



**Mi Universidad**

**LIBRO**

*Fisiopatología I*

*Licenciatura en Nutrición*

*3° Cuatrimestre*

*Mayo- Agosto*

---

## Marco Estratégico de Referencia

---

### Antecedentes históricos

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor Manuel Albores Salazar con la idea de traer educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tardes.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en julio de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró en la docencia en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de cobranza en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los

jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

## **Misión**

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

## **Visión**

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra plataforma virtual tener una cobertura global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

## Valores

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

## Escudo



El escudo del Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

## Eslogan

“Mi Universidad”

## ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

---

## Fisiopatología I

---

### Objetivo de la materia:

Que el alumno conozca las alteraciones morfológicas y celulares que presenta el ser humano durante una enfermedad.

### Criterios de evaluación:

No	Concepto	Porcentaje
1	Trabajos Escritos	10%
2	Actividades web escolar	20%
3	Actividades Aulicas	20%
4	Examen	50%
<b>Total de Criterios de evaluación</b>		<b>100%</b>

## **Contenido.**

### **Unidad I CONCEPTOS GENERALES**

- 1.1 Lesión, muerte y adaptación celular
- 1.2 Formas inespecíficas de la respuesta orgánica
- 1.3 reparación tisular
- 1.4 Sistema inmune
- 1.5.- Fisiopatología de las enfermedades producidas por seres vivos.
- 1.6.- Fisiopatología de las enfermedades hereditarias.
- 1.7.- Fisiopatología del cáncer.

### **Unidad 2 FISIOPATOLOGÍA DE LAS FUNCIONES CORPORALES**

- 2.1 Fisiopatología del sistema somatosensorial.
- 2.2.- Fisiopatología de la motilidad.
- 2.3.- Fisiopatología del sistema nervioso central.
- 2.4.- Fisiopatología de las funciones superiores.
- 2.5.- Fisiopatología de la hematopoyesis.
- 2.6.- Fisiopatología de la hemostasia.
- 2.7.- Trastornos hemodinámicos.
- 2.8.- Fisiopatología vascular.

### **Unidad 3 FISIOPATOLOGÍA CORONARIA**

- 3.1. Trastornos del ritmo cardíaco.
- 3.2.- Alteraciones del corazón como bomba.
- 3.3.- Trastornos de la ventilación y del control de la respiración.
- 3.4.- Otros trastornos respiratorios. Insuficiencia respiratoria.
- 3.5.- Fisiopatología bucal, esofágica y gástrica.
- 3.6.- Fisiopatología intestinal.
- 3.7.- Fisiopatología hepática.
- 3.8.- Fisiopatología de las vías biliares y el páncreas.



## **Unidad 4 FISIOPATOLOGÍA DE LA NUTRICIÓN**

- 4.1.- Alteraciones del metabolismo.
- 4.2.- Fisiopatología renal.
- 4.3.- Insuficiencia renal.
- 4.4.- Trastornos en el metabolismo de agua y electrolitos.
- 4.5.- Alteraciones del hipotálamo, hipófisis, y adrenales.
- 4.6.- Alteraciones de la glándula tiroides.
- 4.7.- Fisiopatología del páncreas endocrino.
- 4.8.- Fisiopatología del aparato reproductor.
- 4.9.- Fisiopatología de la piel.

## INDICE

### Unidad 1

1.1 Lesión, muerte y adaptación celular .....	9-20
1.2 Formas inespecíficas de la respuesta orgánica .....	21-29
1.3 reparación tisular .....	30-32
1.4 Sistema inmune .....	32-37
1.5.- Fisiopatología de las enfermedades producidas por seres vivos.....	38-39
1.6.- Fisiopatología de las enfermedades hereditarias.....	39-41
1.7.- Fisiopatología del cáncer.....	42-46

### Unidad 2

2.1 Fisiopatología del sistema somatosensorial.....	47-57
2.2.- Fisiopatología de la motilidad.....	57-59
2.3.- Fisiopatología del sistema nervioso central.....	60-61
2.4.- Fisiopatología de las funciones superiores.....	61-64
2.5.- Fisiopatología de la hematopoyesis.....	65-69
2.6.- Fisiopatología de la hemostasia.....	70-75
2.7.- Trastornos hemodinámicos.....	76-77
2.8.- Fisiopatología vascular.....	77-79

### Unidad 3

3.1. Trastornos del ritmo cardíaco.....	80-83
3.2.- Alteraciones del corazón como bomba.....	83-86
3.3.- Trastornos de la ventilación y del control de la respiración.....	86-91
3.4.- Otros trastornos respiratorios. Insuficiencia respiratoria.....	92-94
3.5.- Fisiopatología bucal, esofágica y gástrica.....	95-114
3.6.- Fisiopatología intestinal.....	115-122
3.7.- Fisiopatología hepática.....	122-124
3.8.- Fisiopatología de las vías biliares y el páncreas.....	125-127

### Unidad 4

4.1.- Alteraciones del metabolismo.....	128-130
4.2.- Fisiopatología renal.....	131-135
4.3.- Insuficiencia renal.....	136-138
4.4.- Trastornos en el metabolismo de agua y electrolitos.....	138-142
4.5.- Alteraciones del hipotálamo, hipófisis, y adrenales.....	142-146
4.6.- Alteraciones de la glándula tiroides.....	146-147
4.7.- Fisiopatología del páncreas endocrino.....	148-150
4.8.- Fisiopatología del aparato reproductor.....	151-153
4.9.- Fisiopatología de la piel.....	154-155

## Unidad I

### Lesión, muerte y adaptación celular

**objetivo:** Citar el propósito general de los cambios en la estructura y función celular que ocurren como resultado de los procesos de adaptación normales. Describir los cambios celulares que ocurren con la atrofia, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia y displasia, y mencionar las condiciones generales bajo las que ocurren los cambios. Comparar la patogénesis y los efectos de las calcificaciones distróficas, las metastásicas, la formación de radicales libres y el estrés oxidativo con la lesión y muerte celular.

La lesión celular es causada por varios agentes, que incluyen agentes físicos, químicos, agentes biológicos y factores nutricionales. Entre los agentes físicos que generan lesión celular se encuentran las fuerzas mecánicas que produce traumatismo tisular, temperaturas extremas, electricidad, radiación y trastornos nutricionales. Los agentes químicos causan lesión celular a través de varios mecanismos, bloqueo de vías enzimáticas, coagulación de tejidos o trastorno del equilibrio osmótico o iónico de la célula. Los agentes biológicos difieren de otros agentes nocivos en que son capaces de replicarse y continuar produciendo lesión. Entre los factores nutricionales que contribuyen a la lesión celular están los excesos y las insuficiencias de nutrientes, vitaminas y minerales.

Los agentes nocivos ejercen sus efectos en gran medida a través de la generación de radicales libres, producción de hipoxia celular o trastorno de la regulación de las concentraciones de calcio intracelular. Especies de oxígeno parcialmente reducido denominados radicales libres son mediadores importantes de la lesión celular en muchos padecimientos. Son una causa importante de lesión celular en la hipoxia y después de la exposición a radiación y ciertos agentes químicos. La falta de oxígeno subyace la patogénesis de la lesión celular en la hipoxia y la isquemia. La hipoxia es el resultado de oxígeno inadecuado en el aire, enfermedad cardiorrespiratoria, anemia o incapacidad de las células de

utilizar el oxígeno. El aumento del calcio intracelular activa varias enzimas con efectos potencialmente dañinos.

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. Que una agresión específica cause lesión celular irreversible o reversible depende de la intensidad de la agresión y de variables como el riego sanguíneo, estado nutricional y capacidad de regeneración. La lesión y muerte celular son procesos constantes, y en el estado de salud están equilibradas con la renovación 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.

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.

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. La corriente alterna (CA) suele ser más peligrosa que la corriente directa (CD) porque causa contracciones musculares violentas, evita que la persona se libere de la fuente eléctrica, y en ocasiones, provoca fracturas y dislocaciones.

En las lesiones eléctricas, el cuerpo actúa como conductor de la corriente eléctrica. La corriente entra al cuerpo desde la fuente de electricidad, como un alambre expuesto, y pasa a través del cuerpo para salir por otro conductor, como la humedad del suelo o un trozo de metal que la persona esté sosteniendo. El trayecto de la corriente es crucial porque la energía eléctrica trastorna los impulsos en los tejidos excitables. El flujo de corriente a través del cerebro interrumpe los impulsos desde los centros respiratorios en el tallo cerebral y el flujo de corriente a través del tórax causa una arritmia cardíaca mortal.

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 ( $\text{CCl}_4$ ), por ejemplo, causa poco daño hasta que las enzimas hepáticas lo metaboliza y se forma un radical libre altamente reactivo ( $\text{CCl}_3 \cdot$ ). El tetracloruro de carbono es extremadamente tóxico para las células hepáticas.

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.

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 microscópicos 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 disseminado.

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.

## **MUERTE CELULAR**

La muerte de las células en los tejidos humanos y en otros organismos multicelulares es un hecho normal y no produce alteración de las funciones. Por el contrario, el número de células en los diferentes tejidos está determinado por un balance homeostático entre la proliferación de células nuevas y la muerte de células agotadas o seniles, existiendo una tasa o ritmo de relación proliferación/muerte que varía de un tejido a otro. Existen dos tipos de modos de muerte celular. Una es la que se produce como consecuencia de una lesión celular masiva conocida como necrosis, mientras que muchas células del organismo mueren a través

de un mecanismo más refinado, no inflamatorio, dependiente de la energía celular, llamado apoptosis. La apoptosis es un proceso genéticamente programado que puede volverse dañino si no está controlado y no responde a los mecanismos homeostáticos.

Esto ocurre cuando los mecanismos apoptóticos se presentan en cantidades inadecuadas o desfasados en el tiempo de aparición; más específicamente, la desregulación de la apoptosis está asociada a enfermedades como cáncer, neurodegeneración, autoinmunidad, miocardiopatías y otras alteraciones como las observadas en el proceso inflamatorio inmune. Es objetivo de esta actualización definir los principales tipos de muerte celular, necrosis y apoptosis, describiendo los mecanismos genéticos y celulares involucrados en este último proceso, y además describir cómo participan los procesos de apoptosis en los procedimientos anestésicos y de cirugía. Necrosis La necrosis ocurre de manera aguda, por una forma no fisiológica, mediante una agresión que causa lesión en una porción importante del tejido, por ejemplo, en el centro de un tejido infartado, en un área de isquemia o en la zona de una lesión por toxinas.

El proceso de necrosis es desencadenado por toxinas, hipoxia severa, agresión masiva y cualquier otra condición que genere caída de ATP. Esto crea cambios que, histológicamente, están representados por desorganización y lisis del citoplasma, con dilatación del retículo endoplásmico y las mitocondrias, disolución de la cromatina y pérdida de la continuidad de la membrana citoplasmática (proceso de oncosis). El ADN es partido en fragmentos irregulares al azar. Debido a la pérdida de la integridad de la membrana celular, el contenido del citoplasma es volcado al espacio extracelular, produciéndose la atracción de células inmunes en el área, lo que genera el proceso de inflamación, en el cual los restos celulares son eliminados por fagocitos inmigrantes. La muerte celular por apoptosis juega un papel crucial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos. Este proceso se lleva a cabo mediante la permeabilización mitocondrial y la activación de caspasas.

La condensación de la cromatina y la fragmentación del ADN son características clave de las células apoptóticas, que son finalmente eliminadas por los fagocitos. La desregulación de la



apoptosis puede contribuir a patologías tales como cáncer o enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas. Características generales de la apoptosis: La apoptosis es un tipo de muerte celular que usan los organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no necesarias de una forma perfectamente controlada que minimiza el daño de las células vecinas. Los restos celulares resultantes, que están siempre rodeados de membrana plasmática, son eliminados mediante fagocitosis, evitando la inflamación en esa zona.

La célula que muere por apoptosis sufre una serie de cambios morfológicos, reduciéndose su volumen. La membrana se altera y aparecen protuberancias ("blebbing"), el citoplasma y los orgánulos celulares se condensan y se liberan factores del interior de la mitocondria que promueven la muerte.

Fragmentación del ADN y ruptura de proteínas por las caspasas: Una de las características más importantes de la apoptosis es la condensación del núcleo y la fragmentación del ADN en fragmentos de 200bp (pares de bases) o múltiplos de ellos ("escalera de ADN"). Además, muchas proteínas celulares sufren una ruptura o proteólisis, generalmente catalizada por proteínas con actividad enzimática denominadas caspasas. Todas las caspasas (cisteín-proteasas) tienen una cisteína en su centro activo y producen cortes en proteínas, justo detrás del aminoácido Asp. Cuando se inicia el proceso de apoptosis, se activan las caspasas, se cortan proteínas y finalmente el ADN. Existen dos rutas principales de activación de la apoptosis. Una que se inicia en la membrana a nivel de unas proteínas, denominadas receptores de muerte, que al unirse a determinadas proteínas extracelulares (ligandos) desencadenan la activación de las caspasas. La otra vía se inicia en respuesta al daño celular causado por radiación o determinados compuestos tóxicos.

Papel de la mitocondria en la apoptosis: Durante la apoptosis las mitocondrias liberan al citosol proteínas que participan en el proceso de manera decisiva. Una de estas proteínas es el citocromo c que una vez en el citosol produce la activación de algunas caspasas. La liberación de proteínas de la mitocondria va acompañada de una pérdida de su función como

orgánulo generador de energía, ya que se afecta el proceso de transporte electrónico. Fagocitosis de las células apoptóticas: En las células apoptóticas se producen cambios en la distribución de lípidos de la membrana plasmática. Un fosfolípido normalmente presente sólo en la cara interna de la bicapa lipídica, la fosfatidilserina, se transloca a la cara externa. La fosfatidilserina en la superficie celular actúa como señal para que la célula apoptótica sea reconocida y eliminada por los fagocitos.

Gangrena. El término gangrena se aplica cuando una masa considerable de tejido sufre necrosis. La gangrena se clasifica en seca o húmeda. En la gangrena seca, la parte se vuelve seca y se enjuta, la piel se arruga y su color cambia a pardo oscuro o negro. La diseminación de la gangrena seca es lenta y sus síntomas no son tan marcados como los de la gangrena húmeda. La irritación causada por el tejido muerto produce una línea de reacción inflamatoria (es decir, línea de demarcación) entre el tejido muerto del área gangrenada y el tejido sano. La gangrena seca suele ser el resultado de interferencia con el riego sanguíneo arterial a una parte sin interferencia con el retorno venoso y es una forma de necrosis por coagulación. En la gangrena húmeda, el área está fría, tumefacta y sin pulso. La piel está húmeda, negra y bajo tensión.

En la superficie se forman ampollas, ocurre licuefacción y la acción bacteriana produce un mal olor. No existe línea de demarcación entre el tejido normal y el enfermo, y la diseminación del daño tisular es rápida. Los síntomas sistémicos suelen ser graves y la muerte ocurre a menos que sea posible detener el padecimiento. La gangrena húmeda es el resultado principalmente de la interferencia del retorno venoso desde esa parte. La invasión bacteriana desempeña un papel importante en el desarrollo de la gangrena húmeda y es la responsable de muchos de sus prominentes síntomas. La gangrena seca está confinada casi exclusivamente a las extremidades, pero la gangrena húmeda afecta órganos internos o extremidades. Si las bacterias invaden el tejido necrótico, la gangrena seca llega a convertirse en gangrena húmeda. La gangrena gaseosa es un tipo especial de gangrena que es provocada por la

infección de tejidos desvitalizados por una de varias bacterias Clostridium, la más frecuente es Clostridium perfringens.

Estos organismos anaeróbicos, formadores de esporas están diseminados en la naturaleza, en particular en los suelos. La gangrena gaseosa tiende a ocurrir en los traumatismos y fracturas compuestas en las cuales están incrustadas tierra y partículas. Algunas especies se han aislado en el estómago, vesícula biliar, intestino, vagina y piel de personas sanas. Lo característico de este padecimiento son las burbujas de sulfuro de hidrógeno gaseoso que se forman en el músculo. La gangrena gaseosa es una enfermedad grave, potencialmente mortal. Se utilizan antibióticos para tratar la infección y métodos quirúrgicos para extirpar el tejido infectado. Es posible que se requiera de amputación para evitar la diseminación de la infección que afecta una extremidad. Se ha utilizado el tratamiento con oxígeno hiperbárico, aunque los datos clínicos que apoyan su eficacia no se han evaluado en forma rigurosa.

## **ADAPTACIÓN CELULAR**

Las células se adaptan a los cambios en su ambiente y demandas de trabajo cambiando su tamaño, número y características. Estos cambios de adaptación concuerdan con las necesidades de la célula y ocurren en respuesta a un estímulo adecuado. Los cambios suelen ser reversibles después de que el estímulo ha desaparecido. Cuando confrontan una disminución en las demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, las células se atrofian o reducen su tamaño, y se revierten a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente. La hipertrofia es el resultado del aumento en las demandas de trabajo y se caracteriza por un aumento del tamaño del tejido, que es producto del aumento en el tamaño de la célula y los componentes funcionales intracelulares.

