la hernia se presenta a niveles inferiores de las regiones lumbar y sacra (L4 o L5 a S1) y cervical (C6 a C7 y C5 a C6) de la columna vertebral. Los signos y síntomas de un disco herniado se localizan en el área del cuerpo inervada por las raíces nerviosas afectadas e incluyen dolor y manifestaciones motoras y sensitivas

### Trastornos de los nervios periféricos

El sistema nervioso periférico consta de ramificaciones motoras y sensitivas de los pares craneales y nervios raquídeos, las partes periféricas del sistema nervioso autónomo, y los ganglios periféricos.

La neuropatía periférica es cualquier trastorno primario de los nervios periféricos. El resultado por lo general es debilidad muscular, con o sin atrofia y cambios sensitivos.

A diferencia de los nervios en el SNC, los nervios periféricos son fuertes y resistentes.

Contienen una serie de vainas de tejido conectivo que envuelve sus fibras nerviosas. Una capa fibrosa externa llamada *epineuro* rodea a los nervios de tamaño mediano. Dentro, una vaina llamada *perineuro* envuelve a cada fascículo de las fibras nerviosas. Además, dentro de cada fascículo, hay una vaina delicada de tejido conectivo conocida como *endoneuro* que rodea a cada fibra nerviosa.

Dentro de la vaina endoneural están las células de Schwann que producen la vaina de mielina que rodea a los nervios periféricos. Cada célula de Schwann puede dar mielina a sólo un segmento de un solo axón: el único que cubre. Por lo tanto, la mielinización de un axón completo requiere la participación de una larga línea de células.

### Lesión y reparación de los nervios periféricos

Hay 2 tipos principales de lesiones de nervios periféricos con base en el sitio dañado:

desmielinización segmentaria que afecta a la célula de Schwann y degeneración axonal que afecta al cuerpo celular neuronal o su axón. Los trastornos de nervios periféricos pueden afectar un nervio raquídeo o raíz nerviosa, un plexo nervioso, un tronco nervioso periférico (mononeuropatías) o múltiples nervios periféricos (polineuropatías).

**Desmielinización segmentaria.** La desmielinización segmentaria se presenta cuando hay un trastorno de la célula de Schwann (como en el síndrome de Guillain Barré) o daño a la vaina de mielina (p. ej., neuropatías sensitivas), sin una anomalía primaria del axón<sup>7</sup>. Por lo general afecta algunas células de Schwann y respeta a otras. El axón desnudo da un estímulo para la remielinización y la población de células en el endoneuro tiene la capacidad de sustituir a las células de Schwann lesionadas. Estas células proliferan y rodean al axón y, con el tiempo, remielinizan la porción desnuda. Sin embargo, la nueva vaina de mielina es delgada en proporción con el axón y, con el tiempo, muchas neuropatías desmielinizantes crónicas dan lugar a la lesión axonal<sup>7</sup>.

**Degeneración axonal.** La degeneración axonal es provocada por una lesión primaria al cuerpo celular neuronal o a su axón. El daño al axón se debe a un accidente focal que se presenta en algún punto en toda la longitud del nervio (p. ej., traumatismo o isquemia) o una anomalía más generalizada que afecta al cuerpo celular neuronal (neuropatía).

El daño al axón de nervio periférico, ya sea por lesión o por neuropatía, da como resultado cambios degenerativos, seguidos de la degradación de la vaina de mielina y las células de Schwann.

En la degeneración axonal distal, el axón proximal y el cuerpo celular neuronal, que sintetiza el material necesario para nutrir y mantener el axón, permanecen intactos. En las neuropatías y las lesiones por aplastamiento, en las cuales el tubo endoneural permanece intacto, la fibra en crecimiento lo hará hacia debajo de este tubo hacia la estructura que originalmente era inervada por la neurona. Sin embargo, es posible que tarde semanas a meses para que la fibra en crecimiento alcance su órgano y para que se restablezca la función de comunicación. Se requiere más tiempo para que las células de Schwann formen nuevos segmentos de mielina y para que el axón recupere su diámetro original y velocidad de conducción.

La regeneración exitosa de una fibra nerviosa en el sistema nervioso periférico depende de muchos factores; si una fibra nerviosa es destruida relativamente cerca del cuerpo celular neuronal, hay posibilidades de que la célula nerviosa muera y, si lo hace, no será sustituida. Si se presenta una lesión por aplastamiento, se presenta una recuperación de la función parcial o, a menudo, completa.

Los traumatismos por seccionamiento de un nervio son un tema completamente distinto. Se forma tejido cicatricial conectivo rápidamente alrededor de la herida y, cuando esto sucede, sólo los ramos axonales de regeneración más rápida pueden comunicarse con los tubos endoneurales distales intactos. Se han utilizado varios fármacos que inhiben la cicatrización en un intento por reducir este riesgo, pero sólo se han logrado respuestas moderadas. En otro intento por mejorar la regeneración nerviosa, se han colocado varios tipos de implantes para llenar las largas brechas en el tubo endoneural.

Las neuropatías que afectan al cuerpo celular neuronal son mucho menos comunes que las que afectan a los axones. En estos casos, existe poco potencial de recuperación de la función debido a que la muerte de las células neuronales evita la regeneración axonal.

### **Mononeuropatías**

Las mononeuropatías a menudo son provocadas por condiciones localizadas como traumatismo, compresión o infección que afectan a un solo nervio raquídeo, plexo o tronco nervioso periférico.

Los huesos fracturados pueden lacerar o comprimir nervios. Los torniquetes excesivamente apretados pueden lesionar los nervios directamente o producir lesión isquémica. Además, las infecciones como la del herpes zóster afectan a una sola distribución de nervio aferente segmentario. La recuperación de la función nerviosa por lo general es completa después de las lesiones por compresión y es incompleta o ausente después de la transección nerviosa.

### **Polineuropatías**

Las polineuropatías incluyen la desmielinización o degeneración axonal de múltiples nervios periféricos que provocan déficits simétricos sensitivos, motores o mixtos. Por lo general, los axones más largos son los que se afectan primero y los síntomas comienzan en la parte distal de las extremidades. Si el sistema nervioso autónomo está afectado, puede haber hipotensión postural, estreñimiento e impotencia. Las polineuropatías son resultado de mecanismos inmunes (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), productos tóxicos (p. ej., polineuropatía por arsénico, polineuropatía por plomo, polineuropatía alcohólica) y enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes mellitus, uremia).

Diferentes causas tienden a afectar a los axones de diferentes diámetros y afectan a las neuronas sensitivas, motoras o autónomas en diferentes grados.

**Síndrome de Guillain-Barré.** Este síndrome es una polineuropatía inmune aguda.<sup>17</sup> El síndrome define una entidad clínica que se caracteriza por debilidad y pérdida de los reflejos tendinosos de las extremidades, es progresiva, simétrica y ascendente. Se ha descrito como la causa más común de parálisis aguda, flácida y no traumática. Hay varias manifestaciones del trastorno que incluyen degeneración axonal motora pura y

degeneración axonal de nervios motores y sensitivos<sup>7</sup>. El trastorno se manifiesta por infiltración de células mononucleares alrededor de los capilares de las neuronas periféricas, edema del compartimento endoneural y desmielinización de las raíces raquídeas anteriores. La causa del síndrome de Guillain-Barré quizá tenga un componente inmune.

Lumbalgia: La lumbalgia es resultado de varios problemas interrelacionados que afectan las estructuras raquídeas, incluidas las articulaciones facetarias, el periostio vertebral, los ligamentos, la musculatura paravertebral y la fascia, y las raíces nerviosas raquídeas. Las personas con lumbalgia frecuentemente experimentan lesiones musculoligamentarias y cambios degenerativos relacionados con la edad en los discos y las articulaciones facetarias

## Trastornos del sistema nervioso central

El cerebro está protegido de las fuerzas externas por los confines rígidos del cráneo y la amortiguación del líquido cefalorraquídeo (LCR). La capacidad metabólica requerida por estas células eléctricamente activas se mantiene por varios mecanismos regulares incluida la barrera hematoencefálica y mecanismos autorreguladores que aseguran su aporte sanguíneo. No obstante, el cerebro sigue siendo muy vulnerable a la lesión por traumatismo, isquemia, tumores, procesos degenerativos y desajustes metabólicos.