Un aumento en el número de células en un órgano o tejido que aún es capaz de hacer división celular se denomina hiperplasia. La metaplasia ocurre en respuesta a irritación crónica y representa la sustitución por células de un tipo mejor para sobrevivir bajo circunstancias en las cuales una célula de un tipo más frágil sucumbiría. La displasia se

caracteriza por un crecimiento celular desordenado de un tejido específico que provoca que las células varíen en tamaño, forma y aspecto. A menudo, es precursor de cáncer.

Bajo ciertas circunstancias, las células acumulan cantidades anómalas de diversas sustancias. Si la acumulación refleja un trastorno sistémico corregible, como la hiperbilirrubinemia que causa ictericia, la acumulación es reversible. Si el trastorno no se corrige, como ocurre a menudo en muchos errores ingénitos del metabolismo, las células se sobrecargan, lo que produce lesión y muerte celular. La calcificación patológica implica el depósito anómalo de sales de calcio en el tejido. La calcificación distrófica ocurre en el tejido muerto o moribundo. Aunque la presencia de calcificación distrófica sólo indica la presencia de una lesión celular previa, es también causa frecuente de disfunción orgánica (p. ej., cuando afecta a las válvulas cardíacas).

La calcificación metastásica ocurre en tejidos normales como resulta de la elevación de las concentraciones del calcio sérico. Casi cualquier padecimiento que aumente la concentración de calcio sérico conduce a la calcificación en sitios inadecuados, como los pulmones, túbulos renales y vasos sanguíneos.

Por otra parte, la adaptación celular Es un cambio que se produce en la célula, ya sea en el número, tamaño, fenotipo, actividad metabólica o funciones producto de una respuesta a modificaciones que acontecen en el medio de hábitat celular; en consecuencia, una mala adaptación a este medio puede producir los siguientes casos de alteraciones celulares:

I. Alteraciones del crecimiento celular: Las alteraciones del crecimiento se pueden producir de manera congénita o de una manera adquirida (como, por ejemplo, el envejecimiento celular), dentro de este grupo se pueden considerar las siguientes alteraciones:

a. Agenesia: Este término es empleado cuando existe ausencia o falta del desarrollo de cualquier órgano del cuerpo, debido a la no presencia de las células progenitoras o provenientes del primordio de la estructura.

b. Aplasia: Se rotula con esta expresión a la ausencia de un órgano, en el que persiste una parte del esbozo embrionario en lugar de la estructura, debido a su poco desarrollo.

c. Atresia: describiéndose de esta manera a todo aquel órgano que no se desarrolló completamente, a causa de una poca proliferación celular durante su periodo de morfogénesis.

d. Hipoplasia: Es un desarrollo disminuido del órgano, lo cual desarrollara una alteración funcional, en la cual la estructura se desempeña de manera defectuosa.

e. Estenosis: Designándose esta denominación a aquel orificio o conducto de un órgano que presenta un estrechamiento de su lumen.

f. Ectopia: Este tipo de alteración consiste en la presencia de un órgano o tejido en un sitio que no es su lugar habitual.

g. Atrofia: Denominándose así a la reducción del tamaño de un órgano, producto de la disminución del tamaño o número de células, el que puede presentarse de forma fisiológica (durante el desarrollo embrionario), o de manera patológica (producto de una causa base, como en el caso de una fractura, donde se produce disminución de riego vascular debido a la inmovilización de la estructura).

h. Hipotrofia: Manifestación histopatológica y clínica considerada como una fase menos avanzada que la atrofia, pero con características similares, en la cual la célula tiene una disminución de su volumen de manera moderada.

i. Hipertrofia: O aumento de tamaño de las células, lo que determina a continuación aumento en la superficie del órgano, el mecanismo del proceso consiste en una síntesis de los componentes estructurales del órgano.

j. Hiperplasia: Definida como el aumento del número de células de un órgano, y consecuentemente un aumento de la masa del mismo., este evento se produce durante la

división celular, donde la estructura se divide de manera tal que se origina una cantidad anormal de células en el órgano.

2. Alteraciones de la diferenciación celular: Dentro de las alteraciones de la diferenciación celular, se contemplan a:

a. Metaplasia: Se refiere al mecanismo en el cual una célula diferenciada es sustituida por otro tipo de célula, como consecuencia de la capacidad que tiene cada tipo de célula a resistir mejor el estrés producido por el medio de hábitat celular.

b. Displasia: Es aquel desarrollo anormal que se aloja en un tejido u órgano, proceso que produce una alteración en la forma, volumen y organización de células adultas producto de la exposición ante un agente agresor.

c. Neoplasia: Se la puede definir como una proliferación autónoma incontrolada de las células de un organismo, del cual a su vez estas dependen para su nutrición, en este proceso se hacen partícipes varios factores que pueden variar el tiempo y la rapidez en que proliferan las células, como, por ejemplo: el tejido del cual depende la nutrición celular o la reacción del organismo ante esta alteración.

**Lesión celular reversible** Las lesiones celulares reversibles son cambios morfológicos y funcionales, que se encuentran en una fase leve o precoz, por lo tanto, la célula supera la agresión y es capaz de recuperar su integridad estructural y funcional. Dentro de las características de una lesión reversible se encuentran: formación de vesículas producto de la agregación de partículas intramembranas, edematización del retículo endoplasmático y las mitocondrias celulares, dispersión de ribosomas, autofagia por los lisosomas, reducción de la fosforilación oxidativa con la consiguiente pérdida de energía producto de la pérdida de adenosín trifosfato o ATP.

Las lesiones celulares reversibles se pueden presentar de las siguientes maneras:

1. **Tumefacción celular:** Este tipo de lesión también se denomina cambio hidrópico y es común que se presente en órganos parenquimatosos, tales como el hígado, los riñones, el bazo o en el miocardio. Hace su aparición primordialmente en células incapaces de mantener su homeostasis y que se ven afectadas por iones o fluidos, produciéndose consecuentemente un aumento del volumen celular debido al desplazamiento de agua del compartimiento extracelular al intracelular, consecuencia del aumento en la cantidad de sodio, lo cual a su vez produce elevación de la presión osmótica dando como resultado una entrada pasiva de agua al interior de la célula; viéndose afectada también durante dicho proceso la respiración aerobia y la síntesis de ATP. Dentro de las secuelas microscópicas de este proceso se observa la célula humectada, con aumento del volumen de las mitocondrias y una disminución del calibre del lumen celular.
  
2. **Degeneración hidrópica o vacuolar:** Esta degeneración es una fase más avanzada de la tumefacción celular, y resulta de la penetración de mayor cantidad de agua en el interior del citoplasma de la célula, producto de la cual se presentan pequeñas vacuolas que corresponden usualmente a segmentos evaginados, separados o sequestrados del retículo endoplasmático. Macroscópicamente los órganos, se encuentran pálidos y con un aumento en su volumen; microscópicamente, se observa al citoplasma con vacuolas hidrópicas que desplazan el núcleo sin producir ninguna alteración.
  
3. **Degeneración grasa:** También denominada esteatosis, cambio graso o infiltración grasosa. La lesión se presenta mayormente en el hígado y se caracteriza por una acumulación irregular de grasa dentro de las células, entrando los lípidos en la estructura celular para formar triglicéridos, ésteres de colesterol o en ocasiones producir energía, este tipo de lesiones suele ser consecuencia de agresiones hipóxicas, tóxicas o metabólicas. Macroscópicamente se observa el órgano con un color amarillo homogéneo y de consistencia grasosa, dentro del aspecto

microscópico se observan vacuolas de grasa en el citoplasma, que en ocasiones forman quistes grasos producto de la lisis celular continua.

## **1.2 Formas inespecíficas de la respuesta orgánica.**

Inflamación Es fundamentalmente una respuesta de carácter protector y tiene como objetivo librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular, pero puede ser perjudicial, porque es la responsable de muchos síntomas y complicaciones de enfermedades, por ejemplo: Reacciones de hipersensibilidad secundarias a picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas, de algunas enfermedades crónicas como la artritis reumatoidea, la aterosclerosis y otras. Estos son mayormente los responsables de los signos cardinales de los procesos inflamatorios:

Calor, Tumor, Rubor, Dolor e Impotencia funcional.

El calor y el tumor, debido al aumento de la vascularización en la zona de la lesión. La tumefacción, además, por el exudado líquido y la producción de edema. Las participaciones de las fibras nerviosas ocasionan el dolor, ya sea por compresión física, por el edema o por irritación química, causada por las sustancias liberadas. Después de unos segundos de vasoconstricción arterial, se produce vasodilatación, que se extiende a los capilares, aumentando el flujo sanguíneo, responsable del enrojecimiento (rubor) e incremento del calor en la zona de la lesión, lentitud o retraso de la circulación por aumento en la permeabilidad de la microvasculatura, sale fluido rico en proteína desde la circulación hasta los tejidos extravasculares La disminución del líquido en el comportamiento intravascular provoca concentración de los hematíes en los vasos de pequeño calibre y aumenta la viscosidad sanguínea, (éxtasis), los leucocitos se orientan a la periferia del endotelio vascular (marginación leucocitaria), más tarde se adhieren al endotelio y posteriormente se dirigen al intersticio. El aumento de la permeabilidad se produce por una contracción de las células endoteliales que conduce a un ensanchamiento de las uniones intercelulares, es precisamente este uno de los mecanismos a través del cual las proteínas salen al espacio intersticial provocando disminución de la presión osmótica intravascular y aumento de la misma en el espacio intersticial, que junto al aumento de la presión hidrostática (secundaria a la vasodilatación) dan lugar a la salida y acumulación de líquido en el tejido intersticial. Los



acontecimientos celulares de adhesión y trasmigración se producen desde que los leucocitos salen de la luz vascular al intersticio, en primer lugar, los leucocitos ruedan, más tarde se detienen y se adhieren al endotelio para después trasmigrar a través del mismo y migrar hacia los factores quimiotácticos localizados en la zona de la lesión.

### Quimiotaxis

La quimiotaxis se efectúa a través de mediadores, estos pueden ser sustancias exógenas (productos bacterianos) y endógenas (componentes del sistema de complementos, leucotrieno y las citocinas). Los agentes quimiotácticos se fijan a receptores específicos situados en la membrana celular del leucocito, activando la Fosfolipasa C y provocando liberación de calcio (intracelular y afluencia de calcio extracelular). Este incremento de calcio es el factor que desencadena el ensamblaje de los elementos celulares responsables del movimiento celular.

### Mediadores químicos

Los mediadores derivados del plasma, están presentes en el plasma en forma de precursores que deben ser activados a través de fragmentos proteolíticos para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente secuestrados en gránulos intracelulares de manera que deben ser secretados o sintetizados de novo, en respuesta a un estímulo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son: las plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células cebadas.

### Fagocitosis

La fagocitosis es llevada a cabo por los neutrofilos y macrófagos mediante tres pasos interrelacionados. El primero es el reconocimiento y contacto con la partícula que será ingerida por el leucocito, el reconocimiento ocurre después que los microorganismos están recubiertos de factores naturales, denominados opsoninas que se unen a receptores específicos situados en los leucocitos las opsoninas más importantes son el fragmento de la Inmunoglobulina G y el C3. Posteriormente ocurre el englobamiento, mediante el mismo, el citoplasma emite extensiones (seudópodos) que rodean a la partícula que va a ser fagocitada

quedando incluida de forma completa en el interior de un fagosoma cuya membrana procede de la membrana citoplásmica de la célula. El paso final es la destrucción o degradación de las bacterias principalmente por mecanismos dependientes del oxígeno (estallido oxidativa).

## Clasificación de inflamación

### I. Según duración:

- **Aguda:** Respuesta inmediata a un agente lesivo, manifestándose por sus caracteres clásicos, color, rubor o enrojecimiento, tumor o tumefacción y pérdida o disminución de la función.
- **Crónica:** Duración prolongada (semanas o meses) en las que se pueden ver simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación.

### 2. Según localización.

- **Absceso:** Colección localizada de pus causada por supuración enclavada en un tejido, órgano o espacio circunscrito.
- **Úlceras:** Solución de continuidad defecto o excavación local de la superficie de un órgano, epitelio, mucosa, causada por esfacelo (descamación) de tejido neurótico inflamado.
- **Membranosa:** Caracterizada por la formación de una membrana constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos.
- **Catarral:** Denota producción excesiva de mucina, observándose cuando son afectadas mucosas que tienen la capacidad de secretar moco.

3. Según carácter del exudado: El exudado varía en el contenido de líquido, proteínas plasmática y células.

- **Seroso:** Abundante líquido acuoso, pobre en proteínas. Ej.: ampollas cutáneas.
- **2. Fibrinoso:** Abundante proteínas plasmáticas, incluido fibrinógeno.
- **3. Supurada o purulenta:** Exudado purulento generalmente producido por microorganismos (estafilococos, neumococos y meningococos)
- **4. Hemorrágica:** Causado por rotura de un vaso según su localización.

Factores modificables del proceso inflamatorio Influyen directamente en la reacción inflamatoria, determinando su comportamiento y evolución. Relacionados con agente lesivo: Extensión de la lesión y duración, cantidad, penetración, resistencia a la neutralización, potencial patógeno (virulencia, toxicidad de los fármacos, citotoxicidad) y penetración de la energía radiante. Relacionados con el huésped: Edad: Vinculada con la integridad del sistema vascular y la aterosclerosis. Estado nutricional e inmunodepresión: El déficit de proteína y vitamina C enlentecen la respuesta inflamatoria así como la deficiencia de neutrófilos y la diátesis hemorrágica.

La ingestión de hormonas: Tienen efecto antiinflamatorio. La Diabetes Mellitus y las enfermedades circulatorias debido a que la vascularización del foco lesionado es fundamental en la respuesta inflamatoria.

## Dolor

El dolor es una sensación normal que se activa en el sistema nervioso para alertar sobre posibles lesiones y sobre la necesidad de cuidarse. El dolor agudo habitualmente es el resultado de una enfermedad repentina, una inflamación o la lesión en los tejidos. La causa del dolor agudo usualmente se puede diagnosticar y tratar; el dolor se puede limitar a una gravedad y a un periodo determinados. El dolor crónico no se va, persiste durante un periodo mayor que el dolor agudo, y es resistente a la mayoría de los tratamientos médicos. Las señales de dolor se siguen disparando en el sistema nervioso durante semanas, meses e incluso años después de un evento doloroso inicial. Puede haber una causa permanente de dolor (artritis, cáncer, infección de oídos, etc.), pero algunas personas sufren dolor crónico sin haber tenido una lesión anterior o evidencias de daño en el cuerpo. El dolor crónico, irónicamente, a menudo acompaña a la parálisis.

Tipos de dolor Dolor musculoesquelético o mecánico: se produce en o por encima del nivel de una lesión de la médula espinal y puede derivar de la sobreexplotación de los músculos funcionales restantes o los utilizados en actividad que no les corresponde usualmente. La propulsión y las transferencias en silla de ruedas son responsables de la mayoría de los

dolores mecánicos. Dolor central o dolor por desaferentación: se siente por debajo del nivel de la lesión y generalmente se caracteriza por ardor, dolor y/o picazón. El dolor central no aparece de inmediato. Puede tomar semanas o meses para aparecer y a menudo está asociada con la recuperación en la función de la médula espinal. Este tipo de dolor es menos común en las lesiones completas. Otras irritaciones, tales como úlceras por presión o fracturas, pueden aumentar el ardor del dolor central.

El dolor psicológico: el aumento de la edad, la depresión, la ansiedad y el estrés se asocian con dolor aumentado tras la lesión medular. Esto no significa que la sensación de dolor en su cabeza es real, pero el dolor parece tener un componente emocional también.

El dolor es frecuente en las personas mayores. Sin embargo, con la edad, las personas se quejan menos del dolor. La razón puede ser una disminución en la sensibilidad del cuerpo al dolor o una actitud más estoica hacia el dolor. Algunas personas mayores piensan equivocadamente que el dolor es una parte inevitable del envejecimiento, y en consecuencia lo minimizan o no lo notifican. La causa más común es un trastorno musculoesquelético. Sin embargo, muchas personas mayores tienen dolor crónico, que puede tener muchas causas.

Los efectos del dolor pueden ser más graves para las personas mayores:

- El dolor crónico puede hacerlos menos hábiles y más dependientes de otras personas.
- Pueden perder sueño y por ello agotarse.
- Pueden perder apetito, y por ello presentar desnutrición.
- El dolor puede impedir que las personas interaccionen con otras y salgan al exterior. Como resultado, pueden aislarse y deprimirse.
- El dolor puede hacer que las personas sean menos activas. La falta de actividad puede dar lugar a la pérdida de fuerza y flexibilidad muscular, haciendo que la actividad sea más dificultosa y que el riesgo de caídas aumente.

Analgésicos para personas mayores Al ingerir analgésicos, las personas mayores son más propensas que las jóvenes a tener efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves. Estos medicamentos pueden permanecer en el cuerpo más tiempo, y las personas de edad avanzada pueden ser más sensibles a ellos. Muchas personas mayores toman varios medicamentos, aumentando las posibilidades de que un fármaco interactúe con el analgésico, bien reduciendo la efectividad de uno de ellos o aumentando el riesgo de efectos secundarios.

Las personas mayores son más propensas a tener trastornos que aumentan el riesgo de efectos secundarios de los analgésicos. Padecer una enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para estos trastornos aumenta el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ictus), coágulos de sangre en las piernas e insuficiencia cardíaca cuando se toman AINE (antiinflamatorios no esteroideos), como la aspirina (ácido acetilsalicílico) y el ibuprofeno. Tener un trastorno renal, insuficiencia cardíaca o un trastorno del hígado hace que las personas sean más vulnerables a padecer daño renal por los AINE y menos capaces de manejar la retención de líquidos causada por los fármacos.

Las personas mayores son más propensas a desarrollar úlceras o hemorragia digestiva cuando toman AINE. Los médicos pueden prescribir un medicamento que ayuda a proteger el aparato digestivo de estos daños. Estos medicamentos son los Inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol) y misoprostol. Las personas mayores que toman AINE deben informar de ello a su médico, quien luego los valora periódicamente en búsqueda de efectos secundarios. Los ancianos parecen ser más sensibles a los opiáceos que las personas más jóvenes. Cuando algunas personas mayores toman un opiáceo durante un breve periodo de tiempo, el dolor se reduce y ello les permite una mejor funcionalidad física, pero la funcionalidad mental puede verse perjudicada, causando a veces confusión. Los opiáceos también aumentan el riesgo de caídas y dan lugar a estreñimiento y retención urinaria, que tienden a causar más problemas en las personas mayores. Muchas personas mayores están comprensiblemente preocupadas por los riesgos de la adicción a opiáceos.

Sin embargo, el riesgo es bajo cuando se consumen opiáceos según lo prescrito por el médico. El riesgo es mayor si la persona ha sido adicta o tiene un familiar cercano que ha sido adicto al alcohol, los opiáceos u otras drogas o fármacos. Para reducir el riesgo de efectos secundarios, sobre todo cuando se prescriben opiáceos, los médicos dan a los ancianos una dosis baja al principio. La dosis se aumenta lentamente a medida que sea necesario, y sus efectos son monitorizados. Para la gente mayor se utilizan analgésicos que prácticamente no tengan efectos secundarios. Por ejemplo, el paracetamol (acetaminofeno) se prefiere generalmente a los AINE para el tratamiento del dolor crónico leve a moderado sin inflamación. Ciertos AINE (indometacina y ketorolaco) y algunos opiáceos (como la pentazocina) por lo general no se utilizan en las personas mayores debido al riesgo de efectos secundarios. Algunos tratamientos no farmacológicos y el apoyo de los cuidadores y familiares a veces pueden ayudar a las personas mayores a controlar el dolor y reducir la necesidad de tomar analgésicos.

**Las vías del dolor** El dolor producido por una lesión comienza por la estimulación de un receptor del dolor de todos los que hay repartidos por el cuerpo. Estos receptores del dolor transmiten señales como impulsos eléctricos a lo largo de los nervios de la médula espinal y luego hacia arriba hasta el cerebro. En ocasiones, la señal provoca una respuesta refleja (ver figura Arco reflejo: sin pensar). Cuando la señal llega a la médula espinal, se manda otra señal de vuelta a lo largo de los nervios motores hasta el punto donde se originó el dolor, haciendo que los músculos se contraigan sin la participación del cerebro. Esto es lo que sucede cuando al tocar algo muy caliente inadvertidamente, nos apartamos de inmediato de la fuente de calor. Esta reacción refleja es útil para evitar un daño permanente. La señal de dolor también es enviada al cerebro. Solo cuando el cerebro procesa la señal y la interpreta como dolor, la persona toma conciencia de este. Los receptores del dolor y sus vías nerviosas difieren según las distintas partes del cuerpo. Por este motivo, la sensación de dolor varía según el tipo de lesión y su localización.

Por ejemplo, los receptores del dolor de la piel son numerosos y capaces de transmitir una información precisa, incluyendo tanto la localización de la lesión como la causa de la agresión:

cortante, como la herida de un cuchillo, o sorda, como presión, calor o frío. En cambio, los receptores del dolor en los órganos internos, como el intestino, son limitados e imprecisos. Así, el intestino se puede pinchar, cortar o quemar sin generar ninguna señal de dolor. Sin embargo, el estiramiento y la presión en el intestino provocan un dolor intenso, incluso por algo tan inocuo como una burbuja de gas atrapada. El cerebro no puede identificar la localización exacta del dolor intestinal, de manera que resulta difícil de localizar y se suele sentir sobre un área extensa.

**Fiebre** La fiebre es un síndrome (conjunto de síntomas y signos) cuyo signo principal es la hipertermia, aunque no es imprescindible, pues puede haber fiebre sin hipertermia. La hipertermia es el signo principal, el más frecuente, el más fácil de medir, y el primero que se manifiesta. La fiebre es la respuesta del organismo a agentes de naturaleza infecciosa (que es lo más frecuente) o a causas no infecciosas (toxinas de resorción, lesiones en ciertos territorios nerviosos, etc.). Se dice entonces fiebre séptica en el primer caso y aséptica en el segundo. La fiebre es una temperatura del cuerpo más elevada de lo normal. Una temperatura normal puede variar de persona a persona, pero generalmente es alrededor de 98.6 °F o 37°C. La fiebre no es una enfermedad. Por lo general, es una señal de que su cuerpo está tratando de combatir una enfermedad o infección. Las infecciones causan la mayoría de las fiebres. Tiene fiebre porque su cuerpo está tratando de matar el virus o las bacterias que causaron la infección. La mayoría de estas bacterias y virus sobreviven bien cuando su cuerpo está a su temperatura normal. Pero si tiene fiebre, es más difícil para ellos sobrevivir.

La fiebre también activa el sistema inmunitario de su cuerpo. Otras causas de la fiebre incluyen:

- Medicinas, incluyendo antibióticos, medicinas para la presión arterial y medicinas anticonvulsivas
- Enfermedades por el calor
- Cánceres • Enfermedades autoinmunes
- Algunas vacunas para niños

El tratamiento depende de la causa de la fiebre. Si la fiebre es muy alta, su profesional de la salud puede recomendarle tomar medicinas de venta libre como el acetaminofén o el ibuprofeno. Los adultos también pueden tomar aspirina, pero los niños con fiebre no deben tomar aspirina. También es importante beber suficientes líquidos para prevenir la deshidratación.

Los signos de la fiebre son:

- **Trastornos circulatorios:** El pulso aumenta en forma paralela con la temperatura; a cada grado de elevación de temperatura corresponde un aumento de 10-15 pulsaciones por minuto. Se habla de fiebre dinámica cuando el pulso es fuerte; fiebre adinámica cuando el pulso es débil desde el principio y consecutivo al agotamiento cardíaco, y de fiebre disociada cuando no se observa aumento de pulsaciones junto con el aumento de temperatura.
- **Presión arterial:** Aumenta al estallar un acceso agudo de fiebre, pero cuando la temperatura se estabiliza, suele estar normal o subnormal. Cuando la temperatura central aumenta rápidamente hay vasoconstricción periférica (el enfermo siente frío y tiene temblores febriles: éste es el estado de escalofrío). En este momento la temperatura corporal sube porque el calor producido supera ampliamente al eliminado. Llegada la temperatura a su máximo sobreviene una vasodilatación periférica (el individuo siente calor y busca lugares frescos, hay sudor profuso, flacidez muscular y rápida caída de la temperatura). En este momento predomina la pérdida de calor sobre la producción.
- **Trastornos respiratorios:** La frecuencia respiratoria aumenta con relación al aumento de temperatura (polipnea térmica).
- **Trastornos digestivos:** Las secreciones del aparato digestivo en general se hallan disminuidas, al igual que el peristaltismo gastrointestinal, ya que hay tendencia al estreñimiento. Hay también apetito disminuido o abolido, pero, en cambio, la sed aumenta.



- Trastornos humorales: Durante la fiebre, la sangre se concentra y disminuye la cloremia, así como la excreción de cloruros y la cantidad de orina. Esto se produce, aunque se ingieran cloruros en cantidad suficiente. Y si aumenta más aún, se observa que se retienen fácilmente en el líquido intersticial. En el momento del descenso de la temperatura la sangre se diluye, se produce una poliuria y hay una descarga de los cloruros retenidos.

Existe también un aumento del catabolismo proteico durante la fiebre con una mayor excreción de urea, que se acentúa en el momento del descenso de la temperatura. También el catabolismo graso aumenta durante la fiebre. Y cuando la dieta no aporta bastantes hidratos de carbono se produce una tendencia a la acidosis. En el análisis de orina verificamos una albumina llamada febril.

- Trastornos del sensorio: El individuo se encuentra paranoico, delirante y en ciertos casos deprimido.

- Facies: Observamos lo que se denomina facies febril. Así el sujeto febril presenta una expresión poco vivaz. Como habíamos dicho, es el signo principal de la fiebre, aunque no imprescindible, y es un aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal, y que es causado por un evento fisiopatológico (infección, inflamación). No hay que confundir la fiebre con la hipertermia. La fiebre es un mecanismo presente en todos los animales que actúa como respuesta adaptativa, ayudando al cuerpo a combatir los organismos que causan enfermedades y surge en respuesta a unas sustancias llamadas pirógenos que se derivan de bacterias o virus que invaden el cuerpo, o que son producidas por las propias células., hay atontamiento y hasta a veces delirio.

### **1.3.- 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.

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.

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. Incluyen las células de la superficie epitelial de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cuello uterino; el epitelio cilíndrico del tubo gastrointestinal, el útero y las trompas de Falopio; el epitelio transicional de las vías urinarias, y las células de la médula ósea. 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 le confronta a un estímulo apropiado y, por ende, pueden reconstituir el tejido original. Este grupo incluye a las células parenquimatosas del hígado y el riñón, a las células del músculo liso y a las del endotelio vascular. 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, proteoglicanos y colágeno. La fibronectina y el ácido hialurónico son los primeros que se depositan en la herida en cicatrización; los proteoglicanos aparecen después. Debido a que los proteoglicanos 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 MEC 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.

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.

## **I.4 Sistema Inmune**

El sistema inmunológico es la defensa natural del cuerpo contra las infecciones. Por medio de una serie de pasos, su cuerpo combate y destruye organismos infecciosos invasores antes de que causen daño. Cuando su sistema inmunológico está funcionando adecuadamente, le protege de infecciones que le causan enfermedad. Los científicos han empezado a comprender el sistema inmunológico. Han podido entender el proceso en detalle. Los investigadores están generando más información sobre su funcionamiento y qué pasa cuando no anda bien.

**El Proceso Inmunológico** El proceso inmunológico funciona así: un agente infeccioso entra en el cuerpo. Quizá es un virus de la gripe que entra por la nariz. Quizá es una bacteria que entra por la sangre cuando se pincha con un clavo. Su sistema inmunológico está siempre alerta para detectar y atacar al agente infeccioso antes de que cause daño. Sea cual fuere el agente, el sistema inmunológico lo reconoce como un cuerpo ajeno. Estos cuerpos externos se llaman antígenos.

Y los antígenos deben ser eliminados. La primera línea de defensa del cuerpo es un grupo de células llamadas macrófagos. Estas células circulan por la corriente sanguínea y en los tejidos del cuerpo, vigilantes de los antígenos. Cuando un invasor entra, un macrófago rápidamente lo detecta y lo captura dentro de la célula. Enzimas en el interior del macrófago destruyen al antígeno procesándolo en pedacitos pequeños llamados péptidos antigénicos. A veces este proceso por sí solo es suficiente para eliminar al invasor. Sin embargo, en la mayoría de los casos, otras células del sistema inmunológico deben unirse a la lucha. Pero antes de que otras células puedan empezar su trabajo, los péptidos antigénicos dentro del macrófago se unen a

moléculas llamadas antígenos de leucocitos humanos o HLA. La molécula de HLA unida a al péptido, ahora llamada complejo antigénico, es liberada del macrófago.

Células llamadas linfocitos de la clase T, pueden entonces reconocer e interactuar con el complejo péptido antigénico-HLA que se encuentra en la superficie del macrófago. Una vez que dicho complejo es reconocido, los linfocitos T envían señales químicas llamadas citocinas. Estas citocinas atraen más linfocitos T. También alertan a otros linfocitos, de la clase B, para que produzcan anticuerpos. Estos anticuerpos se liberan a la circulación sanguínea para encontrar y unir más antígenos, de tal forma que los invasores no se puedan multiplicar y enfermarle. En el último paso de este proceso, una célula llamada fagocito se encarga de remover el antígeno del cuerpo.

**Autoinmunidad** Normalmente, el sistema inmunológico se encarga de combatir a los virus, bacteria o cualquier otro organismo infeccioso que amenace su salud. Pero si ocurre una falla, el mismo sistema que ha sido diseñado para protegerle, puede también volverse en su contra. Cuando el sistema inmunológico no marcha adecuadamente, no puede distinguir a las células propias de las ajenas. En vez de luchar contra antígenos externos, las células del sistema inmunológico o los anticuerpos que producen, pueden ir en contra de sus propias células y tejidos por error. A este proceso se le conoce como autoinmunidad, y los componentes involucrados en la ofensiva se llaman linfocitos autorreactivos o autoanticuerpos. Esta respuesta errónea del sistema inmunológico contribuye a varias enfermedades autoinmunes, incluyendo varias formas de artritis.

**Enfermedades Autoinmunes** Hay muchos ejemplos de enfermedades autoinmunes, tales como el lupus, la miositis y la artritis reumatoide (AR). La información aquí presentada se enfoca al sistema inmunológico de una persona con AR. sistema inmunológico está hiperactivo en personas con AR. Los linfocitos se aglomeran en la membrana que cubre las articulaciones afectadas, conduciendo a la inflamación (hinchazón) que contribuye al daño del cartílago y hueso. Además, la mayoría de los pacientes con AR también tienen un autoanticuerpo llamado factor reumatoide. Los mensajeros químicos entre las células,

llamados citocinas, juegan un papel clave en la inflamación y el daño al cartílago y hueso que ocurre en la AR. Una citocina llamada factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleucina-1 (IL-1) contribuyen al dolor y la hinchazón que ocurre en las articulaciones inflamadas. Nadie sabe qué causa las enfermedades autoinmunes, pero probablemente hay varios factores implicados. Estos pueden incluir virus y factores ambientales, ciertos compuestos químicos y algunos fármacos. Todos ellos pueden dañar o cambiar las células del cuerpo.

Las hormonas sexuales pueden tomar parte, porque la mayoría de las enfermedades autoinmunes son más comunes en mujeres que en hombres. La herencia también puede jugar un papel.

La hipersensibilidad clásicamente se refiere a una reacción inmunitaria exacerbada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita. Tiene muchos puntos en común con la autoinmunidad, donde los antígenos son propios. Las reacciones de hipersensibilidad requieren que el individuo haya sido previamente sensibilizado, es decir, que haya sido expuesto al menos una vez a los antígenos en cuestión. Los trastornos de hipersensibilidad y los trastornos cutáneos inflamatorios son causados por reacciones del sistema inmunitario que afectan a la piel. El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud de los tejidos de todo el cuerpo. El sistema inmunitario reacciona a los invasores, tales como microorganismos, sustancias extrañas o células cancerosas, y desencadena la inflamación para atacar a los invasores. Por lo general, la reacción del sistema inmunitario protege al cuerpo y contribuye a la curación. Sin embargo, en ocasiones, una reacción del sistema inmunológico se dirige erróneamente a los tejidos sanos, con lo que les provoca una inflamación intensa y los daña. La piel puede verse involucrada en distintas reacciones del sistema inmunitario, y muchas de éstas causan erupciones. La palabra "erupción" hace referencia a los cambios en el color de la piel (como enrojecimiento), y/o en la textura (tales como protuberancias o hinchazón). Muchas erupciones provocan prurito, tales como las que suelen aparecer después de una reacción alérgica (hipersensibilidad); otras, en cambio, causan dolor, y otras no provocan ningún síntoma.

Cuando aparece una reacción de tipo inmunitario, suele deberse a sustancias que se han tocado o comido pero, por lo general, no se sabe por qué el sistema inmunitario reacciona y produce una erupción. Determinadas erupciones se producen con mayor frecuencia en los niños (véase Erupciones en los niños), mientras que otras casi siempre se dan en adultos. El diagnóstico de la mayoría de las erupciones provocadas por una hipersensibilidad se realiza en función del aspecto de la erupción. Con frecuencia no puede determinarse la causa de una erupción mediante análisis de sangre, y en general no suelen hacerse pruebas de ningún tipo. Sin embargo, con las erupciones persistentes, sobre todo las que no responden al tratamiento, puede llevarse a cabo una biopsia cutánea, en la que se extirpa quirúrgicamente un pequeño fragmento de piel para examinarlo al microscopio.

Además, si se cree que la causa puede ser una dermatitis de contacto, pueden realizarse pruebas cutáneas.