El cerebro es susceptible a traumatismo, isquemia, tumores, procesos degenerativos y desajustes metabólicos. Las lesiones cerebrales se clasifican como traumáticas (p. ej., hematoma epidural, hematoma subdural, concusión, contusión o lesión axonal difusa) o no traumáticas (p. ej., accidente cerebrovascular, infección, tumor o convulsión). Las lesiones cerebrales pueden provocar un cambio en el nivel de conciencia o alteraciones en la cognición, y en la función motora y sensitiva. El daño cerebral es resultado de los efectos de la isquemia, aminoácidos excitadores, edema y aumento de la presión intracraneal.

La lesión cerebral, ya sea por traumatismo, accidente cerebrovascular u otras patologías, se manifiesta por cambios en el nivel de conciencia y alteraciones en la función cognitiva, motora y sensitiva. Las lesiones cerebrales focales provocan déficits neurológicos que podrían o no alterar la conciencia. La lesión cerebral total casi siempre es resultado de niveles alterados de la conciencia que varían desde la falta de atención hasta el estupor y el coma. La lesión grave que altera de manera importante la función cerebral puede provocar lesión cerebral. Los hemisferios cerebrales son los más susceptibles al daño, y el signo más frecuente de disfunción cerebral es un nivel alterado de conciencia y del cambio de conducta.

### Mecanismos de lesión

Las lesiones del tejido cerebral pueden ser causadas por diversos factores tales como traumatismos, tumores, accidentes vasculares, trastornos metabólicos y procesos degenerativos.

- Lesiones hipoxicas e isquémicas. Hipoxia implica falta de oxígeno con mantenimiento del flujo sanguíneo mientras que isquemia se define como reducción muy importante o ausencia completa de irrigación sanguínea.
  - La hipoxia interfiere sobre la oferta de oxígeno
  - La isquemia interfiere sobre la oferta de oxígeno y glucosa y sobre la eliminación de los desechos metabólicos.
- Lesiones provocadas por aminoácidos excitatorios
  - Algunas lesiones pueden deberse a la sobre estimulación de los receptores de aminoácidos tales como glutamato y aspartato que actúan como neurotransmisores excitatorios.
  - Las enfermedades relacionadas comprenden desde agresiones agudas como EVC, lesión por hipoglucemia y demencia como alzheimer
  - El principal neurotransmisor excitatorio es el glutamato, se relaciona con diversas funciones del orden superior, tales como memoria, cognición, movimiento y sensibilidad.
  - Se han estudiado receptores de glutamato, que permite la apertura de canales de calcio, haciendo un intercambio brusco con sodio, potasio, generando potenciales de acción largos, lo que condiciona a formación de radicales libres, peroxidación lipídica, fragmentación del ADN y degradación nuclear. Puede revertirse y no generar daño celular.
- Aumento del volumen y las presiones intracraneanas.
  - El aumento de la presión intracraneana es un mecanismo de lesión cerebral común en diversos tipos de lesiones. Un aumento de esta puede ocasionar obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, destruir con esto las células cerebrales, desplazar el tejido cerebral y además provocar herniación o dañar las delicadas estructuras cerebrales.

- El aumento de volumen condicionado por la presencia de un tumor cerebral, de edema cerebral o de una hemorragia del seno del tejido cerebral.

## TRAUMATISMO CRANEO.

- Pueden ser traumatismos primarios o directos, en los cuales la lesión es consecuencia de un impacto, o traumatismos secundarios, en los cuales la lesión es causa de la tumefacción, la infección o la hipoxia cerebral resultantes.
- Hematomas: son consecuencia de una lesión de la pared vascular y de la extravasación de sangre resultante.
- Según donde sea extravasada la sangre será su clasificación en epidural o subdural.
  - Hematoma epidural. Son ocasionados principalmente por una fractura de cráneo, este se localiza principalmente entre la tabla interna de los huesos del cráneo y la duramadre. Se manifiestan con un breve periodo de pérdida de la conciencia seguido de un periodo de lucidez con rápida progresión hacia una nueva pérdida de la conciencia. Se ocasionan síntomas relacionados con la localización.
  - Hematoma subdural. Es aquel desarrollado entre la duramadre y la aracnoides, es consecuencia de un pequeño desgarro en las pequeñas venas que conectan las venas de la superficie cortical con los senos venosos dúrales. Los síntomas varían según la clasificación que va de las 24 hrs a 2 a 10 días.

## MANIFESTACIONES DE LA LESION CEREBRAL.

Se manifiesta por déficits sensitivos, motores y relacionados con el nivel de conciencia, una lesión grave puede condicionar a la muerte cerebral.

Los hemisferios cerebrales son las estructuras más vulnerables y los signos más frecuentes de disfunción cerebral son alteraciones en el estado de conciencia y modificaciones en la conducta.

Si se afecta el diencefalo, el cerebro medio, la protuberancia y el bulbo raquídeo, se observa un deterioro progresivo de los movimientos reflejos respiratorios, pupilares y oculares y de función motora.

Se evalúa el estado de conciencia con la Escala de coma de Glasgow.

## ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Es sinónimo de déficit neurológico focal secundario a un trastorno vascular que daña el tejido nervioso cerebral.

Los factores de riesgo para accidente cerebrovascular son la edad, el sexo, un accidente cerebrovascular previo, antecedentes familiares, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, cardiopatía, hipercolesterolemia e hipercoagulopatía. Otros factores de riesgo conductuales modificables incluyen obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, drogas ilícitas, hipercoagulabilidad, tratamiento de sustitución hormonal y utilización de anticonceptivos orales.

Puede cursar como un evento isquémico a causa de una obstrucción de los vasos sanguíneos cerebrales por trombos o émbolos.

Puede también cursar como un evento hemorrágico, causado por una hemorragia espontánea del tejido cerebral, puede acompañarse de vómitos y cefaleas, tiene relación con la edad y la hipertensión y algunas otras causas relacionadas, traumatismos, coagulopatías y vasculitis.

**Disartria y afasia relacionadas con accidente cerebrovascular.** La disartria es un trastorno del lenguaje, se manifiesta por la articulación defectuosa de sonidos o cambios en el timbre o la cualidad de la voz. Es resultado de un accidente cerebrovascular que afecta los músculos de la faringe, paladar, lengua, labios o boca y no se relaciona con el contenido del lenguaje. Una persona con disartria presenta lenguaje mal articulado en tanto que disminuye la capacidad de lenguaje o tiene también problemas de lenguaje. *Afasia* es un término general que comprende varios grados de incapacidad para comprender, integrar y expresar el lenguaje.

**Déficits cognitivos relacionados con accidente cerebrovascular y otros déficits.** El accidente cerebrovascular también puede provocar déficits cognitivos, sensitivos, visuales y conductuales. Un síndrome cognitivo característico es el de inatención unilateral. Por lo general, es provocado por ataque que afectan el hemisferio no dominante (derecho), inatención unilateral es la incapacidad para atender y reaccionar ante estímulos que provienen del lado contralateral (izquierdo) del espacio. Las personas no pueden seguir visualmente, orientarse o alcanzar hacia el lado afectado. Es posible que no atiendan las extremidades del lado afectado, a pesar de que hay una función motora normal, y no se afeitan, lavan o peinan ese lado. Estas personas no están conscientes de este déficit, lo cual es otra forma de su falta de atención (anosognosia). Otros déficits cognitivos incluyen apraxia (alteración de la capacidad para desempeñar actividades motoras previamente aprendidas a pesar de una función sensitiva y motora normal), agnosia (alteración del reconocimiento con función sensitiva normal), pérdida de la memoria, síndromes conductuales y depresión.