La autoinmunidad es el sistema de respuestas inmunes de un organismo contra sus propias células y tejidos sanos. Cualquier enfermedad que resulte de una respuesta inmune tan aberrante se denomina "enfermedad autoinmune". Ejemplos destacados incluyen la enfermedad celíaca, la diabetes mellitus tipo I, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, la enfermedad de Addison, la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante, polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y esclerosis múltiple (EM). Las enfermedades autoinmunes a menudo se tratan con esteroides.

Autoinmunidad de bajo nivel Si bien un alto nivel de autoinmunidad no es saludable, un bajo nivel de autoinmunidad puede ser beneficioso. Si se toma la experiencia de un factor beneficioso en la autoinmunidad, se podría suponer con la intención de probar que la autoinmunidad es siempre un mecanismo de autodefensa del sistema de mamíferos para sobrevivir. El sistema no pierde aleatoriamente la capacidad de distinguir entre el yo y el no-yo, el ataque a las células puede ser la consecuencia de ciclos metabólicos necesarios para mantener la química sanguínea en la homeostasis.

Existe una gran cantidad de síndromes de inmunodeficiencia que presentan características clínicas y de laboratorio de la autoinmunidad. La disminución de la capacidad del sistema inmunitario para eliminar infecciones en estos pacientes puede ser responsable de causar autoinmunidad a través de la activación perpetua del sistema inmunitario.<sup>9</sup> Un ejemplo es la inmunodeficiencia variable común (CVID) donde se observan múltiples enfermedades autoinmunes, por ejemplo: enfermedad inflamatoria intestinal, trombocitopenia autoinmune y enfermedad tiroidea autoinmune. Hemofagocítico Familiar linfocitosis, una inmunodeficiencia primaria autosómica recesiva, es otro ejemplo. Comúnmente se ven pancitopenia, erupciones cutáneas, ganglios linfáticos inflamados y agrandamiento del hígado y el bazo en estos individuos. Se cree que la presencia de infecciones virales no aclaradas múltiples debido a la falta de perforina es la responsable. Además de las infecciones crónicas y / o recurrentes, muchas enfermedades autoinmunes, como artritis, anemia hemolítica autoinmune, esclerodermia y diabetes mellitus tipo I, también se observan en la agammaglobulinemia ligada al X (XLA).

Las infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y la inflamación crónica del intestino y los pulmones también se observan en la enfermedad granulomatosa crónica (ECG). La CGD es causada por la disminución de la producción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa por los neutrófilos. Se observan mutaciones de RAG hipomórficas en pacientes con enfermedad granulomatosa de línea media; un trastorno autoinmune que se observa con frecuencia en pacientes con granulomatosis con poliangitis y linfomas de células T/NK. Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) también presentan eccema, manifestaciones autoinmunes, infecciones bacterianas recurrentes y linfoma. En la poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED) también coexisten autoinmunidad e infecciones: manifestaciones autoinmunes específicas de órganos (p. Ej., Hipoparatiroidismo y fallo adrenocortical) y candidiasis mucocutánea crónica. Finalmente, la deficiencia de IgA también se asocia a veces con el desarrollo de fenómenos autoinmunes y atópicos. Factores genéticos iertos individuos son genéticamente susceptibles a desarrollar enfermedades autoinmunes.



Esta susceptibilidad está asociada con múltiples genes más otros factores de riesgo. Los individuos genéticamente predispuestos no siempre desarrollan enfermedades autoinmunes.

La inmunodeficiencia es un estado patológico en el que el sistema inmunitario no cumple con el papel de protección que le corresponde dejando al organismo vulnerable a la infección. Las inmunodeficiencias causan a las personas afectadas una gran susceptibilidad a padecer infecciones y una mayor prevalencia de cáncer. Las personas con inmunodeficiencia normalmente se tratan con la inmunidad pasiva para superar infecciones. Tipos Las inmunodeficiencias pueden ser primarias (o congénitas) y secundarias (o adquiridas).  
Primarias o congénitas Las primarias se manifiestan, salvo algunas excepciones, desde la infancia, y se deben a defectos congénitos que impiden el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. Por ejemplo, en la agammaglobulinemia en el síndrome de Di George.  
Secundarias o adquiridas Las secundarias, en cambio, son el resultado de la acción de factores externos, como desnutrición, cáncer o diversos tipos de infecciones. Un ejemplo de inmunodeficiencia adquirida es el SIDA. También se debe a una carga hormonosupresora que se adhiere a las moléculas del ADN produciendo una sobre carga pulmonar en el riñón.  
Clasificación La clasificación de las inmunodeficiencias propuesta por la OMS en 1978 las clasifica según el efector de la respuesta inmunitaria afectado: 1. Carencia de los linfocitos B. 2. Carencia de los linfocitos T. 3. Carencia combinada de linfocitos B y T. 4. Disfunciones de los fagocitos. 5. Carencia en el sistema del complemento.

## **1.5 Fisiopatología de las enfermedades producidas por seres vivos.**

A lo largo de la vida, los humanos se exponen de modo continuo e inocuo a y son colonizados por una multitud de microorganismos. Esta relación se mantiene controlada por los mecanismos de defensa intactos del hospedero (p. ej., barreras mucosas y cutáneas, función inmunitaria normal) y la naturaleza inofensiva de la mayor parte de los microorganismos ambientales. Los factores que debilitan la resistencia del hospedero o incrementan la virulencia de los microorganismos colonizadores pueden trastornar el equilibrio de la relación y causar enfermedad.

El grado al que el equilibrio se desplaza en favor del microorganismo determina la gravedad del trastorno. Existe una gran diversidad de microorganismos procariotas y eucariotas 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.

La epidemiología es el estudio de los factores, acontecimientos y circunstancias que influyen sobre la transmisión de la enfermedad. La incidencia se refiere al número de casos nuevos de una enfermedad infecciosa que se presentan en una población definida, mientras que la prevalencia designa el número de casos activos presentes en cualquier momento. Las enfermedades infecciosas se consideran endémicas para un área geográfica en caso de que su incidencia y prevalencia sean esperadas y también estables. El término epidemia hace referencia a un incremento abrupto e inesperado de la incidencia de una enfermedad por encima de las tasas endémicas, en tanto que una pandemia corresponde a la diseminación de la enfermedad más allá de los límites continentales. La meta última de la epidemiología y los estudios epidemiológicos es implementar estrategias para interrumpir o eliminar la diseminación de la enfermedad infecciosa. Para lograrlo, las enfermedades infecciosas se clasifican con base en la incidencia, el portal de entrada, la fuente, los síntomas, la evolución de la enfermedad, el sitio de la infección y los factores de virulencia.

El resultado final de cualquier interacción entre los microorganismos y el hospedero humano se decide a partir de una serie de variables complejas y siempre cambiantes que incluyen la salud general y la función normal del hospedero, y la virulencia y dosis infecciosa del microbio. En muchos casos la enfermedad es una consecuencia inevitable, pero con los avances continuos de la ciencia y la tecnología, la mayor parte de los casos puede ahora eliminarse o curarse con rapidez con el tratamiento apropiado. La intención de quienes estudian las enfermedades infecciosas es comprender a profundidad el patógeno, la evolución

de la enfermedad, los mecanismos de su transmisión y la respuesta del hospedero a la infección. Este conocimiento conducirá al desarrollo de técnicas diagnósticas mejoradas, estrategias revolucionarias para el tratamiento antiinfeccioso y la erradicación o control de los agentes microscópicos que generan una devastación alarmante y pérdida de vidas en todo el mundo.

Los retos relacionados con el mantenimiento de la salud en la comunidad mundial se hacen cada vez más evidentes. Con ayuda del mercado global y las facilidades para los viajes internacionales, la década pasada fue testigo de la importación y surgimiento de una serie de enfermedades infecciosas nuevas. También existe potencial de amenaza por la utilización deliberada de microorganismos como armas de bioterrorismo.

## **1.6.- Fisiopatología de las enfermedades hereditarias.**

La herencia representa la probabilidad de la ocurrencia o recurrencia de un rasgo genético específico. El genotipo se refiere a la información almacenada en el código genético de una persona, mientras que el fenotipo representa los rasgos reconocibles, físicos y bioquímicos, relacionados con el genotipo. La expresividad se refiere a la expresión de un gen en el fenotipo y la penetrancia la capacidad de un gen de expresar su función. El punto en la molécula de ADN que controla la herencia de un rasgo particular se denomina locus génico. Las formas alternas de un gen en un locus génico se denominan alelos. Los alelos en un locus génico portan rasgos recesivos o dominantes. Un rasgo recesivo es uno que se expresa sólo cuando están presentes 2 copias (homocigótico) del alelo recesivo. Los rasgos dominantes se expresan con pares de alelos tanto homocigóticos como heterocigóticos. Un árbol genealógico es un método gráfico de representar la historia familiar de un rasgo heredado.

Los trastornos de herencia multifactorial son causados por múltiples genes y, en muchos casos, por factores ambientales. Se desconoce el número exacto de genes que contribuyen a los rasgos multifactoriales y estos rasgos no siguen el mismo patrón claro de la herencia como en los trastornos de un solo gen. Los trastornos de herencia multifactorial se expresan a lo largo de la vida fetal y están presentes al momento de nacer, o es posible que se

expresen más tarde durante la vida. Los trastornos congénitos que se piensa que surgen a través de herencia multifactorial incluyen labio y paladar hendido, pie equino, dislocación congénita de cadera, cardiopatía congénita, estenosis pilórica y malformación de vías urinarias. Se cree que los factores ambientales desempeñan un papel mayor en los trastornos de herencia multifactorial que se desarrollan a lo largo de la vida del adulto, como la enfermedad de arteria coronaria, diabetes mellitus, hipertensión y cáncer. Aunque no es posible predecir los rasgos multifactoriales con el mismo grado de exactitud que las mutaciones mendelianas de un solo gen, existen patrones característicos. Primero, las malformaciones congénitas multifactoriales tienden a afectar un solo órgano o tejido derivado del mismo campo de desarrollo embrionario.

Segundo, el riesgo de recurrencia en futuros embarazos es por el mismo defecto o uno similar. Esto significa que los padres de un niño con paladar hendido tienen un mayor riesgo de tener otro hijo con paladar hendido, mas no con espina bífida. Tercero, el aumento de riesgo (en comparación con la población general) en los familiares en primer grado de la persona afectada es del 2% al 7% y en los familiares en segundo grado es aproximadamente la mitad. El riesgo aumenta con una creciente incidencia del defecto entre los familiares. Esto significa que el riesgo aumenta mucho cuando un segundo hijo de una pareja nace con el mismo defecto. El riesgo aumenta también con la gravedad del trastorno y cuando el defecto ocurre en el sexo que no suele verse afectado por el trastorno.

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.

### **1.7.- Fisiopatología del cáncer.**

El cáncer es un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados. El proceso resultante se denomina neoplasia, que significa «crecimiento nuevo». A diferencia de los

cambios en el crecimiento tisular, que ocurren con la hipertrofia y la hiperplasia, el crecimiento de una neoplasia tiende a estar descoordinado y relativamente autónomo en cuanto a que carece de los controles normales que regulan el crecimiento y la división celular. La renovación y reparación del tejido normal comprende 2 componentes: proliferación y diferenciación celular. La proliferación, o el proceso de división celular, es un proceso de adaptación para que un crecimiento celular nuevo reemplace las células viejas o cuando se necesitan células adicionales.

La diferenciación describe el mecanismo por medio del cual las células se vuelven cada vez más especializadas con cada división mitótica<sup>2</sup>. La apoptosis es una forma de muerte celular programada que elimina las células senescentes, células con daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) o células no deseadas.

El término neoplasia se refiere a una masa anómala de tejido en el cual el crecimiento la supera y está descoordinado con el de los tejidos normales. A diferencia de los procesos de adaptación celular normal como la hipertrofia y la hiperplasia, las neoplasias no siguen las leyes del crecimiento celular normal. No tienen ningún propósito útil, no ocurren en respuesta a un estímulo adecuado y continúan creciendo a expensas del huésped. El proceso de crecimiento y división celular se denomina ciclo celular. Se divide en 4 fases: G<sub>1</sub>, la fase posmitótica, durante la cual se lleva a cabo la síntesis de proteína y el crecimiento celular; la fase S es aquella durante la cual ocurre la síntesis de ADN, que da origen a 2 conjuntos separados de cromosomas; G<sub>2</sub>, la fase premitótica, durante la cual continúa la síntesis de ARN y proteínas; y M, la fase de la mitosis o división celular.

La fase G<sub>0</sub> es una fase de reposo o quiescente en la que residen las células que no se están dividiendo. La entrada en y la progresión a través de las diversas etapas del ciclo celular están controladas por las ciclinas, las CDK y los inhibidores de CDK. La renovación y reparación del tejido normal implica la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La proliferación, o proceso de división celular, es un mecanismo de adaptación inherente para el reemplazo celular cuando las células viejas mueren o se necesitan células adicionales. La diferenciación

es el proceso de especialización por medio del cual las células nuevas adquieren la estructura y función de las células a las que reemplazan. La apoptosis es una forma de muerte celular programada que elimina las células senescentes, células con ADN dañado o células indeseables.

Las células corporales se dividen en 2 grandes grupos: las neuronas y células de músculo esquelético y cardíaco bien diferenciadas que rara vez se dividen y reproducen, y las células progenitoras que continúan dividiéndose y reproduciéndose, como las células sanguíneas, células de la piel y células hepáticas. Una tercera categoría de células son las células troncales que permanecen quiescentes hasta que existe la necesidad de reemplazo celular, en cuyo caso se dividen, produciendo otras células troncales y células que realizan funciones de células diferenciadas. Las células troncales tienen 2 propiedades importantes: la autorrenovación y la potencia. La autorrenovación significa que las células troncales sufren numerosas divisiones mitóticas al tiempo que mantienen un estado indiferenciado.

El término potencia se utiliza para definir el potencial de diferenciación de las células troncales. Existen 2 categorías principales de células troncales. Las células troncales embrionarias son células pluripotenciales derivadas de la masa celular interna del embrión en etapa de blastocisto. Las células troncales adultas residen en microambientes específicos y desempeñan papeles importantes en la homeostasis ya que contribuyen a la regeneración tisular y el reemplazo de células que se pierden por la apoptosis. Se han identificado células troncales cancerosas en mama, próstata, LMA y otros cánceres.

Las neoplasias son benignas o malignas. Los tumores benignos y malignos difieren en términos de características de las células, forma de crecimiento, tasa de crecimiento, potencial para metástasis, capacidad de producir efectos generalizados, tendencia a causar destrucción tisular y capacidad de causar la muerte. El crecimiento de un tumor benigno se restringe al sitio de origen y el tumor no suele causar la muerte a menos que interfiera con las funciones vitales. Las neoplasias malignas crecen de una manera mal controlada que carece de organización normal, se disemina a partes distantes del cuerpo y causa la muerte a menos que se inhiba o se detenga el crecimiento tumoral y las metástasis mediante tratamiento.

Existen 2 tipos básicos de cáncer: tumores sólidos y tumores hematológicos. En los tumores sólidos, el tumor primario está en un principio confinado a un órgano o tejido específico, mientras que los cánceres hematológicos se diseminan desde el inicio. El cáncer es un trastorno de la proliferación y diferenciación celulares.

El término anaplasia se emplea para describir la pérdida de la diferenciación celular en el tejido canceroso. Las células cancerosas indiferenciadas están marcadas por varios cambios morfológicos, que incluyen variaciones en tamaño y forma, lo que se denomina pleomorfismo. Las características de la proliferación alterada y la diferenciación se relacionan con otros cambios en las características y función celulares, que incluyen la inestabilidad genética; la dependencia del factor de crecimiento; la pérdida de la inhibición dependiente de la densidad celular y la de la dependencia de la cohesión y adhesión, así como el anclaje; comunicación anómala entre las células; expectativa de vida celular indefinida (inmortalidad); expresión de antígenos tisulares alterados; secreción anómala de enzimas de degradación que permiten la invasión y la diseminación metastásica o la producción ectópica de hormonas; y las características anómalas del citoesqueleto.

La diseminación del cáncer ocurre a través de 3 vías: la invasión y extensión directa, la siembra de células cancerosas en las cavidades del cuerpo y la diseminación metastásica a través de las vías vascular o linfática. Sólo un clon proporcionalmente pequeño de células cancerosas es capaz de dar metástasis. Para metastatizar, una célula cancerosa debe ser capaz de desprenderse del tumor primario, invadir la matriz extracelular circundante, llegar al interior de un vaso sanguíneo, sobrevivir el paso en el torrente sanguíneo, salir de la circulación en una localización favorable, invadir el tejido circundante y empezar a crecer.

La tasa de crecimiento del tejido canceroso depende de la proporción entre las células que se están dividiendo y las que están en reposo (fracción de crecimiento), y el tiempo que se lleva en duplicarse el número total de células de un tumor (tiempo de duplicación). Un tumor suele no ser detectable hasta que se duplica 30 veces y contiene mil millones de células.



está aumentada también en los adultos mayores, en quienes existe una disminución en a actividad inmunitaria. La relación del sarcoma de Kaposi con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) enfatiza aún más el papel del sistema inmunitario en la prevención de la proliferación de las células malignas. Se ha mostrado que la mayoría de las células tumorales tienen configuraciones moleculares que es posible reconocer de manera específica mediante las células T inmunitarias y mediante los anticuerpos, y de ahí que se denominen antígenos tumorales.

Los antígenos tumorales más relevantes caen en 2 categorías: los antígenos singulares, específicos del tumor que se encuentran sólo en las células tumorales y los antígenos relacionados con el tumor localizado en las células tumorales y en las células normales. Casi todos los componentes del sistema inmunitario tienen el potencial de erradicar las células cancerosas, que incluyen los linfocitos T, linfocitos B y anticuerpos, macrófagos y células citotóxicas (NK, por sus siglas en inglés). La respuesta de la célula T es sin duda una de las respuestas más importantes del huésped para controlar el crecimiento de las células tumorales antigénicas. Es responsable por matar de forma directa las células tumorales y por la activación de otros componentes del sistema inmunitario. La inmunidad de células T a las células cancerosas refleja la función de 2 subgrupos de células T: las células T cooperadoras CD4+ y las células T citotóxicas CD8+.

El hallazgo de anticuerpos reactivos al tumor en el suero de personas con cáncer apoya el papel de la célula B como miembro del equipo de vigilancia inmunitaria. Los anticuerpos destruyen las células cancerosas a través de mecanismos mediados por el complemento o a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, en la cual el anticuerpo une la célula cancerosa a otra célula efectora, como la célula NK, que logra la muerte real de la célula cancerosa. Las células NK no requieren de reconocimiento de antígeno y destruyen una amplia variedad de células blanco. La actividad citotóxica de las células NK se aumenta mediante las citocinas interleucina-2 (IL-2) e interferón y su actividad se amplifica mediante las respuestas inmunitarias de las células T.

Los macrófagos son importantes en la inmunidad tumoral como células presentadoras de antígeno para iniciar la respuesta inmunitaria y como posibles células efectoras para participar en la lisis de la célula tumoral.

**Cancerígenos químicos** Un cancerígeno es un agente capaz de causar cáncer. El papel de los agentes ambientales como causa de cáncer se observó por primera vez en 1775, cuando se identificó una elevada incidencia de cáncer del escroto en los limpiadores de chimeneas y se relacionó con la posibilidad de la exposición al hollín en las chimeneas. Durante los 2 siglos siguientes, se ha demostrado que muchos químicos transforman las células en el laboratorio y son cancerígenos en animales (recuadro 8-1). Estos agentes incluyen productos tanto naturales (p. ej., aflatoxina B1) como artificiales (p. ej., cloruro de vinilo). Los cancerígenos químicos se dividen en 2 grupos: (1) agentes que actúan en forma directa, que no requieren de activación en el cuerpo para volverse cancerígenos, y (2) los agentes de reacción indirecta, denominados procancerígenos o iniciadores, que se vuelven activos sólo después de conversión metabólica. Los iniciadores de acción directa o indirecta forman una especie altamente reactiva (es decir, electrófilos y radicales libres) que se fijan con los residuos nucleofílicos en el ADN, ARN o proteínas celulares. La acción de estas especies reactivas tiende a causar mutación celular o alteración en la síntesis de enzimas celulares y proteínas estructurales en una manera que altera la replicación celular e interfiere con los controles reguladores celulares.

### **Recurso web complementarios o adicionales para consulta.**

Carol M. Porth, Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos, [www.booksmedicos.org](http://www.booksmedicos.org)

### **Bibliografía básica y complementaria:**

Edición en español de la obra original en lengua inglesa Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Ninth Edition. Copyright © 2014, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. ISBN edición original: 978-1-4511-4600-4.

## **Unidad 2**

**Objetivo:** Describir la organización del sistema somatosensorial en términos de neuronas de primero, segundo y tercer orden. Resumir la estructura y función de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal en términos de receptores sensitivos, velocidades de conducción y proyecciones de la médula espinal. Comparar las modalidades de sentido táctil, término y de posición en términos de receptores, estímulos adecuados, vías ascendentes y mecanismos de integración centrales.

## **2.1.- Fisiopatología del Sistema somatosensorial.**

El componente somatosensorial del sistema nervioso aporta la conciencia de las sensaciones corporales como el tacto, la temperatura, la posición corporal y el dolor. Otros componentes sensitivos del sistema nervioso incluyen los sentidos especiales de visión, audición, olfato y gusto. Éstos, se exponen en otros capítulos. Los receptores sensitivos para la función somatosensorial constan de pequeñas terminaciones nerviosas en la piel y otros tejidos del cuerpo. Hay 2 a 3 millones de neuronas sensitivas que liberan una corriente constante de información codificada. Sólo una pequeña proporción de esta información llega a la conciencia. Más bien, casi toda la información aporta estímulos esenciales para una amplia variedad de mecanismos reflejos y autónomos que nos mantienen vivos y manejan nuestro funcionamiento.

El sistema somatosensorial está diseñado para llevar al sistema nervioso central (SNC) información de tacto, temperatura, posición corporal y dolor relacionado con estructuras profundas y superficiales del cuerpo. Las neuronas sensitivas se pueden dividir en 3 tipos que varían en distribución y sensación detectada: somática general, somática especial y visceral general. Las neuronas aferentes somáticas generales tienen ramificaciones con una amplia distribución en todo el cuerpo y muchos tipos de receptores distintos que dan como resultado sensaciones como dolor, tacto y temperatura. 2. Estos receptores perciben la posición y movimiento del cuerpo. Las neuronas aferentes viscerales generales tienen receptores en varias estructuras viscerales que perciben la plenitud y el malestar.

Los sistemas sensitivos se pueden conceptualizar como una sucesión seriada de neuronas que constan de primero, segundo y tercer orden. Las neuronas de primer orden transmiten

información sensitiva de la periferia al SNC. Las neuronas de segundo orden se comunican con varias redes reflejas y vías sensitivas en la médula espinal y viajan directamente al tálamo. Las neuronas de tercer orden llevan información del tálamo a la corteza cerebral.

Estos 3 principales niveles de integración neural aportan el marco organizacional del sistema somatosensorial:

- Las unidades sensitivas que contienen los receptores sensoriales.
- Las vías ascendentes.
- Los centros de procesamiento central en el tálamo y la corteza cerebral.

La información sensitiva por lo general es liberada y procesada en un sentido cefálico (hacia la cabeza) por las neuronas de las 3 órdenes. Muchas interneuronas procesan y modifican la información sensitiva a nivel de las neuronas de segundo y tercer orden, y muchas más participan antes de que se lleve a cabo una respuesta de movimiento coordinada y adecuadamente aprendida. El número de neuronas participantes aumenta en forma exponencial del nivel primario al secundario y del secundario al terciario.

El sistema somatosensorial transmite información de 4 modalidades principales: tacto, temperatura, posición corporal y dolor. La información somatosensorial se transmite en forma adecuada por 3 tipos de neuronas: neuronas de primer orden, las cuales transmiten información de los receptores sensitivos a las neuronas del asta dorsal; neuronas de segundo orden de asociación del SNC que comunican varios circuitos reflejos y transmiten información al tálamo; y neuronas de tercer orden, las cuales reenvían la información del tálamo a la corteza sensitiva.

La experiencia somatosensorial surge de la información proporcionada por varios receptores distribuidos en todo el cuerpo. Estos receptores vigilan 4 tipos o modalidades principales de sensaciones: discriminación de estímulos, sensibilidad táctil, sensibilidad térmica y sensibilidad de posición.

Cada una de las modalidades somatosensoriales está mediada por un sistema distinto de receptores y vías al cerebro. Sin embargo, toda la información somatosensorial proveniente de las extremidades y el tronco comparte una clase común de neuronas sensitivas llamada neuronas del ganglio de la raíz dorsal. La información somatosensorial proveniente de la cara y de las estructuras craneales se transmite por las neuronas sensoriales trigeminales, las cuales funcionan en la misma forma que las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. El cuerpo celular de la neurona del ganglio de la raíz dorsal, su ramificación periférica (que inerva un área pequeña de la periferia) y su axón central (que se proyecta al SNC) forman lo que se conoce como unidad sensitiva.

Las fibras de diferentes neuronas de los ganglios de la raíz dorsal conducen impulsos a varias velocidades, que varían de 0,5 m/s a 120 m/s. Esta velocidad depende del diámetro de la fibra nerviosa. Hay 3 tipos de fibras nerviosas que transmiten información somatosensorial: las de tipo A, B y C. Las fibras tipo A, que son mielínicas, tienen la mayor velocidad de conducción y transmiten presión cutánea y sensibilidad de tacto, sensibilidad de frío, dolor mecánico y dolor por calor. Las fibras tipo B, que también son mielínicas, transmiten información proveniente de los mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos. Las fibras tipo C amielínicas tienen el menor diámetro y la menor velocidad de conducción. Transmiten sensación de calor y sensación dolorosa mecánica y química así como por calor y frío. Uno de los mayores problemas para el manejo del dolor es identificar su causa. La identificación de la causa del dolor es particularmente difícil en áreas como el tracto urinario inferior. El tracto urinario inferior tiene fibras mielínicas (A $\theta$ ) y amielínicas tipo C, las cuales aportan inervaciones aferentes a esta área. La evidencia sugiere que al utilizar un neurómetro en esta área, se puede establecer un diagnóstico más amplio de la función sensitiva. Por lo tanto, se pueden recomendar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas más eficaces.

La inervación somatosensorial del cuerpo, incluida la cabeza, tiene un patrón organizacional básico por segmentos que se establece durante el desarrollo embrionario. Hay 33 pares de nervios raquídeos que dan inervación sensitiva y motora a la pared corporal, las extremidades y las vísceras. El impulso sensitivo de cada segmento de la médula espinal es

aportado por neuronas sensitivas con cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal. La región de la pared corporal que es inervada por un solo par de los ganglios de la raíz dorsal se llama dermatoma. Estas bandas inervadas por los ganglios de la raíz dorsal se presentan en una secuencia regular que se mueve hacia arriba desde el segundo segmento coccígeo hasta los segmentos cervicales reflejando la organización segmentaria básica del cuerpo y el sistema nervioso. Los pares craneales que inervan la cabeza envían sus axones a núcleos equivalentes en el tronco cerebral. Los dermatomas cercanos se superponen unos con otros en un grado suficiente de manera que la pérdida de una raíz dorsal o ganglio de la raíz provoca la reducción y no la pérdida total de la inervación sensitiva de un dermatoma. Mediante los mapas de dermatomas se puede interpretar el nivel y extensión de los déficits sensitivos por daño a un nervio segmentario o a la médula espinal. La información obtenida de este ejercicio puede ayudar a determinar el plan de manejo para el dolor más eficaz.

**Circuito raquídeo y vías neurales ascendentes** Al entrar a la médula espinal, los axones de las neuronas somatosensoriales se ramifican ampliamente y se proyectan a neuronas en la materia gris de la médula espinal. Algunas ramificaciones se involucran en los reflejos locales de la médula espinal e inician directamente los reflejos motores (p. ej., reflejo flexor-retiro). Dos vías paralelas, la vía discriminativa y la vía anterolateral llevan la información de la médula espinal hasta nivel talámico de la sensibilidad, cada una toma una vía diferente hacia el SNC. La vía discriminativa cruza en la base de la médula y la vía anterolateral cruza dentro de los primeros segmentos que entran en la médula espinal. Estas vías transmiten información hacia el cerebro para 3 fines: percepción, excitación y control motor. Las ventajas de tener un sistema de 2 vías incluyen lo siguiente:

- La información sensitiva se puede conducir en 2 formas distintas.
- Si se daña una vía, la otra puede dar los impulsos.

La vía discriminativa. Esta vía también se conoce como la vía de la columna dorsal-medial lemniscal, se utiliza para la transmisión rápida de información sensitiva como el tacto discriminativo. Contienen ramificaciones de axones aferentes primarios que viajan en las columnas dorsales ipsilaterales (p. ej., del mismo lado) de la sustancia blanca de la médula

espinal y hacen sinapsis con neuronas de asociación de impulso somatosensorial altamente evolucionadas en la médula. La vía discriminativa utiliza sólo 3 neuronas para transmitir información de un receptor sensitivo a la banda somatosensorial de la corteza cerebral parietal del lado opuesto del cerebro:

1. La neurona del ganglio de la raíz dorsal primaria, que proyecta su axón central hacia los núcleos de la columna dorsal.
2. La neurona de la columna dorsal, la cual envía su axón a través de un tracto de conducción rápido, llamado el lemnisco medial. Después cruza en la base de la médula y viaja al tálamo del lado opuesto del cerebro, en donde comienza la sensibilidad básica.
3. La neurona talámica, que proyecta sus axones a través de la irradiación somatosensorial hacia la corteza sensitiva primaria.

El lemnisco medial está unido por fibras del núcleo sensitivo del nervio trigémino (par craneal v) que inerva la cara. La información sensitiva que llega a la corteza sensitiva por esta vía puede estar discretamente localizada y discriminada en términos de intensidad. Una característica distintiva de la vía discriminativa es que transmite información precisa acerca de la orientación espacial. Esta es la única vía para las sensaciones del movimiento de músculos y articulaciones, vibración y tacto delicado discriminativo, y es requerida para diferenciar correctamente la ubicación del tacto en la piel en 2 puntos cercanos (es decir, discriminación de 2 puntos). Una función importante de la vía discriminativa es integrar el impulso proveniente de múltiples receptores. La sensación de la forma y el tamaño de un objeto sin visualizarlo se llama estereognosis y se basa en información aferente precisa proveniente del músculo, los tendones y los receptores articulares. Por ejemplo, un desarmador se percibe como un objeto diferente a un cuchillo en términos de su textura (sensibilidad táctil) y forma con base en la posición relativa de los dedos mientras se mueven sobre el objeto. Esta compleja percepción interpretativa requiere que tanto el sistema discriminativo como la corteza de asociación parietal de orden más alto funcionen adecuadamente. Si la vía somatosensorial discriminativa es funcional pero la corteza de asociación parietal se ha dañado un poco, la persona puede describir el objeto correctamente pero no reconoce que es un desarmador. Este déficit se conoce como astereognosis.

La vía anterolateral. Las vías anterolaterales (vías espinotalámicas anterior y lateral) constan de tractos bilaterales, multisinápticos, de conducción lenta. Estas vías transmiten información sensitiva como el dolor, sensaciones térmicas, tacto burdo y presión que no requieren la localización discreta de una fuente de señalización o discriminación fina de la intensidad. Las fibras de la vía anterolateral se originan en las astas dorsales a nivel del nervio segmentario, en donde las neuronas de la raíz dorsal entran a la médula espinal. Éstas se cruzan en la comisura anterior, a unos cuantos segmentos del origen, hasta la vía anterolateral opuesta, en donde ascienden hacia el cerebro. Las fibras del tracto espinotalámico hacen sinapsis con varios núcleos en el tálamo, pero en la vía emiten numerosas ramificaciones que viajan al sistema de activación reticular del tronco cerebral. Estas proyecciones aportan las bases para una mayor vigilia o conciencia después de la estimulación somatosensorial fuerte y para la reacción de sobresalto generalizada que se presenta con un estímulo súbito e intenso. También estimulan las respuestas del sistema nervioso autónomo, como la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, la dilatación de las pupilas y la piel pálida y húmeda que se presenta por la constricción de los vasos sanguíneos cutáneos y la activación de las glándulas sudoríparas.

Hay 2 subdivisiones en la vía anterolateral: el tracto neoespinotalámico y el tracto paleoespinotalámico. El tracto neoespinotalámico consta de una secuencia de por lo menos 3 neuronas con axones largos. Aporta una transmisión relativamente rápida de información sensitiva al tálamo. El tracto paleoespinotalámico es más antiguo que el sistema neoespinotalámico desde el punto de vista filogenético consta de tractos bilaterales, multisinápticos, de conducción lenta que transmiten señales sensitivas que no requieren localización o discriminación discreta de las gradaciones finas de intensidad. Esta vía de conducción más lenta también se proyecta hacia los núcleos intralaminales del tálamo, los cuales tienen conexiones cercanas con los sistemas corticales límbicos. El circuito le aporta al tacto los aspectos afectivos o emocionales, como la molestia particular de la presión intensa y el placer peculiar de las cosquillas y del frote sutil sobre la piel.



Procesamiento central de la información somatosensorial La percepción o el procesamiento final de la información somatosensorial, incluye la conciencia del estímulo, localización y discriminación de sus características, y la interpretación de su significado. Conforme la información sensitiva llega al tálamo, comienza a entrar al nivel de la conciencia.