## INFECCIONES

### *Meningitis*

La meningitis es una inflamación de la piamadre, la aracnoides y el espacio subaracnoideo lleno de LCR. La inflamación se disemina rápido por la circulación del LCR alrededor del cerebro y la médula espinal. La inflamación por lo general es provocada por una infección pero también puede haber meningitis química. Hay 2 tipos de meningitis infecciosa aguda: meningitis purulenta aguda (casi siempre bacteriana) y meningitis linfocítica aguda (por lo general viral)<sup>8</sup>. Los factores responsables de la gravedad de la meningitis incluyen factores de virulencia del patógeno, factores del hospedador, edema cerebral y la presencia de secuelas neurológicas permanentes.

Causada por bacterias como *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* o *N. meningitidis* y en neonatos es muy frecuente el estreptococo del grupo B, sus factores de riesgo incluyen fracturas de la base del cráneo, otitis media, sinusitis, mastoiditis.

Fiebre, escalofríos, cefalea, rigidez de nuca, dolor en la espalda, abdomen, pueden aparecer convulsiones.

### *Encefalitis*

La encefalitis representa una infección generalizada del parénquima cerebral o la médula espinal.

Por lo general, lo provoca un virus, pero también lo pueden provocar bacterias, hongos y otros microorganismos. El sistema nervioso está sujeto a invasión por muchos virus, como arbovirus, poliovirus y virus de la rabia. La forma de transmisión es por picadura de mosquito (arbovirus) y rabia de animales (virus de la rabia) o ingestión (poliovirus).

El cuadro patológico de encefalitis incluye hemorragia necrosante local, que se generaliza con edema prominente. Hay una degeneración progresiva de los cuerpos neuronales. La imagen histológica, puede demostrar ciertas características específicas. Por ejemplo, el poliovirus destruye en forma selectiva las células del asta anterior de la médula espinal.

Al igual que la meningitis, la encefalitis se caracteriza por fiebre, cefalea y rigidez de la nuca.

Sin embargo, con mayor frecuencia, las personas también presentan alteraciones neurológicas como letargo, desorientación, convulsiones, parálisis focal, delirio y coma. El diagnóstico de encefalitis se hace por la historia clínica y síntomas de presentación además de los estudios tradicionales del LCR.

### TRASTORNOS DEL PENSAMIENTO Y LA VOLUNTAD.

**Esquizofrenia:** se refiere a la desconexión entre pensamiento y lenguaje. Normalmente se instala entre los 17 y 25 años.

Se manifiesta con síntomas positivos; aquellos que reflejan conductas anormales y comprenden lenguaje desorganizado e incomprensible, delirios, alucinaciones y una conducta desorganizada. Inventar palabras, incoherencia y combinación de palabras que no guardan coherencia.

Se perciben ruidos más intensos y molestos, los colores pueden ser más brillantes.

Alucinaciones auditivas, ven y oyen cosas que en realidad no existen en el mundo externo pero para ellos son sumamente reales.

Los síntomas negativos: reflejan la ausencia de conductas sociales e interpersonales normales y comprenden tendencia a hablar poco, falta de motivación, ausencia de expresión emocional e incapacidad de sentir placer.

### TRASTORNOS DEL ESTADO DE ANIMO.

DEPRESION: trastorno afectivo.

Se divide en

1. Depresión unipolar: caracterizada por mal humor persistente
2. Depresión bipolar: periodos de depresión y manía.

Se asocia con la incapacidad de experimentar placer, sensaciones de inutilidad y culpa excesiva, alteraciones en los patrones del sueño y el apetito, pensamientos de muerte y suicidio.

### TRASTORNO DE ANSIEDAD.

Constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por episodios de temor intenso y síntomas secundarios a la activación del sistema nervioso simpático por el eje hipotálamo, hipófisis y suprarrenal.

Un rasgo en común de todos estos trastornos es el miedo intenso en ausencia de una situación de peligro que lo justifique.

La ansiedad generalizada se caracteriza por una preocupación excesiva e incontrolable.

El trastorno obsesivo compulsivo se caracteriza por pensamientos y compulsiones repetitivas.

El trastorno de pánico se caracteriza por una sensación de miedo intenso, con sistemas neurológicos, cardiológicos, respiratorios y psicológicos.

La fobia social se caracteriza por una reacción de temor intenso a las interacciones sociales

## Trastornos Hematológicos

### Eritropoyesis.

Los eritrocitos, al igual que el resto de las células de la sangre, proceden de una célula indiferenciada (célula madre o primitiva pluripotencial). El progenitor eritroide más primitivo que se ha cultivado es el denominado unidad formadora de colonias tempranas eritroides (UFCTe). Tras ella se produce otra más madura, la unidad formadora de colonias eritroides (UFCE). Ambas son sensibles a la eritropoyetina y a otros factores de crecimiento.

Luego se diferencian en proeritroblastos, normoblastos, reticulocitos (tras eliminar el núcleo) y eritrocitos. Este proceso ocurre en el adulto en la médula ósea. En el feto se produce en el hígado, bazo y la médula ósea a partir del cuarto mes.

Incorporación de la hemoglobina. Para cumplir su función transportadora de oxígeno, los eritrocitos necesitan incorporar hemoglobina a su citoplasma. Para ello van acumulando cadenas de globina progresivamente desde el estado de proeritroblasto. Además necesitan sintetizar el grupo hem, donde está incorporado el hierro (cada hemoglobina tiene 4 grupos hem y cuatro cadenas de globina).

En los hematíes normales del adulto, la hemoglobina A (alfa<sub>2</sub>-beta<sub>2</sub>) constituye el 97%, casi un 3% de hemoglobina A<sub>2</sub> (alfa<sub>2</sub>-delta<sub>2</sub>) y menos de un 1% de hemoglobina fetal o F (alfa<sub>2</sub>-gamma<sub>2</sub>).

### METABOLISMO DEL ERITROCITO.

La glucosa es prácticamente el único combustible usado por el hematíe. Esta se utiliza para:

Vía glucolítica o de Embden-Meyerhof. Se metaboliza la glucosa hasta lactato, produciéndose dos moles de ATP por cada mol de glucosa. Se metabolizan en esta vía alrededor de un 80-90% de glucosa. Vía de la hexosa monofosfato. Por la que se mantiene el glutatión reducido para proteger los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina y la membrana celular de la oxidación. El 10% de la glucosa se metaboliza en esta vía.

El hematíe tiene unos requerimientos metabólicos bastante modestos dirigidos a hacer funcionar la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, mantenimiento y reparación de la membrana, así como de su flexibilidad, y mantenimiento de los átomos del hierro en forma reducida para evitar la formación de metahemoglobina.

Los hematíes tienen una vida media aproximada de unos 120 días.

Es posible que su muerte fisiológica se deba a una alteración de la membrana, en concreto su flexibilidad, que les impide atravesar los estrechos canales de la microcirculación del bazo. El bazo, además de eliminar los eritrocitos defectuosos tiene otras funciones, entre las que cabe destacar el secuestro de parte de los hematíes normales y de las plaquetas, la posibilidad de una hematopoyesis extramedular, la eliminación de microorganismos y la regulación de la circulación portal

**Catabolismo de la hemoglobina.** Tras la eliminación del hematíe, la hemoglobina que éstos contienen es fagocitada rápidamente por los macrófagos (principalmente del hígado, bazo y médula ósea) que la catabolizan. Los aminoácidos son liberados por digestión proteolítica, el grupo hem es catabolizado por un sistema oxidante microsómico, y el anillo de porfirina se convierte en pigmentos biliares que son excretados casi en su totalidad por el hígado. El hierro es incorporado a la ferritina (proteína de depósito que se encuentra principalmente en el hígado y en la médula ósea), y desde allí puede ser transportado a la médula por la transferrina según las necesidades del organismo

### Concepto de anemia.

Se define la anemia por la disminución de la masa eritrocitaria. En la práctica clínica hablamos de anemia cuando se produce una disminución del volumen de hematíes medido en el hemograma mediante el número de hematíes, el hematocrito, y mejor aún, la concentración de hemoglobina. En el enfermo anémico se produce un aumento del 2-3 DPG eritrocitario. Esta situación, al igual que la acidosis sanguínea o el aumento de temperatura, disminuye la afinidad de la hemoglobina por el O<sub>2</sub> (desplazamiento de la curva de saturación a la derecha).

## Aplasia de médula ósea

La aplasia es una enfermedad de la médula ósea que se caracteriza ausencia de tumor, fibrosis u otros procesos como granulomas en la médula ósea, y se acompaña de disminución de células sanguíneas en la sangre periférica (una, dos o las tres series).

Desde el punto de vista práctico, hay que sospechar aplasia de médula ósea ante un enfermo con pancitopenia y disminución del número de reticulocitos en sangre periférica. La presencia de esplenomegalia casi siempre descarta el diagnóstico de aplasia, y debería orientarnos hacia otras patologías como la hepatopatía grave, tricoleucemia, mielofibrosis con metaplasia mieloide, policitemia vera en fase gastada, enfermedad de kala-azar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Banti.

Se clasifica en:

### 1. APLASIAS CONGÉNITAS.

Anemia de Fanconi. Suele ser una enfermedad que se manifiesta en la infancia entre los 5 y 10 años de edad. Se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas en los linfocitos de sangre periférica o las células de médula ósea. Se trata de un trastorno hereditario con carácter autosómico recesivo. Además de la anemia, los niños con aplasia de Fanconi presentan malformaciones varias, fundamentalmente cutáneas (manchas café con leche) y óseas (hipoplasia del pulgar y malformación del radio). Malformaciones menos frecuentes serían las renales, oculares, microcefalia, sordera o retraso mental.

Disqueratosis Congénita. Es una enfermedad mucho más infrecuente que la anemia de Fanconi y que tiene una transmisión ligada al cromosoma X. También presenta alteraciones cutáneas asociadas.

Aplasia Selectiva Congénitas. Se denomina aplasia selectiva a la lesión de la médula ósea que afecta a una sola serie hematopoyética.

La aplasia selectiva o aplasia pura de células rojas, denominada también eritroblastopenia, es el síndrome de Diamond-Blackfan.

Las eritroblastopenias se caracterizan por la casi ausencia de reticulocitos en la sangre periférica. Las agranulocitosis congénitas o aplasia puras de serie blanca serían el síndrome de Schwachman, que se acompaña de insuficiencia exocrina del páncreas, y el síndrome de Kostmann. La aplasia pura de los megacariocitos recibe el nombre de trombocitopenia amegacariocítica.

### 2. APLASIAS ADQUIRIDAS.

La mayoría de las aplasia adquiridas (hasta el 50% de los casos) son de causa desconocida o idiopáticas. Otras causas serían

- Fármacos: cloranfenicol, sulfamidas, sales de oro, tiacidas, antidiabéticos orales, hidantoínas, pirazonas, quinidina, antitiroideos, quimioterápicos.
- Tóxicos: benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, DDT, insecticidas, pegamentos.
- Radiación.
- Virus: aplasia durante la infección vírica o después se han objetivado en las infecciones por virus de hepatitis, herpes virus, togavirus, rubéola, VIH y parvovirus B-19 (que ocasiona crisis aplásicas en enfermos con procesos hemolíticos).

El diagnóstico se confirma observando hipocelularidad en la médula ósea.

Existen tres hipótesis para explicar la lesión medular en la aplasia:

- 1) Defecto intrínseco de las células germinales de la médula ósea.
- 2) Defecto del denominado microambiente de la médula ósea (tejido vascular y conectivo de soporte).
- 3) Anomalías en la regulación inmunológica (humoral y/o celular) de la hemopoyesis.

## Anemia mielotipsica

Se denomina mieloptisis a la ocupación de la médula ósea por cualquier proceso patológico que distorsiona la arquitectura normal de dicha médula. Este trastorno produce la salida hacia la sangre periférica de células inmaduras (normoblastos y reticulocitos entre las células rojas, cayados, mielocitos y metamielocitos entre las

células blancas y plaquetas gigantes). La presencia de estas células inmaduras en la sangre periférica se conoce con el nombre de reacción leucoeritroblástica. La mieloptisis no es la única causa de reacción leucoeritroblástica, ya que puede verse también en procesos como la hemorragia aguda, hipoxemia brusca, hemólisis crónica severa. Lo que sí es característico de la mieloptisis es la asociación de reacción leucoeritroblástica y dacriocitos o células en lágrima. También pueden verse poiquilocitos y células rojas con ocasional punteado basófilo.

### Anemia ferropénica

La ferropenia es la causa más frecuente de anemia. No todos los enfermos con ferropenia llegan a desarrollar anemia, considerándose que hasta el 20% de las mujeres y el 50% de las embarazadas la pueden presentar.

Las causas:

- 1) Disminución de aporte de hierro: dieta inadecuada.
- 2) Disminución de absorción: aclorhidria, cirugía gástrica, enfermedad celíaca.
- 3) Incremento de pérdidas de hierro: gastrointestinal con sangrado crónico (es la causa más frecuente en el varón). Menstruación y pérdidas ginecológicas (es la causa habitual en las mujeres).

### Anemia crónica

Dicha anemia es la segunda causa en orden de frecuencia de anemia, tras la ferropenia.

Generalmente es una anemia normocítica y normocrómica, pero en ocasiones puede ser microcítica e hipocroma, estableciéndose entonces la necesidad del diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica.

Uno de los mecanismos por el que se produce anemia en las enfermedades crónicas, consiste en una disminución de la utilización del hierro de los macrófagos de depósito, el cual no pasa al plasma ni a los precursores de la serie roja, ocasionándose como consecuencia una disminución del hierro plasmático (hiposideremia) y una falta de utilización del hierro por los precursores eritroides.

Otros mecanismos complementarios a la anemia en dichas enfermedades sería una disminución de la vida media del hematíe y una inadecuada respuesta de la médula ósea, como consecuencia de una disminución de la eritropoyesis por la acción de sustancias producidas en situaciones de enfermedades crónicas, tales como el interferón y el factor de necrosis tumoral.

### Anemia megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas, causadas por deficiencia de folato o vitamina B12, tienen en común una alteración en la síntesis del

ADN, ya que tanto el folato como la vitamina B12, participan en una reacción necesaria para la síntesis de dicho ADN, que consiste en la formación de timidilato a partir de uridilato.

A causa de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce un retardo en la división celular, y esta alteración provoca los cambios morfológicos característicos de las anemias megaloblásticas, consistentes en un gran tamaño de los precursores de las células sanguíneas en la médula ósea y en la sangre periférica. Como el trastorno afecta también a otras series hematológicas, es frecuente la pancitopenia.

En la médula ósea de las anemias megaloblásticas, además de un crecimiento en el tamaño de los precursores hematopoyéticos, se produce un aumento de la población hematopoyética, a consecuencia del retardo en la división celular. También puede ocasionarse la destrucción intramedular de las células hematopoyéticas (situación de eritropoyesis ineficaz). La sangre periférica se caracteriza por hematíes de gran tamaño (macrovalocitos, con un aumento de VCM y también del HCM), neutrófilos hipersegmentados y reticulocitos no aumentado.

## Anemia por deficiencia de vitamina B12

### METABOLISMO.

La vitamina B12, también denominada cobalamina por presentar cobalto en su molécula, aparece en alimentos de origen animal.

Los almacenes de vitamina B12 se sitúan fundamentalmente en el hígado, y su nivel es tan elevado que la deficiencia tarda años en producirse.

Mediante la acción de los jugos gástricos, se produce una liberación de la cobalamina de las proteínas del alimento. A continuación, la vitamina B12 se une al factor intrínseco (elaborado por las células parietales gástricas), que va a transportar a la vitamina

B12 a lo largo del todo el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde, a partir de receptores específicos, se produce la absorción de la vitamina B12 hacia el plasma. En la sangre la vitamina B12 está unida a la transcobalamina. La transcobalamina II es la principal proteína de transporte de la vitamina absorbida “de novo”, pero presenta una corta vida media. Dicha transcobalamina es sintetizada en el hígado. La transcobalamina I (sintetizada en los neutrófilos) transporta la mayor parte de la vitamina B12 circulante como consecuencia de su mayor vida media.