En el tálamo, se localiza en forma tosca la información sensitiva y se percibe como una sensación burda. La localización completa, la discriminación de la intensidad y la interpretación del significado del estímulo requieren el procesamiento por parte de la corteza somatosensorial. La corteza somatosensorial está localizada en el lóbulo parietal, que se encuentra detrás de la cisura central y por arriba de la cisura lateral. La tira de corteza parietal que limita la cisura central se llama corteza somatosensorial primaria porque recibe información sensitiva primaria por medio de proyecciones directas provenientes del tálamo. El homúnculo sensitivo refleja la densidad de neuronas corticales encargadas del estímulo sensitivo proveniente de las vías aferentes en las áreas periféricas correspondientes. La mayor parte de la superficie cortical está encargada de áreas del cuerpo como las extremidades, las puntas de los dedos, labios y lengua, en donde la discriminación del tacto fino y de la presión es esencial para una función normal. En paralelo y justo por debajo de la corteza somatosensorial primaria (es decir, hacia la corteza occipital) se encuentran las áreas de asociación somatosensoriales, las cuales se requieren para transformar la información de la sensibilidad cruda en percepción aprendida significativa. Casi todos los aspectos perceptivos de la sensibilidad corporal o somestesia, requieren la función de esta corteza de asociación parietal. El aspecto perceptivo, o significativo, de un patrón de estímulo incluye la integración de la sensación presente con el aprendizaje pasado. Por ejemplo, el aprendizaje anterior de una persona más la sensación táctil actual aportan la percepción de sentarse en una silla blanda en lugar de hacerlo en un asiento rígido de bicicleta.

Modalidades sensitivas La experiencia somatosensorial se puede dividir en modalidades, un término que se utiliza para las distinciones cualitativas y subjetivas entre las sensaciones como el tacto, el calor y el dolor. Estas experiencias requieren el funcionamiento de los receptores sensitivos y las estructuras del prosencéfalo en el tálamo y la corteza cerebral.

La experiencia sensitiva también incluye la discriminación sensitiva cuantitativa o la capacidad para distinguir entre diferentes niveles de estimulación sensitiva.

Las terminaciones receptivas de diferentes neuronas aferentes son particularmente sensibles a formas específicas de energía física y química. Pueden iniciar potenciales de acción ante varias formas de energía a altos niveles de la misma, pero por lo general se ajustan para ser diferencialmente sensibles a bajos niveles de un tipo particular de energía. Por ejemplo, una terminación receptiva puede ser particularmente sensible a un pequeño aumento de la temperatura cutánea local. La estimulación de la terminación con corriente eléctrica o con presión fuerte también puede provocar potenciales de acción. Sin embargo, la cantidad de energía requerida es mucho mayor de la que se necesita para un cambio de temperatura. Otras terminales sensitivas aferentes son más sensibles a ligeras hendiduras de la piel, y sus señales son subjetivamente interpretadas como tacto. Las diferencias entre el frío y el calor, entre el dolor agudo y el sordo, y entre el tacto delicado y la presión profunda se basan en diferentes poblaciones de neuronas aferentes o en la integración central de estímulos simultáneos de varias vías aferentes calibradas de manera distinta. Cuando la información proveniente de diferentes vías primarias aferentes llega al prosencéfalo, en donde se percibe la experiencia subjetiva, las diferencias cualitativas entre el calor y el tacto se llaman modalidades sensitivas. Aunque la información detectada por el receptor es transmitida al tálamo y a la corteza por vías distintas, la experiencia de la modalidad, como el frío frente al calor, es totalmente subjetiva.

**Discriminación de estímulos** La capacidad para discriminar la ubicación de un estímulo somestésico se llama agudeza y se basa en el campo sensitivo de un dermatoma inervado por una neurona aferente. La alta exactitud (es decir, la capacidad para hacer discriminaciones finas en la ubicación) requiere una alta densidad de inervación por neuronas aferentes. Por ejemplo, la exactitud es mayor en los labios y mejillas pero es menor en el brazo o en la espalda. La mayor exactitud también requiere un sistema de proyección a través del SNC hacia el prosencéfalo que preserve las diferencias entre los niveles de actividad en campos sensitivos cercanos. Los receptores o terminaciones receptivas de las neuronas aferentes

primarias difieren según la intensidad a la cual se comienzan a activar. Por ejemplo, es posible valorar la discriminación de 2 puntos al utilizar un clip abierto con sus extremos doblados con una distancia de 5 mm entre ellos. Cuando se colocan en los labios o en las mejillas, la persona detectará rápidamente los 2 puntos de contacto. En la espalda o en el brazo, los extremos del clip se deberán mover progresivamente más lejos antes de que se puedan detectar los 2 puntos de contacto.

**Sensibilidad táctil** El sistema táctil transmite información sensitiva de tacto, presión y vibración, se considera el sistema somatosensorial básico. La pérdida de la sensibilidad a la temperatura o el dolor evita que la persona tenga conciencia de una insuficiencia. Si se pierde el sistema táctil, se presenta la anestesia total (es decir, entumecimiento) de la parte del cuerpo afectada. La sensación del tacto es resultado de la estimulación de los receptores táctiles en la piel y en tejidos que están inmediatamente debajo de la piel, de la presión por la deformación de los tejidos más profundos y de la vibración por señales sensitivas raramente repetitivas. Hay, por lo menos, 6 tipos de receptores táctiles especializados en la piel y estructuras más profundas: las terminaciones nerviosas libres, los corpúsculos de Meissner, los discos de Merkel los corpúsculos de Pacini, las terminaciones de los folículos pilosos y las terminaciones de Ruffini.

Las terminaciones nerviosas libres se encuentran en la piel y otros tejidos incluida la córnea. Detectan el tacto y la presión. Los corpúsculos son terminaciones nerviosas alargadas, encapsuladas que están en las partes lampiñas de la piel. Son particularmente abundantes en las puntas de los dedos, labios y otras áreas en donde el sentido del tacto está altamente desarrollado. Los discos de Merkel.

son receptores en forma de domo que se encuentran en las zonas lampiñas y en partes velludas de la piel. En contraste con los corpúsculos de Meissner, los cuales se adaptan dentro de una fracción de segundo, los discos de Merkel transmiten una señal inicial fuerte que disminuye de intensidad pero es de adaptación lenta. Por esta razón, los corpúsculos de Meissner son particularmente sensibles al movimiento de objetos muy ligeros sobre la

superficie de la piel y a la vibración de baja frecuencia. Los discos de Merkel son responsables de dar señales equilibradas que permiten la determinación continua del tacto sobre la piel. El corpúsculo de Pacini está localizado inmediatamente debajo de la piel y en un plano profundo en los tejidos aponeuróticos del cuerpo. Este tipo de receptor, el cual es estimulado por movimientos rápidos de los tejidos y se adapta en unas cuantas centésimas de segundos, es importante para detectar cambios directos de presión y vibración de tejidos. La terminación del folículo piloso consta de fibras amielínicas aferentes entrelazadas alrededor de casi toda la longitud del folículo piloso. Estos receptores, que se adaptan rápido, detectan movimiento en la superficie del cuerpo. Las terminaciones de Ruffini se encuentran en la piel y estructuras más profundas, incluidas las cápsulas articulares. Estos receptores tienen terminaciones encapsuladas multirramificadas, tienen poca capacidad de adaptación y son importantes para señalización de estados continuos de deformación, como el tacto intenso y continuo, y la presión dado que son sensibles al estiramiento de la piel.

**Sensibilidad térmica** La sensibilidad térmica es discriminada por 3 tipos de receptores: frío, calor y dolor. Los receptores del frío y el calor están localizados inmediatamente debajo de la piel en puntos discretos y separados. En algunas áreas, hay más receptores al frío que al calor. Por ejemplo, los labios tienen de 15 a 25 receptores al frío por centímetro cuadrado, en comparación con el 3 a 5 en un área del mismo tamaño en el dedo. Los diferentes grados de recepción de frío y calor son resultado de grados relativos de estimulación de diferentes tipos de terminaciones nerviosas. Los receptores al calor responden en forma proporcional a aumentos de la temperatura de la piel entre 32 °C y 48 °C y receptores al frío ante temperaturas entre 10 °C y 40 °C. Los receptores térmicos de dolor son estimulados sólo por temperaturas extremas como «frío que congela» (temperaturas por debajo de 10 °C) y «calor que quema» (temperaturas por arriba de 48 °C). Los receptores térmicos responden rápido a cambios súbitos de la temperatura y después se adaptan en pocos minutos. Sin embargo, no se adaptan por completo, pero siguen respondiendo a estados constantes de temperatura. Por ejemplo, la sensación de calor que se siente al entrar a una tina de agua caliente o el grado extremo de frío que se siente cuando se sale al exterior en un día frío es la respuesta inicial a un cambio en la temperatura, seguido de una adaptación en la cual se

acostumbra al cambio de temperatura pero aún se siente el calor o el frío porque los receptores no se han adaptado por completo. Los aferentes térmicos, con terminaciones térmicas receptoras en la piel, envían sus axones centrales en el asta posterior segmentaria de la médula espinal. Al entrar a la asta posterior, las señales térmicas se procesan por neuronas de asociación de segundo orden.

Estas neuronas de asociación activan neuronas de proyección cuyos axones cruzan hacia el lado opuesto de la médula y ascienden en el sistema anterolateral multisináptico, de conducción lenta hacia el lado opuesto del cerebro. Las regiones talámica y somatosensorial cortical para la temperatura están mezcladas con las de la sensibilidad táctil. La conducción de la información térmica a través de los nervios periféricos es lenta en comparación con las aferentes táctiles rápidas que viajan a través del sistema discriminativo. Si una persona introduce el pie en una tina de agua caliente, se presenta una sensación táctil antes de la sensación de quemadura. El pie se retira del agua caliente por el reflejo de retirada local antes de que se perciba un exceso de calor en el prosencéfalo. Los anestésicos locales bloquean las aferentes de diámetro pequeño que llevan la información sensitiva térmica antes de que bloqueen los axones de gran diámetro que transmiten la información táctil discriminativa.

**Sensibilidad de posición** El sentido de posición se refiere a la sensibilidad del movimiento y posición de una extremidad y del cuerpo sin utilizar la visión. Está mediado por estímulos de los receptores propioceptivos (receptores fusiformes musculares y órganos tendinosos de Golgi) que se encuentran principalmente en músculos, tendones y cápsulas articulares. Hay 2 submodalidades de propiocepción: el componente estacionario o estático (sentido de posición de la extremidad) y los aspectos dinámicos del sentido de posición (cinestesia). Ambos dependen de la transmisión constante de información hacia el SNC acerca del grado de angulación de todas las articulaciones y el grado de cambio en la angulación. Además, los receptores sensibles al estiramiento dentro de la piel (terminaciones de Ruffini, corpúsculos de Pacini y células de Merkel) también envían señales de la información postural. Las señales provenientes de estos receptores son procesadas por medio de la vía del lemnisco medial de

la columna dorsal. Transmiten señales de la periferia a la corteza cerebral, las cuales después se procesan en el tálamo antes de que alcancen la corteza cerebral. Las lesiones que afectan la columna posterior alteran el sentido de posición. El sistema vestibular también tiene una participación esencial en el sentido de posición.

## **2.2.- Fisiopatología de la motilidad.**

Es la deficiencia que provoca en el individuo que la padece alguna disfunción en el aparato locomotor. Como consecuencia se pueden producir posturales, de desplazamiento o de coordinación del movimiento del cuerpo. Los principales problemas que puede generar la discapacidad motriz son varios, entre ellos podemos mencionar: movimientos incontrolados, dificultades de coordinación, alcance limitado, fuerza reducida, habla no inteligible, dificultad con la motricidad fina y gruesa, mala accesibilidad al medio físico. La deficiencia o discapacidad motriz es aquella alteración en huesos, articulaciones, músculos e incluso una afectación en el área motriz del cerebro, la cual impide la capacidad de movimiento y afecta en distintos niveles funciones como la manipulación, equilibrio, desplazamiento, habla o respiración.

Se puede clasificar en los siguientes trastornos: - Físico periféricos: Afectación en extremidades, articulaciones huesos y músculos. - Trastornos neurológicos: Daño que se origina en el cerebro (corteza motora cerebral) que se encarga de procesar y enviar la información de movimiento al resto del cuerpo, por lo tanto, origina dificultades en el movimiento, sensaciones y control de ciertas partes del cuerpo.

Causas prenatales: Aquellas que se adquieren antes del nacimiento, durante el embarazo. Existen varias causas, algunas de ellas se deben a enfermedades infecciosas o metabólicas que puede tener la madre durante el embarazo, por incompatibilidad de los componentes sanguíneos de los padres, etc.

Causas perinatales: Aquellas que aparecen en el mismo momento de nacer. Hay varias como en el caso anterior y alguno de estos ejemplos pueden ser la falta de oxígeno prolongada o la

obstrucción de las vías respiratorias, daños en el cerebro en el momento del parto (daño con el fórceps, por ejemplo), la prematuridad del bebé, etc.

Causas postnatales: Aquellas que aparecen una vez que el bebé ya ha nacido. Estas pueden ser de índole diferente, como, por ejemplo, que el niño se contagie de enfermedades como la meningitis, que sufra alguna hemorragia cerebral, trombos, etc.

Alteraciones de las articulaciones Los huesos son demasiado rígidos y por lo tanto no pueden doblarse sin sufrir daño. Por fortuna ciertos tejidos conectivos flexibles forman las llamadas articulaciones que mantienen unidos los huesos y al mismo tiempo permiten, en la mayoría de los casos ciertos movimientos. El presente trabajo nos servirá para tener conocimiento sobre las alteraciones que se producen en el desarrollo de las articulaciones, ya que es muy importante el conocer sobre este tema para poder diagnosticar y tratar patologías que se presenten en el ámbito laboral. Las anomalías presentes en las articulaciones han sido motivo de investigación científica durante muchos años, espero que el desarrollo de este trabajo sea sirva como inducción para poder tratar con más perspicacia dichas alteraciones. El desarrollo de las articulaciones se inicia durante la sexta semana y para finales de la octava se asemejan a las articulaciones del adulto, se clasifican en:

- Articulaciones fibrosas.
- Articulaciones cartilagosas.
- Articulaciones sinoviales.

**ARTICULACIONES FIBROSAS:** (Ejemplo: suturas entre los huesos planos de la bóveda craneana) en este tipo de articulaciones el mesoderma interpuesto entre las piezas óseas se transforma en un tejido fibroso denso, el cual contiene abundantes fibras de colágena y carece de cavidad sinovial. Los huesos se mantienen unidos gracias a este tejido. Las articulaciones fibrosas son articulaciones estáticas y tienen poca movilidad. Hay tres tipos: Suturas, Sindesmosis y Gonfosis.

**ARTICULACIONES CARTILAGINOSAS:** (Ejemplo: articulaciones costocondrales, neurocentrales, sínfisis pubiana) durante el desarrollo de este tipo de articulaciones, el

mesodermo ínter óseo se condensa hasta quedar convertido en fibrocartilago o cartilago hialino, o sea la conservación del ensamblaje óseo se da por medio de un cartilago hialino y no poseen cavidad sinovial. Estas articulaciones no permiten movimiento o el movimiento es mínimo. Los dos tipos de articulaciones cartilaginosas son: Sincondrosis, Sífnisis.

**ARTICULACIONES SINOVIALES:** (Ejemplo: hombro, codo, las rodillas) durante la formación de este tipo de articulación, el mesénquima interzonal entre los huesos en proceso de desarrollo se diferencian como se describe a continuación: -A nivel periférico, el mesénquima da origen a los ligamentos capsulares o cápsulas ligamentosas y a otros ligamentos periféricos. \_A nivel central, el mesénquima desaparece, entre los huesos, al desaparecer deja constituida la cavidad articular propiamente dicha. \_En las zonas donde recubre la capsula fibrosa y las superficies articulares, forma la membrana sinovial, una parte de la capsula articular. En una etapa ulterior como consecuencia de los movimientos de las articulaciones, la membrana sinovial desaparece de las superficies óseas recubiertas por cartilago hialino. Un ambiente intrauterino anómalo que restrinja el movimiento embrionario y fetal puede interferir en el desarrollo articular y causar la fijación de las articulaciones. En algunas articulaciones sinoviales (las rodillas, por ejemplo) las capsulas ligamentosas proyecta hacia la cavidad una lámina de tejido conectivo, que se convierte en un disco fibrocartilaginoso biconcavo conocido como Menisco. La estructura de estas articulaciones les permite libertad de movimiento, por ende, todas las articulaciones sinoviales se clasifican funcionalmente como diartrosis.

### **2.3 Fisiopatología del sistema nervioso central.**

Las principales funciones del sistema nervioso son detectar, analizar y transmitir información. La información se recopila por medio de sistemas sensoriales integrados por el cerebro, entonces se usa para generar señales hacia vías motoras y del sistema nervioso autónomo para el control del movimiento, así como de funciones viscerales y endocrinas. Tales acciones están controladas por neuronas, las cuales están interconectadas para formar redes emisoras de señales que incluyen sistemas motores y sensoriales. Además de las neuronas, el sistema nervioso contiene células neurogliales que desempeñan diversas funciones inmunitarias y de



sostén, y modulan la actividad de las neuronas. El entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades del sistema nervioso requiere conocimiento de las propiedades biológicas de las células neurales y gliales, y de las características anatómicas de las redes neurales.