Causas:

1) Disminución de la ingesta: dietas vegetarianas estrictas.

2) Disminución de la absorción.

- Deficiencia de factor intrínseco: gastrectomía, anemia perniciosa o enfermedad de Biermer (de la que se hablará posteriormente).

- Alteración intestinal, sobre todo del íleon terminal.

- Infestación por bacterias o parásitos (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, *Diphyllobothrium latum*).

- Deficiencia de receptores ileales para factor intrínseco (síndrome de Imerslund).

- Alteraciones pancreáticas.

- Fármacos (anticonceptivos, alcohol, colestiramina).

3) Alteración en la utilización: inactivación de la vitamina B12 de almacén mediante el óxido nitroso de la anestesia.

### *Anemia perniciosa*

La anemia perniciosa suele ser una enfermedad que aparece en edades avanzadas, en razas nórdicas y que presenta agrupación familiar. El trastorno consiste en una gastritis crónica atrófica que ocasiona destrucción de las células parietales gástricas, lo que produce disminución del factor intrínseco, y como consecuencia, carencia de absorción de vitamina B12. Se trata de un proceso autoinmune, objetivándose en el suero del enfermo anticuerpos contra células parietales y contra el factor intrínseco (más específicos). Por ello se asocia a otros trastornos autoinmunes, sobre todo tiroideos. La anemia perniciosa es un proceso premaligno, por lo cual es necesario el seguimiento del enfermo para diagnóstico precoz de cáncer gástrico.

Debe tenerse en cuenta que por la destrucción de las células parietales, se ocasiona aclorhidria, que puede a su vez ocasionar una disminución de la absorción del hierro de los alimentos.

## Anemia por déficit de ácido fólico

Es la causa más frecuente de anemia megaloblástica.

### METABOLISMO DEL FOLATO.

El ácido fólico, también denominado pteroil monoglutámico, es una forma inactiva que precisa activarse por la acción de las folato reductasas del organismo, para transformarse en la forma activa, también denominada ácido tetrahidrofólico o ácido folínico.

El ácido fólico aparece no solamente en productos cárnicos, sino también en verduras, legumbres, levaduras y frutos secos.

Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y se deposita en el hígado (las reservas de folato hepáticas son útiles solamente para tres o cuatro meses, a diferencia de las de vitamina B12 que pueden tardar hasta tres a seis años en agotarse).

#### ETIOLOGÍA

- 1) Disminución de aporte: desnutrición, etilismo
- 2) Disminución de absorción: enteropatías y fármacos (anticonvulsivantes y anticonceptivos).
- 3) Aumento de consumo: embarazo, infancia, hemopoyesis hiperactiva, hipertiroidismo.
- 4) Activación bloqueada de folatos: antagonistas inhibidores de la folato reductasa: metotrexate, trimetoprim, hidantoínas, barbitúricos, triamterene.
- 5) Incremento de pérdidas: la enteropatía pierde proteínas, hemodiálisis, hepatopatía crónica.

#### Anemia hemolítica

Se denomina hemólisis a la destrucción de hematíes. Si la destrucción de hematíes es superior a la velocidad de regeneración medular, sobreviene la anemia.

Según que la causa de la anemia hemolítica corresponda a un defecto propio del hematíe o a una acción externa al mismo, se clasifican las anemias en anemias hemolíticas de causa intracorpúscular o extracorpúscular.

Las hemólisis hereditarias son intracorpúsculares y las adquiridas extracorpúsculares, excepto la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Asimismo se pueden clasificar las anemias hemolíticas en virtud del lugar donde ocurre fundamentalmente la hemólisis, denominándose entonces hemólisis intravascular aquella donde la destrucción de hematíes ocurre fundamentalmente en el aparato circulatorio y hemólisis extravascular a la que tiene lugar predominantemente en el bazo. Como consecuencia de la destrucción de hematíes se produce un incremento de LDH sérica y de bilirrubina indirecta en el suero. En el caso de las hemólisis intravasculares, la liberación de hemoglobina desde el interior del hematíe produce una disminución de una proteína sérica denominada haptoglobina, que es la proteína a la que se une la hemoglobina liberada, produciéndose una disminución de la haptoglobina libre.

El pigmento hem de la hemoglobina puede también unirse a otra proteína transportadora denominada hemopexina. Si la hemólisis intravascular es severa se produce un agotamiento de la haptoglobina libre, con lo cual queda hemoglobina suelta en el plasma, que al llegar al glomérulo renal puede filtrarse en el mismo y aparecer en la orina. Por dicho motivo, la presencia de hemoglobinuria traduce siempre una hemólisis de predominio intravascular y además de características severas. Lo que no se encuentra en la orina es bilirrubina indirecta ya que esta no puede filtrarse en el riñón.

Se reconocen tres tipos.

- 1) Defectos de membrana del hematíe.
- 2) Enzimopatías o trastornos del metabolismo del hematíe.
- 3) Trastorno de la hemoglobina.

#### 1. DEFECTOS DE MEMBRANA DEL HEMATÍE.

La membrana del hematíe presenta una capa de lípidos externa, que tiene como finalidad el aislamiento del hematíe e impedir la permeabilidad excesiva al agua. Por dentro de la capa lipídica se encuentra un citoesqueleto de proteínas, que tiene como finalidad mantener los lípidos en la membrana del hematíe y facilitar la adaptación de la morfología del hematíe en las diferentes zonas de la microcirculación. Entre las proteínas de membrana del hematíe, la más importante recibe el nombre de espectrina.

#### **Esferocitosis Hereditaria o Enfermedad de Minkowski-Chauffard.**

Es la anemia hemolítica congénita más frecuente

Se trata de un trastorno en la proteína de membrana llamada espectrina, que ocasiona una falta de fijación adecuada de lípidos a la membrana del hematíe. Como consecuencia de la pérdida de lípidos de membrana, se produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al sodio y al agua, lo que ocasiona una hinchazón del hematíe que da lugar a una forma esférica por la que se reconoce la enfermedad. Estos esferocitos son células que carecen de capacidad de adaptación a la microcirculación, con lo cual al llegar a los sinusoides esplénicos, no pueden atravesarlos, quedando atrapados en dicha microcirculación y sufriendo una destrucción.

**Eliptocitosis Hereditaria.** Se trata de un trastorno autosómico dominante, más frecuente como rasgo que la esferocitosis hereditaria en algunas zonas del mundo, pero que habitualmente no produce manifestaciones clínicas. Consiste en un defecto de la espectrina, que ocasiona una forma elíptica anormal del hematíe, pero no se acompaña de fragilidad osmótica.

**Xerocitosis.** Consiste en una forma de hemólisis en donde existe una deshidratación del hematíe como consecuencia de la pérdida de potasio y agua. La hemólisis suele ocurrir como consecuencia de traumatismos repetidos (como por ejemplo, la natación).

**Estomatocitosis o Hidrocitosis.** Es un trastorno parecido a la esferocitosis hereditaria, pero mucho más raro, en el que existe también un trastorno en la espectrina y en la permeabilidad en la membrana, con lo que los hematíes se destruyen también en el bazo.

## ENZIMOPATÍAS O TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HEMATÍE.

El hematíe obtiene su energía mediante la glucólisis, no por el ciclo de Krebs, ya que carece de mitocondrias. Además, por este ciclo, se genera NADH, que evita la oxidación del hierro ferroso de la hemoglobina (el hierro férrico de la hemoglobina o metahemoglobina impide el transporte adecuado de oxígeno). Además, se produce 2-3

DPG, que es una sustancia que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo cual el hematíe cede adecuadamente el oxígeno a los tejidos. Mediante el ciclo denominado de las hexosasmonofosfato, se consigue un mínimo de energía para el metabolismo del hematíe, pero su utilidad fundamental es la generación de NADPH, cuya finalidad es reducir el glutatión, el cual a su vez evita la oxidación de los grupos sulfhidrilos de la hemoglobina (la oxidación de los grupos sulfhidrilo produce también metahemoglobina, que precipita en el interior del hematíe ocasionando los denominados cuerpos de Heinz, lo cual ocasiona hemólisis intra y extravascular por lesión de la membrana del hematíe).