En la primera parte de este capítulo se revisan varios aspectos básicos de la histología, la fisiología celular y la anatomía del sistema nervioso. La comprensión de las causas de las enfermedades neurológicas requiere conocimiento de mecanismos moleculares y bioquímicos. Los descubrimientos en los campos de la biología molecular y la genética han puesto a disposición información importante acerca de los mecanismos de varias enfermedades. Más adelante en este capítulo se analizan varios trastornos neurológicos en los cuales se conocen algunos de los mecanismos moleculares de la patogenia, entre ellos: enfermedad de neurona motora, enfermedad de Parkinson, miastenia grave, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y eventos vasculares cerebrales (apoplejía). Interesantes avances en el entendimiento de estas enfermedades y la superposición de las mismas están llevando a nuevos blancos terapéuticos, y a la esperanza de tratar mejor estas devastadoras enfermedades.

La lesión cerebral se manifiesta por cambios en el nivel de conciencia y alteraciones de la función motora, sensitiva y cognitiva. La conciencia es un estado de conocimiento de sí mismo y del entorno. Existe en un continuo de alerta y sueño normal hasta los estados patológicos de estupor y coma. En la lesión cerebral progresiva, el inicio del coma puede seguir una progresión cefalocaudal con cambios característicos a nivel de la conciencia, actividad respiratoria, reflejos pupilares y oculo vestibulares, y tono muscular que se presentan conforme se afectan el diencéfalo hacia la médula. La muerte cerebral se define como la pérdida irreversible de la función cerebral, incluida la del tronco cerebral. La exploración física debe revelar por lo menos la ausencia de respuesta, reflejos del tronco cerebral y esfuerzo respiratorio. El estado vegetativo se caracteriza por pérdida de las funciones cognitivas y conciencia de sí mismo y del entorno, en tanto que las funciones vegetativas permanecen intactas. Muchos de los agentes que provocan lesiones cerebrales lo hacen por medio de las vías comunes, incluida la hipoxia o la isquemia, la acumulación de

neurotransmisores excitadores, aumento de la PIC, y edema cerebral. La privación de oxígeno (p. ej., hipoxia) o flujo sanguíneo (p. ej., isquemia) puede tener efectos nocivos en las estructuras cerebrales. La isquemia focal provoca lesión cerebral localizada, como en el accidente cerebrovascular. La isquemia general, como en el paro cardíaco, se presenta cuando el flujo sanguíneo de todo el cerebro es inadecuado, provocando déficits generales como alteración del estado mental.

Los efectos de las lesiones cerebrales traumáticas se pueden dividir en 2 categorías: lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias son resultado del impacto directo, lo que provoca fractura del cráneo, concusión o contusión. En las lesiones secundarias, el daño es producto de hinchazón cerebral subsecuente; formación de hematoma epidural, subdural o intracraneal; infección; hipoxia cerebral; e isquemia. Incluso si no hay ruptura del cráneo, un golpe en la cabeza puede provocar daño cerebral grave y difuso. Tales lesiones cerradas varían en gravedad y se pueden clasificar como focales y difusas. Las lesiones difusas incluyen concusión y lesión axonal difusa. Las lesiones focales incluyen contusión, laceración y hemorragia.

## **2.4.- Fisiopatología de las funciones superiores.**

El desarrollo de un trastorno psiquiátrico depende de una multitud de factores, que incluyen trauma acumulativo y del desarrollo y circunstancias peritraumáticas como apoyos sociales, vinculación, y el perfil neurobiológico y psicológico de la persona. Estos factores causan cambios en el encéfalo y en el funcionamiento neural. La investigación reciente ha profundizado en la comprensión de cómo esta compleja interacción contribuye a la psicopatología y por tanto al modo en que un individuo puede fortalecerse contra los destrozos del trauma. A través de la identificación de aquellos que son vulnerables y están en riesgo de desarrollar psicopatología, los especialistas pueden comenzar a seleccionar intervenciones que fomenten la resiliencia y mantengan el bienestar psicológico. La resiliencia es la capacidad de adaptarse con éxito a factores estresantes extremos. Entre los factores psicobiológicos de resiliencia que se han identificado están emociones positivas u optimismo y humor, estilo de afrontamiento activo, flexibilidad cognitiva, brújula moral, ejercicio físico y

apoyo social<sup>38</sup>. Sin duda el cuerpo de conocimiento creciente sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos continuará llevando a psicoterapias y conductas de vida para favorecer la resiliencia y la prevención de trastornos psiquiátricos.

El término cognición se refiere a todos los procesos por los cuales la información sensorial se transforma, reduce, elabora, almacena, recupera y utiliza. Implica la percepción de señales sensoriales y la capacidad de aprender y manipular nueva información, reconocer objetos familiares y recuperar experiencias pasadas, resolver problemas, pensar de manera abstracta y hacer juicios. La demencia es un síndrome de deterioro del funcionamiento cognitivo lo suficientemente grave para interferir en el desempeño ocupacional o social. Es un trastorno discapacitante común en adultos mayores, y constituye un problema de salud pública creciente debido a la cantidad de adultos mayores que experimentan pérdida cognitiva.

**Fisiopatología** Como los cuerpos de las células sensitivas y motoras están en distintas localizaciones, un trastorno del cuerpo de las células nerviosas habitualmente afecta el componente sensitivo o motor, pero pocas veces a ambos.

El coma es por tanto un síndrome. En la Clasificación internacional de trastornos de la salud (ICD-10) se le asigna la letra R (síntomas y diagnósticos). El coma es una expresión de un fuerte trastorno de las funciones cerebrales y por tanto con peligro de muerte. El desarrollo (pronóstico) del paciente comatoso es dependiente de las enfermedades subyacentes y de la asistencia médica

**Causas** Trastorno metabólico – coma metabólico • Trastorno del metabolismo del azúcar. o Hipoglucemia o Hiperglucemia, Coma diabético (vea diabetes mellitus).

Deficiencia de O<sub>2</sub> o exceso de CO<sub>2</sub> en la sangre. o En trastorno en la recepción de oxígeno (vías respiratorias, pulmones) o En colapso circulatorio (después de pocos segundos) • Insuficiencia renal (Coma urémico) • Insuficiencia hepática (Coma hepático) • Otras causas metabólico (trastornos del metabolismo congénitos, mixedema, etc.) • Causas hormonales

(insuficiencia de la hipófisis: Síndrome de Sheehan, Enfermedad de Addison, insuficiencia de las glándulas suprarrenales, etc.).

Generalmente se produce por accidente, aunque y en menor medida, puede ser intencional, el uso excesivo de drogas como estupefacientes o el mismo alcohol son los protagonistas, produciendo el más común, el coma etílico. • Ocasionalmente puede ser producido por venenos, sean naturales o artificiales. • Cuando es médicamente recomendado, para evitar que movimientos innecesarios o esfuerzos del paciente impidan algún proceso de cicatrización, generalmente de accidente vascular cerebral, el paciente es inducido a un coma artificial. • Las más frecuentes son las producidas por alergias. Fisiopatología El coma es producto de lesiones estructurales del sistema nervioso central, tales como hemorragias, tumores, inflamaciones, edemas, etc. Puede también ser consecuencia de un fallo difuso metabólico o tóxico que afectan a los núcleos de la base, un complejo bosquejo nervioso ubicado a lo largo del tallo cerebral, del cual dependen el estado de alerta y la vida de relación. Se ha establecido una división de acuerdo a criterios clínicos y corresponde a la reacción a determinados estímulos. Según la clasificación empleada se pueden distinguir de tres a cuatro grados de coma:

- Primer grado: reacción selectiva al dolor, movimiento de pupilas inalterado, movimiento de los ojos por estímulo del órgano del equilibrio intacto (vestibuloreflejo ocular).
- Segundo grado: reacción desordenada al dolor, movimiento en masa, bizcar (movimiento divergente de los ojos).
- Tercer grado: sin defensa, sólo reflejos fugaces, falta el reflejo vestíbulo-ocular, reacción pupilar debilitada.
- Cuarto grado: sin reacción al dolor, sin reacción de las pupilas, ausencia de los demás reflejos de protección.

En la medicina de emergencia se ha establecido la escala de Glasgow, auxiliar en la toma de decisiones, si es necesario aplicar oxigenación. Esta escala comprende evaluaciones a nivel de respuesta ocular, respuesta motora y respuesta verbal, cada una con sus respectivos puntajes. El puntaje mínimo que puede tener una persona en estado de coma es 3 y el puntaje máximo que puede tener una persona sana es 15, según esta escala. Coma inducido o artificial Este término es usado para una sedación o narcosis, que no es más que la inducción de la pérdida de la conciencia por medicamentos. En el que no necesariamente implica se tenga pérdida total de la conciencia, se puede aplicar

aún con una ligera sedación con el fin de tranquilizar al paciente. Esto aclara por qué algunos pacientes puestos en coma artificial tienen recuerdos y percepciones durante este estado. En una sedación profunda, por ejemplo con barbitúricos (dado el caso con control por electroencefalografía).

La epilepsia es un trastorno cerebral en el cual una persona tiene convulsiones repetidas durante un tiempo. Las crisis convulsivas son episodios de actividad descontrolada y anormal de las neuronas que puede causar cambios en la atención o el comportamiento. Causas La epilepsia ocurre cuando los cambios en el tejido cerebral hacen que los cerebros están demasiado excitables o irritables. Como resultado de esto, el cerebro envía señales anormales, lo cual ocasiona convulsiones repetitivas e impredecibles. (Una sola convulsión que no sucede de nuevo no es epilepsia). La epilepsia puede deberse a un trastorno de salud o a una lesión que afecte el cerebro. O, la causa puede ser desconocida (idiopática). Las causas comunes de epilepsia incluyen: • Accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) • Demencia, como el mal de Alzheimer • Lesión cerebral traumática • Infecciones, como absceso cerebral, meningitis, encefalitis y VIH/SIDA • Problemas cerebrales presentes al nacer (anomalía cerebral congénita) • Lesión cerebral que ocurre durante o cerca del momento del nacimiento • Trastornos metabólicos presentes al nacer (como fenilcetonuria) • Tumor cerebral • Vasos sanguíneos anormales en el cerebro • Otra enfermedad que dañe o destruya el tejido cerebral • Trastornos epilépticos congénitos (epilepsia hereditaria).

Infecciones del sistema nervioso central Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son frecuentes y figuran en el diagnóstico diferencial de diversos síndromes neurológicos. Todas ellas necesitan una asistencia urgente, especialmente las meningitis bacterianas, algunas encefalitis víricas, los empiemas subdurales o los abscesos epidurales, constituyendo en algunos casos verdaderas emergencias médicas o quirúrgicas. Las infecciones del SNC pueden clasificarse según diferentes criterios: según la forma de presentación y curso clínico, según la región del SNC afecto o según el tipo de agente causante. Este último es el criterio utilizado principalmente en este capítulo para desarrollar las infecciones del SNC más frecuentes en la

asistencia clínica urgente. – Bacterianas. Meningoencefalitis agudas, meningoencefalitis subagudas, abscesos, empiema subdural, mielitis-absceso epidural. – Víricas – Micóticas – Parasitarias – Infecciones por toxinas bacterianas Meningoencefalitis bacterianas agudas Las meningoencefalitis bacterianas agudas precisan atención urgente por su alta morbimortalidad a pesar del descenso de ésta en los últimos años. La mortalidad de meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* era del 75-100% antes de la introducción de tratamientos antibióticos a principios del siglo XX. Las campañas de vacunación de los últimos 10 años han provocado un descenso en la incidencia de enfermedad por *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* del 98 y 66% respectivamente. Esto ha dado lugar a un cambio en la epidemiología: anteriormente la infección por *H. influenzae* era la más frecuente y actualmente lo son las debidas a *S. pneumoniae* (47%), seguida de *N. meningitidis* (25%) y *Listeria monocytogenes* (8%).

## 2.5 Fisiopatología de la hematopoyesis

El plasma, un líquido, está constituido por del 90% al 91% de agua por peso, del 6,5% al 8% de proteínas por peso y el 2% de otras pequeñas sustancias moleculares. El agua del plasma funciona como un vehículo para los materiales que se transportan en la sangre. Como medio de transporte, el plasma lleva nutrientes desde el tubo digestivo y oxígeno desde los pulmones a las células del cuerpo al tiempo que recoge los desechos celulares para entregarlos a los órganos que se encargan de la excreción. También transporta hormonas y facilita el intercambio de mediadores químicos. El plasma participa en el equilibrio electrolítico y en el acidobásico, y contiene las proteínas plasmáticas que contribuyen a la regulación osmótica de los líquidos corporales. Además, ya que el agua posee una gran capacidad para conservar el calor, el plasma absorbe y distribuye gran parte del calor que se genera en el cuerpo. Proteínas del plasma Son los solutos más abundantes del plasma. La presencia de estas proteínas es lo que distingue la composición del plasma de la del líquido intersticial. Los principales tipos de proteínas plasmáticas son albúmina, globulinas y fibrinógeno. Excepto por las hormonas transportadas por la sangre y las  $\gamma$ -globulinas, la mayor parte de las proteínas plasmáticas se produce en el hígado, que las secreta hacia la sangre. La albúmina es la más abundante y constituye un total aproximado del 54% de las

proteínas plasmáticas. No atraviesa los poros de la pared capilar para entrar al líquido intersticial y, por lo tanto, contribuye a la presión osmótica del plasma y al mantenimiento del volumen sanguíneo. La albúmina también funciona como un transportador de ciertas sustancias y actúa como una solución amortiguadora de la sangre.

Las globulinas comprenden cerca del 38% de las proteínas plasmáticas. Hay 3 tipos de globulinas: las  $\alpha$ -globulinas, que transportan bilirrubina y esteroides; las  $\beta$ -globulinas, que transportan hierro y cobre; y las  $\gamma$ -globulinas, que son los anticuerpos del sistema inmunitario. El fibrinógeno constituye alrededor del 7% de las proteínas plasmáticas. Es una proteína soluble que se polimeriza para formar la proteína insoluble fibrina durante la coagulación de la sangre. El 1% restante de las proteínas circulantes está formado por hormonas, enzimas, complemento y transportadores de los lípidos. Elementos formes de la sangre Incluyen eritrocitos, leucocitos y plaquetas, que se originan en la médula ósea<sup>2</sup>. En la figura 25-2 se ilustra un frotis de sangre. No todas las células de la sangre, o elementos formes, son células verdaderas. Los eritrocitos carecen de núcleo u orgánulos, y las plaquetas sólo son fragmentos celulares. La mayor parte de los elementos formes no se divide. Por lo tanto, la división celular en la médula ósea tiene que renovarlas continuamente.

La generación de los elementos formes tiene lugar en el sistema hematopoyético (del griego haima, «sangre», y poiesis, «hacer»). El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes y sus precursores, la médula ósea donde se originan y los tejidos linfoides donde algunos elementos formes circulan conforme se desarrollan y maduran. La hematopoyesis inicia en las células endoteliales de los vasos sanguíneos en desarrollo durante la quinta semana de gestación y continúa en el hígado y el bazo. Después del nacimiento, la médula ósea asume gradualmente esta función. Una parte de la hematopoyesis también puede ocurrir en el bazo o el hígado. La médula ósea es una red de tejido conectivo que contiene elementos formes inmaduros. En los lugares donde la médula es hematopoyéticamente activa, produce tantos eritrocitos que es de color rojo, de ahí el nombre de médula ósea roja. También están presentes células de grasa en la médula ósea, pero son inactivas por lo que se refiere a generación de elementos formes.

La médula que está formada sobre todo por células grasas se llama médula ósea amarilla. Durante el crecimiento esquelético activo, la médula roja es reemplazada de manera gradual por médula amarilla en la mayor parte de los huesos largos. En los adultos, la médula roja está restringida en gran medida a los huesos planos de la pelvis, las costillas y el esternón. Cuando la demanda de reemplazo de células rojas aumenta, como en la anemia hemolítica, la médula roja puede resustituirse por médula amarilla.

**Precusores de los elementos formes** La población de elementos formes de la sangre de la médula ósea está conformada por 3 tipos de células: células madre autorrenovables, células progenitoras (parentales) diferenciadas y elementos formes funcionales maduros. Todos los precusores de los elementos formes de las series de eritrocitos (es decir, glóbulos rojos), mielocitos (es decir, granulocito o monocito), linfocitos (es decir, linfocito T y linfocito B) y megacariocitos (es decir, plaquetas) se derivan de una pequeña población de células primitivas llamadas células madre pluripotenciales. El potencial que poseen en toda su vida para proliferar y autorrenovarse las hace una fuente indispensable y salvadora de las células de reserva para todo el sistema hematopoyético. Varios niveles de diferenciación conducen al desarrollo de células unipotenciales comprometidas, que son las progenitoras de cada uno de los tipos de elementos formes. Estas células se conocen como unidades formadoras de colonias (UFC). Estas células progenitoras tienen sólo capacidad limitada para la autorrenovación pero conservan el potencial para diferenciarse en células precursoras de un linaje específico. Las células precursoras poseen características morfológicas que las identifican como las primeras células de una línea celular particular. Han perdido su capacidad para auto-renovarse pero experimentan división celular y diferenciación, y con el tiempo originan linfocitos, mielocitos, megacariocitos o eritrocitos maduros.