### TRASTORNOS DE LA VÍA HEXOSA-MONOFOSFATO.

Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa. Es la causa más frecuente de anemia hemolítica enzimopática, y se transmite mediante herencia ligada al cromosoma X.

Al igual que la esferocitosis hereditaria, su clínica es muy variable, desde casos asintomáticos o con hemólisis compensada hasta procesos hemolíticos neonatales severos. En situaciones especiales, se puede producir un incremento de la hemólisis (crisis hemolítica), que generalmente son secundarias a infecciones.

### TRASTORNOS DE LA VÍA GLUCOLÍTICA.

Deficiencia de Piruvato-Quinasa. Constituye la causa más frecuente de trastornos enzimáticos de la vía glucolítica (90% de los casos de hemólisis de dicho grupo). Su frecuencia es aproximadamente la décima parte de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, y es un trastorno que se transmite de forma autosómica recesiva. No tiene peculiaridades específicas.

## DEFECTOS DE LA HEMOGLOBINA.

La hemoglobina normal está constituida por cuatro cadenas globina y cuatro núcleos de hem. En el hematíe adulto el 97% de la hemoglobina está constituida por la denominada hemoglobina A1 formada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta (alfa 2 beta 2), un 2% está formada por la hemoglobina A2 (alfa 2 delta 2) y un 1% de hemoglobina F (alfa 2 gamma 2). Los genes de la cadena alfa se encuentran en el cromosoma 16 y del resto en el cromosoma 11.

### DEFECTOS DE LA SÍNTESIS DE GLOBINA. TALASEMIAS.

La disminución de síntesis de cadenas beta (beta talasemias) es más frecuente en el área mediterránea (y por tanto en nuestro medio),

Oriente próximo y África, mientras que la disminución de síntesis de cadenas alfa (alfa talasemias) es más frecuente en Asia.

En las talasemias, el defecto hemolítico es provocado por el exceso de cadena de globina que se sintetiza normalmente, que al no poder unirse a la cadena de globina que se sintetiza defectuosamente, precipita en el interior del hematíe, ocasionando lesión del mismo y una hemólisis, además de eritropoyesis ineficaz.

**Betatalasemias.** Según la gravedad clínica y la forma genética, se reconocen dos tipos de betatalasemias.

a) Talasemia Major (Anemia de Cooley) o Talasemia Homocigota.

La gran disminución de síntesis de cadena beta ocasiona un descenso importante de síntesis de hemoglobina A1, con un consiguiente aumento de la formación de hemoglobina A2 y hemoglobina F.

b) Talasemia Minor o Rasgo Talasémico (Heterocigotos Simples).

Estas personas no presentan prácticamente anemia ni sintomatología, y corresponden a la variante clínica más frecuente. Debe sospecharse un rasgo talasémico en un enfermo que presenta microcitosis importante con un número normal o ligeramente incrementado de hematíes (los índices corpusculares, sobre todo el VCM, son el mejor método de screening en estas personas).

**Alfa Talasemias.** Son formas clínicas mucho más raras en nuestro medio.

Su gravedad clínica también es variable, al igual que las betatalasemias, variando desde formas congénitas graves hasta rasgos asintomáticos.

La disminución de síntesis de cadena alfa produce una formación de tetrámeros de cadena gamma (hemoglobina Bart) y tetrámeros de cadena beta (hemoglobina H).

**DEFECTOS ESTRUCTURALES DE LA HEMOGLOBINA. HEMOGLOBINOPATÍAS.**

Son trastornos genéticos en los que por mutación se ocasiona una formación de cadenas anormales de globina, que tiene una función defectuosa de transporte de oxígeno y habitualmente precipitan en el interior del hematíe, ocasionando su destrucción.

Hemoglobinopatía S, Anemia de Células Falciformes o Drepanocitosis.

Consiste en una sustitución en la cadena beta de ácido glutámico en la posición 6 por una molécula de valina.

La *gravedad clínica* es variable, desde formas asintomáticas (rasgo falciforme) hasta formas homocigotas severas. Cuando la hemoglobina

S pierde oxígeno, o bien el hematíe se deseca, se ocasiona una polimerización de la hemoglobina y una precipitación en el interior del hematíe, adoptando él mismo una morfología de hoz (célula falciforme). Estos hematíes colapsan la microcirculación sanguínea ocasionando las denominadas crisis vasooclusivas, que producen isquemia de órganos múltiples, y en situaciones prolongadas, infartos. Además, la alteración de la deformabilidad del hematíe ocasiona la destrucción del mismo, y por tanto su hemólisis intravascular.

**ANEMIAS INMUNOHEMOLÍTICAS.**

Se denomina inmunohemólisis a la hemólisis mediada por inmunoglobulinas y/o complemento. Las inmunoglobulinas pueden ir dirigidas contra antígenos extraños, como ocurre en las reacciones postransfusionales o la enfermedad hemolítica del recién nacido, o bien ser autoanticuerpos que reaccionan con antígenos eritrocitarios propios, como consecuencia de la acción directa de agentes externos que modifican los antígenos del hematíe, por reacciones cruzadas con similitud antigénica con agentes externos o bien por disfunción inmunológica.

La *patogenia* de la inmunohemólisis: si se produce activación del complemento (habitualmente por IgM y a veces por IgG), se produce una destrucción inmediata de la membrana del hematíe, ya que las últimas fracciones del complemento (C5-C9) tienen acción lítica de membrana. Como la mayor parte de los hematíes se encuentran en la circulación sanguínea, la hemólisis mediada por complemento suele ser predominantemente intravascular. La hemólisis que no es mediada por complemento, sino sólo por inmunoglobulinas (habitualmente IgG), tiene su lugar fundamentalmente en el bazo ya que los macrófagos esplénicos presentan receptores en su membrana para la fracción constante de la inmunoglobulina G. La captación del hematíe por el macrófago da lugar a su destrucción completa o bien parcial, produciendo una disminución de la membrana del hematíe por la fagocitosis, lo que ocasiona la aparición de esferocitos en sangre periférica (hay que recordar que los esferocitos no son patognomónicos de la esferocitosis hereditaria).

### Policitemia vera.

Aunque tradicionalmente se ha considerado autónoma de la secreción de eritropoyetina, realmente se trata de un exceso de sensibilidad de los precursores de la médula ósea a mínimas cantidades de eritropoyetina. En cualquier caso, la diferencia fundamental con el resto de situaciones en las que se incrementan los glóbulos rojos

(poliglobulia secundaria) es que en estas últimas entidades existe un exceso sanguíneo de eritropoyetina.

La policitemia vera es un proceso bifásico en el que en la primera fase existe una mieloproliferación, a expensas fundamentalmente de serie roja, y en la segunda fase existe una formación de tejido fibroso en la médula (esta fase final recuerda a la mielofibrosis con metaplasia mieloide).

Se trata de un trastorno que aparece habitualmente en varones de edad media y de causa desconocida.

### Leucemia mieloide crónica.

Se trata de un síndrome mieloproliferativo crónico, en el que predomina la proliferación de la serie mieloide.

Como otros síndromes mieloproliferativos, aparece en personas de edad media y sin causa aparente conocida.

#### PATOGENIA.

La leucemia mieloide crónica está claramente relacionada con un marcador citogenético, el cromosoma Philadelphia que aparece hasta en el 95% de los casos. Dicho cromosoma Philadelphia consiste en una translocación del material genético entre los cromosomas 9 y 22. Dicha translocación cromosómica da lugar a la unión del oncogén abl del cromosoma 9 con el oncogén bcr del cromosoma 22, originando un híbrido anormal bcr/abl, que es el causante de la enfermedad.

Este cromosoma Philadelphia aparece no solamente en las células precursoras de la serie blanca, sino también en precursores

eritroides y megacariocitos y hasta en el 20% de los casos en linfocitos, fundamentalmente de la serie B.

Durante la fase acelerada o blástica (que se tratará posteriormente) se conserva el cromosoma Philadelphia, pero aparecen otros trastornos cromosómicos con frecuencia.

#### LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA.

Es una neoplasia monoclonal de linfocitos, habitualmente B, inmunológicamente defectuosos. Se le considera una forma de linfoma no hodgkiniano de baja agresividad, con participación medular y de sangre periférica (de ahí el término leucemia).

Su etiología es desconocida y constituye el 25% de las leucemias, siendo la forma más frecuente de leucemia crónica en los países occidentales y la forma más frecuente de leucemia en ancianos.

Habitualmente se manifiesta en personas de edades entre 50 y 70 años y se presenta como una leucocitosis con linfocitosis absoluta de pequeño tamaño y morfología normal.

En más del 95% de los casos, los linfocitos de la leucemia linfática crónica son de origen B, si bien presentan una menor concentración de inmunoglobulinas de superficie de lo normal, tienen escasa respuesta a mitógenos y casi nunca secretan inmunoglobulina a la sangre. Por dichas razones, a pesar de que el enfermo presenta una gran cantidad de linfocitos B, clínicamente se caracteriza por inmunodeficiencia humoral.

Una característica citológica de las células de la leucemia linfática crónica es la presencia de las denominadas manchas de Gumprecht y la presencia de marcadores CD5, CD20 y CD19 positivos.

#### Tricoleucemia, leucemia de células peludas o reticuloendoteliosis leucémica.

Es una forma especial de leucemia, habitualmente B, que presenta muchas características especiales.

Desde el punto de vista morfológico, las células presentan unas proyecciones citoplásmicas en forma de pelos, que da nombre a la entidad (célula peluda o tricoleucocito).

Desde el punto de vista citoquímico e inmunológico las células presentan como característica la tinción para fosfatasa ácida resistente al tartrato y marcador CD 25.

Desde el punto de vista clínico, se trata de personas de edad media que cursan con pancitopenia (a diferencia de la mayoría de las leucemias que cursan con incremento de células sanguíneas), y esplenomegalia progresiva hasta hacerse masiva con escasas adenopatías.

## LEUCEMIAS AGUDAS.

Son enfermedades malignas clonales de la médula ósea, caracterizadas por predominio de blastos, que sustituyen progresivamente el tejido hematopoyético normal, ocasionando un descenso progresivo de las células normales de las tres series hematopoyéticas

Esta panmielopatía se caracteriza por una mutación de la célula germinal pluripotencial, que se expresa como incapacidad de las células precursoras para madurar, con la consiguiente persistencia de estadios en forma de blastos.

Etiología

- 1) Radiación ionizante.
- 2) Retrovirus: HTLV-I, causante de la leucemia T del adulto (endémica en Japón y Caribe).
- 3) Factores genéticos: gemelos univitelinos (20% de posibilidad en otro gemelo).  
Inestabilidad cromosómica: anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia.  
Síndrome de Down: incrementa el riesgo de leucemias agudas 10 a 20 veces respecto a la población normal.
- 4) Factores químicos: benceno, cloranfenicol, alquilantes.

### **Clasificación de las leucemias agudas.**

Desde el punto de vista morfológico, existe una subdivisión entre leucemias agudas mieloblásticas o no linfoides y leucemias agudas linfoblásticas

#### CLASIFICACIÓN DE LA FAB. LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS.

- M0: Leucemia aguda mieloblástica con mínima diferenciación.
- M1: Leucemia aguda mieloblástica sin maduración.
- M2: Leucemia aguda mieloblástica con maduración mieloblástica.
- M3: Leucemia aguda promielocítica.
- M4: Leucemia aguda mielomonocítica.
- M5: Leucemia aguda monocítica.
- M6: Eritroleucemia.
- M7: Leucemia aguda megacarioblástica.

Dentro de las leucemias agudas no linfoides o mieloblásticas, existe una característica citológica, que son los cuerpos o bastones de Auer, que son especialmente frecuentes en las variantes M2 y M3.

#### LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS.

- L1: Leucemia aguda de blastos pequeños.
- L2: Leucemia aguda de blastos grandes.
- L3: Leucemia aguda tipo Burkitt, con citoplasma vacuolado.

Dentro de las leucemias agudas mieloblásticas, las más frecuentes son la M1, M2, M4 y la M5 con frecuencias similares y dentro de las linfoblásticas la L1 en niños y la L2 en adultos, y la menos frecuente la L3.

Existen características citoquímicas dentro de algunas leucemias.

Por ejemplo, la tinción de mieloperoxidasa es propia de las variantes M2 y M3, la esterasa inespecífica de las variantes M4 y M5, y la tinción de PAS es propia de las leucemias agudas linfoblásticas, y también se ve en la variante M6.

### Linfoma de hodking

La enfermedad de Hodgkin se define por la presencia de células de Sternberg en biopsia, si bien hay que tener en cuenta que esta célula no es patognomónica de la enfermedad, pudiendo verse también en linfoma T y en la mononucleosis infecciosa.

El origen de la célula de Sternberg es discutido, se considera que es un linfocito activado habitualmente B. Presentan como marcadores característicos el denominado CD 15 y el CD 30 o Ki-1.

Como variantes de las células de Sternberg encontramos la célula de Hodgkin, que es la variante mononuclear de la anterior, y la célula lacunar, que es la variante en la enfermedad de tipo esclerosis nodular.

## Linfoma no hodking

Son neoplasias de linfocitos B habitualmente, ocasionalmente de linfocitos T, excepto en la infancia, donde los linfomas T son más frecuentes.

Constituyen del 2 al 3% de todas las neoplasias, siendo 4 veces más frecuentes que la enfermedad de Hodgkin. Predominan en varones de edad media. El subtipo histológico más frecuente es el difuso de células B grandes, seguido del folicular.

## Causas

- 1) Disfunción inmunológica previa: inmunodeficiencia combinada severa, ataxia-telangiectasia, Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, trasplantes, SIDA.
- 2) Radioterapia o quimioterapia previas.
- 3) Virus: virus de Epstein-Barr, en relación con el linfoma de Burkitt, linfomas en inmunodeficiencia y enfermedad de Hodgkin. HTLV1, en relación con la leucemia-linfoma de célula T del adulto. Virus C de la hepatitis en el linfoma esplénico de células vellosas.
- 4) *Helicobacter pylori* en linfoma gástrico asociado a mucosas.

## Trastornos de la hemostasia

### **Fisiología de la hemostasia.**

Hemostasia primaria. Se trata de la respuesta inicial a la ruptura vascular, como consecuencia de la acción del propio vaso sanguíneo y de las plaquetas, y comprende los siguientes fenómenos:

- 1) Contracción vascular. Depende fundamentalmente de un reflejo nervioso iniciado por el dolor y el traumatismo (contracción miógena de la pared vascular por lesión directa).
- 2) Adhesión plaquetaria. Al colágeno subendotelial expuesto tras el traumatismo, a través de la glucoproteína de membrana plaquetaria Ib, y mediado por el factor von Willebrand (factor vW) sintetizado en el endotelio.
  - Reordenamiento de fosfolipoproteínas de membrana, con capacidad de ligar el factor X y activar la coagulación sanguínea.
  - Secreción de gránulos plaquetarios (ADP, PDGF, Serotonina, calcio, etc.), con capacidad de reclutar más plaquetas, aumentar la actividad plaquetaria y reclutar células inflamatorias y fibroblastos para el proceso de reparación.
- 3) Activación plaquetaria. A medida que las plaquetas se adhieren al endotelio se activan (también lo hacen por la trombina), ocurriendo una serie de hechos trascendentales:
  - Cambio de forma. Pasan de discos aplanados a esferas que emiten múltiples pseudópodos, y al mismo tiempo reorganizan el citoesqueleto celular.
  - Liberación y oxidación del ácido araquidónico a través de la enzima ciclooxigenasa, para formar finalmente tromboxano

A<sub>2</sub> (Tx<sub>A2</sub>), que a su vez induce vasoconstricción y agregación plaquetaria

- 4) Agregación plaquetaria. Cuando las plaquetas son expuestas a alguno de los agonistas que inician la activación (ADP, Tx<sub>A2</sub>,

Trombina, colágeno) comienzan a expresar glicoproteína IIb/IIIa en su superficie, que reconoce dos secuencias presentes en el fibrinógeno

y permite formar puentes entre plaquetas activadas.

Hemostasia secundaria o plasmática, coagulación propiamente dicha.

Su finalidad es la formación de un coágulo estable de fibrina.

Los factores de la coagulación se pueden subdividir en los siguientes grupos:

- 1) Factores dependientes de la vitamina K. Tienen síntesis hepática, actuando como coenzima la vitamina K, que es necesaria para la carboxilación del ácido glutámico, imprescindible para reaccionar con el calcio y con los fosfolípidos plaquetarios y tisulares.

Son factores dependientes de vitamina K la protrombina o factor II, VII, IX, X y las proteínas C y S.

- 2) Factores sensibles a la trombina. Fibrinógeno o factor I, y los factores V, VIII y XIII. Además activa la proteína C.
- 3) Factores del sistema de contacto (cuando la sangre contacta con una superficie eléctricamente negativa). Constituyen los primeros pasos de la coagulación y son los factores.

#### Vías de la coagulación

- 1) Vía intrínseca de la coagulación. Constituida por la activación secuencial de los factores XII, XI, IX, VIII, X y V.
- 2) Vía extrínseca de la coagulación. Activación secuencial de protrombina tisular o factor III, VII, X y V.

Tras la convergencia de ambas vías en los factores X y V se produce posteriormente la activación de la protrombina o factor II en trombina, que a su vez dará lugar a:

- Formación de fibrina a partir de fibrinógeno o factor I.
- Agregación plaquetaria y secreción de gránulos plaquetarios (es decir, la trombina produce una nueva reactivación de la hemostasia primaria).
- Activación de los factores V, VIII, XI y XIII.
- Activación de la proteína C.
- Activación del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI).

#### **Trombopenia o trombocitopenia.**

Se considera trombopenia la disminución del número de plaquetas por debajo de aproximadamente 100.000 plaquetas por milímetro cúbico. Disminuciones inferiores a 50.000 plaquetas por milímetro cúbico facilitan el sangrado postraumático, y por debajo de 20.000 plaquetas.

#### ETIOPATOGENIA DE LA TROMBOPENIA.

a. Hipoproducción de plaquetas (Trombopenias Central es). Disminución en el número de megacariocitos. Infiltración de la médula ósea, aplasia, enfermedad de Fanconi, síndrome TAR (trombopenia y ausencia de radio), trombopenia cíclica, rubéola congénita.

Trombopoyesis ineficaz. Enfermedad de Wiskott-Aldrich, anemias megaloblásticas, síndromes mielodisplásicos.

#### B. DISMINUCIÓN DE SUPERVIVENCIA PLAQUETARIA (TROMBOPENIAS PERIFÉRICAS).

Destrucción incrementada de plaquetas (La vida media plaquetaria normal es de alrededor de 10 días). Fármacos, púrpura trombopénica idiopática, púrpura postransfusional, púrpura inmunológica secundaria (sobre todo en el lupus eritematoso sistémico y los linfomas), infección por VIH.

Púrpura trombopénica inducida por drogas. Se produce una destrucción periférica de plaquetas, que ocasiona un incremento en la formación de las mismas mediante un aumento del número de megacariocitos.

Es la trombopenia habitual encontrada en los adultos.

Como fármacos causantes de trombopenia encontramos: heparina, etanol, quinidina, difenilhidantoína, sales de oro (estas dos últimas tienen una duración prolongada, a pesar de la suspensión del fármaco, ya que estos fármacos tardan tiempo en eliminarse del organismo).

La trombopenia puede ser producida por inhibición directa de la formación plaquetaria (etanol, tiacidas, estrógenos, quimioterapia) o por mecanismos autoinmunes. Las tiacidas son la causa más frecuente de trombopenia por fármacos.

El *tratamiento* consiste en la suspensión del medicamento y si la trombopenia es severa, la administración de esteroides.

Hiperconsumo plaquetario. Púrpura trombopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, hemangioma cavernoso, síndrome hemolítico urémico, infecciones agudas.

Secuestro Plaquetario. Hiperesplenismo.

#### PÚRPURA TROMBOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI).

Como su nombre indica, se trata de una trombopenia idiopática de origen inmunológico.

#### FORMAS CLÍNICAS.

1) PTI aguda. Suele ser una enfermedad infantil, que afecta a ambos sexos y suele aparecer tras procesos víricos de vía respiratoria alta (hasta en el 80% de los casos es el antecedente). La mayor parte de los casos tienen una recuperación espontánea y existe escasa recurrencia y mortalidad. Suele asociarse a eosinofilia y linfocitosis sanguínea. Habitualmente no precisan tratamiento.

2) PTI crónica o enfermedad de Werlhof. Es típica de adultos jóvenes, generalmente mujeres. Hasta el 90% de los casos no presentan recuperación espontánea y suelen existir recidivas de la enfermedad.

**PÚRPURA TROMBOPÉNICA TROMBÓTICA O SÍNDROME DE MOSCHCOWITZ (PTT).**

Se trata de una trombopenia de causa desconocida, que *clínicamente* cursa con una característica péntada.

a) Trombopenia con sangrado.

b) Anemia hemolítica microangiopática (presencia de esquistocitos en la sangre periférica).

c) Fiebre.

d) Afección neurológica transitoria y fluctuante.

e) Disfunción renal.

La enfermedad suele tener un comienzo brusco, y parecerse a la coagulación intravascular diseminada en etapas tardías. Es más frecuente en mujeres de edad media.

La *etiología* es desconocida aunque existen casos con antecedentes de infección respiratoria alta, relación con fármacos anovulatorios, antibióticos, embarazo (síndrome HELLP, consistente en hemólisis, alteración de enzimas hepáticas, trombopenia y preeclamsia), lupus eritematoso sistémico, ciclosporina y mitomicina.

La *patogenia* parece estar en relación con la existencia de anticuerpos contra la metaloproteasa que degrada el factor vW.

### **Trombocitopatías.**

Debe sospecharse una alteración de la función plaquetaria cuando el tiempo de hemorragia se encuentra prolongado y el número de plaquetas es normal. Las trombocitopatías congénitas son trastornos infrecuentes, y dentro de los trastornos adquiridos de la función plaquetaria hay que recordar a la uremia.

1) Enfermedad de Bernard-Soulier. También se denomina enfermedad de las plaquetas gigantes, y es un trastorno autosómico recesivo.

Consiste en una alteración de las plaquetas para adherirse al endotelio vascular, por ausencia de la glucoproteína Ib, que es el receptor de la membrana de la plaqueta para el factor vw.

Como prueba de laboratorio, existe una ausencia de adhesión plaquetaria con ristocetina, que a diferencia de la enfermedad de von Willebrand, no se corrige tras administrar plasma normal (ya que el problema está en la plaqueta y no en el plasma).

2) Trombastenia o Enfermedad de Glanzmann. Es un trastorno también autosómico recesivo con morfología plaquetaria normal, a diferencia de la enfermedad anterior.

Se trata de un fracaso de la agregación de una plaqueta con otra, por ausencia del complejo de membrana GPIIb/GPIIIa, que es el receptor para el fibrinógeno.

Existe adhesión plaquetaria con ristocetina, pero no agregación con ADP, adrenalina o tromboxano.

3) Enfermedad de von Willebrand. Es la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente.

Se debe a anomalías cuantitativas y/o cualitativas del factor vw (sintetizado en el endotelio y los megacariocitos, es una glucoproteína que circula en plasma ligada al factor VIII coagulante).

En el laboratorio existe alteración de la adhesión plaquetaria con ristocetina, pero que corrige al administrar plasma normal.

### **Hemofilia A.**

Se trata de la diátesis hemorrágica hereditaria más frecuente dentro de las carencias de los factores de coagulación.

Es un trastorno ligado al cromosoma X, ya que el cromosoma X presenta los genes para la síntesis del factor VIII (la hemofilia B o enfermedad de Christmas también está ligada al cromosoma X, a diferencia de la deficiencia del resto de factores, que suelen ser trastornos autosómicos recesivos).