**HEMATOPOYESIS** • Los glóbulos blancos se forman a partir de células madre hematopoyéticas que se diferencian en células progenitoras comprometidas que a su vez se transforman en los linajes mielógenos y linfocíticos necesarios para la formación de los



diferentes tipos. • El crecimiento y reproducción de las diferentes células madre está controlado por factores estimuladores de colonias y otras citocinas y mediadores químicos.

En condiciones normales, la cantidad y masa total de cada tipo de elemento forme circulante permanecen relativamente constantes. Los elementos formes se producen en cantidades distintas según las necesidades y los factores reguladores. Se supone que esta regulación de los elementos formes está por lo menos parcialmente controlada por factores de crecimiento similares a las hormonas, llamados citocinas. Las citocinas son una familia de mediadores de vida corta que estimulan la proliferación, diferenciación y activación funcional de los distintos elementos formes. Muchas citocinas que se derivan de linfocitos o de células de estroma de médula ósea estimulan el crecimiento y la producción de nuevos elementos formes. Algunos miembros de esta familia se llaman factores estimuladores de colonias (FEC) por su habilidad para promover el crecimiento de colonias de células hematopoyéticas en el laboratorio. Los FEC que actúan sobre las células progenitoras comprometidas incluyen eritropoyetina (EPO), que estimula la producción de GR; factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (FEC-GM, el cual estimula los progenitores de granulocitos, monocitos, eritrocitos y megacariocitos; factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G), el cual promueve la proliferación de neutrófilos; factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M), que induce las colonias de macrófagos; y trombopoyetina (TPO), la cual estimula la diferenciación de las plaquetas. Otras citocinas, como interleucinas, interferones y factor de necrosis tumoral, apoyan la proliferación de células madre y el desarrollo de linfocitos, y actúan de forma sinérgica para ayudar en las diversas funciones de los FEC.

Los genes de la mayor parte de los factores de crecimiento hematopoyético se han clonado y han generado sus proteínas recombinantes para emplearlas en una gran variedad de problemas clínicos. Algunos ejemplos de factores con utilidad clínica son EPO, TPO, FEC-G y FEC-GM. Se emplean para tratar la insuficiencia de médula ósea causada por quimioterapia o anemia aplásica, anemia de la insuficiencia renal y cáncer, neoplasias hematopoyéticas, enfermedades infecciosas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y enfermedades congénitas y mieloproliferativas. Los factores de crecimiento se utilizan para

umentar las células madre periféricas para trasplante y para acelerar la proliferación celular después de trasplante de médula ósea. Muchas de estas formas de utilización todavía se investigan y se crean nuevos factores.

**Trastornos de las células madre hematopoyéticas** Es posible que la poca proliferación de la población de células madre ocasione un fallo en la producción de uno o varios tipos de células. Por ejemplo, se desarrolla anemia aplásica cuando las células madre multipotencial dejan de crecer y de proveer células para la diferenciación. El resultado es anemia, trombocitopenia y granulocitopenia (pancitopenia) concurrentes. Por otro lado, las enfermedades mieloproliferativas se caracterizan por una médula ósea hipercelular y una tendencia a elevadas cantidades de sangre periférica. La producción excesiva no regulada de la masa de eritrocitos se denomina policitemia. Hay trombocitosis cuando la médula ósea produce demasiadas plaquetas. Las leucemias representan una diversidad de enfermedades que se caracterizan por una proliferación anómala de leucocitos. En la curación potencial de ésta y muchas otras afecciones se utilizan células madre hematopoyéticas como parte del tratamiento. Muchas personas con leucemia reciben trasplantes de células madre que ayudan de modo notable a lograr una remisión. Los trasplantes de células madre se centran en corregir la insuficiencia de la médula ósea, inmunodeficiencias, defectos y tumores hematológicos, así como errores del metabolismo heredados. Las fuentes de células madre incluyen la médula ósea y la sangre del cordón umbilical, los cuales rellenan el recipiente con una población normal de células madre pluripotenciales. Los trasplantes de células madre pueden provenir del mismo paciente (autólogo) o de un donador histocompatible (alógeno). A menudo, se recurre a los trasplantes autólogos para reponer las células madre después de una dosis alta de quimioterapia o radiación. La sangre del cordón umbilical procedente de donadores de ALH compatibles es una opción de trasplante para niños y tiene menos riesgo de enfermedad injerto contra huésped.

Las pruebas diagnósticas sanguíneas incluyen hemograma, o biometría hemática, VSG y aspiración y biopsia de médula ósea. El hemograma se utiliza para describir la cantidad y características de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La VSG se usa para detectar inflamación.

Aspiración de médula ósea es la extracción de la parte líquida de la médula desde el interior de la cavidad. El análisis del aspirado de médula ósea se centra en la morfología celular y en la determinación del recuento diferencial de células. Una biopsia de médula ósea toma una muestra sólida de la misma, lo cual permite estudiar todas las células de la médula y detectar las lesiones focales y la extensión de los procesos patológicos en la médula.

## 2.6 Fisiopatología de la hemostasia.

Hemostasia se refiere a la detención del flujo sanguíneo. El proceso normal de la hemostasia se regula mediante una disposición compleja de activadores e inhibidores que mantienen la fluidez sanguínea y evitan que la sangre salga del compartimiento vascular. La hemostasia es normal cuando sella un vaso sanguíneo para evitar la pérdida de sangre y la hemorragia. Es anómala cuando causa coagulación sanguínea inapropiada o cuando la coagulación es insuficiente para detener el flujo de sangre desde el compartimiento vascular. Los trastornos de la hemostasia caen en 2 categorías principales: formación inapropiada de coágulos dentro del sistema vascular (trombosis) e incapacidad de la sangre para coagularse en respuesta a un estímulo apropiado (hemorragia).

La hemostasia se divide en 3 etapas: 1. Constricción vascular. 2. Formación del tapón plaquetario. 3. Coagulación sanguínea. Durante el proceso de hemostasia, las hebras de fibrina similares al pelo pegan las plaquetas agregadas para formar la base estructural del coágulo sanguíneo.

En presencia de fibrina, el plasma se vuelve gelatinoso y atrapa eritrocitos y otros elementos formados en la sangre. La hemostasia se completa cuando el tejido fibroso crece hacia el coágulo y sella el agujero en el vaso.

**Constricción vascular** El espasmo de los vasos constriñe el vaso y reduce el flujo sanguíneo. Es un fenómeno transitorio que suele durar minutos u horas. El espasmo de los vasos se inicia por lesión endotelial y es causado por mecanismos locales y humorales. Los reflejos neurales y el tromboxano A (TXA de las plaquetas y otros mediadores, como la serotonina,  $\alpha$ -adrenérgico 2), una prostaglandina liberada de las plaquetas y otros mediadores, como la

serotonina, contribuyen a la vasoconstricción. El vasoconstrictor más poderoso es la endotelina. La prostaciclina, otra prostaglandina liberada del endotelio del vaso, produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria en el endotelio no lesionado circundante.

**Formación del tapón plaquetario** El tapón plaquetario, la segunda línea de defensa, se inicia cuando las plaquetas entran en contacto con la pared vascular. Pequeñas rupturas en la pared del vaso a menudo se sellan con el tapón plaquetario y no con un coágulo de sangre. Las plaquetas, o trombocitos, son grandes fragmentos del citoplasma de células de la médula ósea llamados megacariocitos.

La plaqueta tiene una vida media cercana a 8 a 12 días y luego los macrófagos se encargan de descomponerla y eliminarla. La concentración sérica normal se aproxima a 150 000 a 400 000 plaquetas por microlitro ( $\mu\text{l}$ ) de sangre. La producción de plaquetas está controlada por una proteína, llamada trombopoyetina, que causa proliferación y maduración de megacariocitos. Las fuentes de trombopoyetina incluyen hígado, riñones, músculo liso y médula ósea. Las plaquetas, poseen una membrana celular pero no núcleo y no pueden reproducirse. La membrana celular tiene fosfolípidos que ayudan en el proceso de coagulación. Aunque carecen de un núcleo, tienen muchas de las características de una célula completa.

La membrana celular externa está cubierta por una capa de glucoproteínas, glucosaminoglucanos y proteínas de coagulación. Una de las glucoproteínas importantes es GPIIb/IIIa, que se une al fibrinógeno y une las plaquetas entre sí. Microtúbulos y filamentos de actina y miosina que soportan la membrana celular mantienen la forma de la plaqueta.

Las plaquetas tienen mitocondrias y sistemas enzimáticos capaces de producir trifosfato de adenosina (ATP) y difosfato de adenosina (ADP). Poseen también las enzimas necesarias para la síntesis de la prostaglandina,  $\text{TXA}_2$ , que se requiere para su función en la hemostasia. Las plaquetas tienen 2 tipos específicos de gránulos ( $\alpha$  y  $\theta$ ) que liberan mediadores para la hemostasia<sup>2, 4</sup>. Los  $\alpha$ -gránulos expresan selectina P, una proteína adhesiva en su superficie y contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand (FvW), fibronectina, factores V y VIII, factor

plaquetario 4 (una quimiocina que se une a heparina), factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento transformador (FCT- $\alpha$ ) y trombospondina. La liberación de factores de crecimiento da como resultado la proliferación y crecimiento de células endoteliales vasculares, células de músculo liso y fibroblastos, y es importante en la reparación vascular. Los  $\theta$ -gránulos, o gránulos densos, contienen ADP y ATP, calcio ionizado, histamina, serotonina y adrenalina, los cuales contribuyen a la vasoconstricción.

La formación del tapón plaquetario implica adhesión y agregación de plaquetas. Las plaquetas son atraídas a la pared del vaso dañado, se activan y cambian de discos lisos a esferas espinosas, con lo que exponen los receptores de glucoproteína en sus superficies. La adhesión de plaquetas requiere una molécula de proteína llamada factor de von Willebrand, que se fuga hacia el tejido lesionado desde el plasma. Este factor es producido por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y circula en la sangre como una proteína portadora para el factor de coagulación VIII. La adhesión a la capa subendotelial del vaso tiene lugar cuando el receptor de plaquetas se une al FvW en el sitio de la lesión, lo que liga la plaqueta a las fibras de colágeno expuestas.

La agregación plaquetaria ocurre poco después de la adhesión. La secreción del contenido de los gránulos de plaquetas actúa como mediadora. La liberación del contenido corporal denso tiene particular importancia porque se requiere calcio para el componente de coagulación de la hemostasia y el ADP es un mediador de la agregación plaquetaria. La liberación de ADP facilita también su liberación de otras plaquetas, lo cual conduce a la amplificación del proceso de agregación. Además de ADP, las plaquetas secretan la prostaglandina TXA<sub>2</sub>, que es un estímulo importante para la agregación plaquetaria. Las acciones combinadas de ADP y TXA<sub>2</sub> conducen a la expansión del agregado plaquetario que se convierte en el tapón hemostático primario. El tapón plaquetario se estabiliza conforme la vía de coagulación se activa en la superficie plaquetaria y el fibrinógeno se convierte en fibrina. Esto crea una red de fibrina que cimienta las plaquetas y otros componentes sanguíneos juntos.

La selectina P también es parte del proceso de agregación plaquetaria puesto que se une a leucocitos, que, con sustancias plaquetarias como FCDP, participan en la cicatrización de la pared del vaso.

La membrana plaquetaria desempeña una función relevante en la adhesión de plaquetas y el proceso de coagulación. La cubierta de glucoproteínas en su superficie controla las interacciones con el endotelio vascular. En condiciones normales, las plaquetas evitan la adhesión al endotelio, pero interactúan con áreas lesionadas de la pared vascular y el colágeno expuesto más profundo. Los receptores de glucoproteína (GPIIb/IIIa) en la membrana plaquetaria se unen a fibrinógeno y vinculan plaquetas. La formación defectuosa del tapón plaquetario causa hemorragia en personas con insuficiencia de plaquetas o FvW. Además de sellar las rupturas vasculares, las plaquetas desempeñan una función casi continua en el mantenimiento de la integridad vascular normal.

Pueden aportar factores de crecimiento para las células musculares lisas endoteliales y arteriales. Las personas con insuficiencia plaquetaria tienen permeabilidad capilar incrementada y sufren pequeñas hemorragias cutáneas por traumatismos o cambios en la presión arterial.

Los inhibidores de la agregación plaquetaria, incluidos ácido acetilsalicílico, clopidogrel y ticlopidina, pueden consumirse para evitar la agregación plaquetaria y la formación de coágulos en personas que están en riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. El tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas inhibe la síntesis de prostaglandina, incluida TXA<sub>2</sub>. El clopidogrel y la ticlopidina alcanzan sus efectos plaquetarios al inhibir la vía de ADP en las plaquetas. A diferencia del ácido acetilsalicílico, estos fármacos tienen un efecto en la síntesis de prostaglandina. Tanto el clopidogrel como la ticlopidina prolongan el tiempo de hemorragia. Sin embargo, los efectos secundarios más graves de la ticlopidina son neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica<sup>3</sup>. Estudios de ensayos aleatorizados demostraron que el clopidogrel en combinación con ácido

acetilsalicílico se relaciona con una reducción de accidentes cardíacos mayores, similar a combinar ticlopidina con ácido acetilsalicílico, y parecieron más seguros.

Las Antiplatelet Therapy Guidelines publicadas de manera conjunta por la American Heart Association y el American College of Cardiology se actualizaron para sugerir que el empleo del inhibidor de la bomba de protones con tratamiento antiplaquetario, en específico con clopidogrel, podría causar efectos cardíacos adversos por la interacción del fármaco con el citocromo P4507 . Así, aunque agregar un inhibidor de la bomba de protones a la mayor parte del tratamiento antiplaquetario parece ser eficaz, se recomienda que el clopidogrel se administre sin un inhibidor de la bomba de protones por los posibles efectos secundarios cardiovasculares negativos.

**HEMOSTASIA** • Hemostasia es el proceso ordenado por pasos para detener la hemorragia que incluye vasoespasmo, formación de un tapón plaquetario y desarrollo de un coágulo de fibrina. • El proceso de coagulación sanguínea requiere la presencia de plaquetas producidas en la médula ósea, FvW generado por el endotelio vascular y factores de coagulación sintetizados en el hígado, con la utilización de vitamina K. después del consumo de estos fármacos, lo que indica que se requiere más investigación para entender los mecanismos que originan la trombocitopenia y mejorar los métodos para la detección de esta complicación.

**Coagulación sanguínea** La cascada de coagulación es parte del proceso hemostático. Es un proceso por pasos que promueve la conversión de la proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en fibrina. Las hebras de fibrina insoluble crean una red que pega las plaquetas y otros componentes de la sangre para formar el coágulo. Muchas sustancias que promueven la formación del coágulo (factores de procoagulación) o la inhiben (factores de anti-coagulación) controlan el proceso de coagulación. Cada uno de los factores de procoagulación o coagulación, identificados con números romanos, realiza un paso específico en el proceso de coagulación. La activación de un factor de procoagulación o proenzima está diseñada para activar el siguiente factor en la secuencia (efecto de cascada). Como la mayoría de los factores de procoagulación inactivos está presente en la sangre todo el tiempo, el

proceso de varios pasos asegura que no tenga lugar un episodio masivo de coagulación intravascular. Esto también significa que las anomalías del proceso de coagulación se presentan cuando uno o más de los factores son insuficientes o cuando las condiciones conducen a la activación inapropiada de alguno de los pasos. Casi todos los factores de coagulación son proteínas sintetizadas en el hígado. La vitamina K es necesaria para la síntesis de factores II, VII, IX y X, protrombina y proteína C. Si hay insuficiencia de vitamina K o insuficiencia hepática que imposibiliten la creación de suficiente protrombina, se desarrolla una tendencia hemorrágica. El calcio (factor IV) es necesario en todos excepto los 2 primeros pasos del proceso de coagulación. El cuerpo suele tener cantidades suficientes de calcio para estas reacciones. La inactivación del ion calcio evita que la sangre se coagule cuando se elimina del cuerpo. La adición de citrato a la sangre almacenada para fines de transfusión evita la coagulación al formar un quelato con el ion calcio.

El ácido etilendiaminotetraacético (AEDT), otro quelante, a menudo se agrega a muestras de sangre que se utilizan para análisis en el laboratorio clínico. El proceso de coagulación es resultado de la activación de lo que tradicionalmente se designa como las vías intrínseca y extrínseca, las cuales forman el activador de protrombina. La vía intrínseca, que es un proceso hasta cierto punto lento (puede producir coagulación en 1 min a 6 min), comienza en la circulación con la activación del factor XII. La vía extrínseca, que es un proceso mucho más rápido (puede producir coagulación en 15 s), inicia con el traumatismo del vaso sanguíneo o los tejidos circundantes y la liberación del factor tisular o tromboplastina tisular, una lipoproteína adhesiva, de las células sub endoteliales. Se compone de fosfolípidos de las membranas junto con un complejo de lipoproteína que actúa como una enzima proteolítica. Los pasos terminales en ambas vías son los mismos: activación del factor X y conversión de protrombina en trombina. La trombina actúa luego como una enzima para convertir fibrinógeno en fibrina, el material que estabiliza un coágulo. Ambas vías son necesarias para la hemostasia normal y existen muchas interrelaciones entre ellas. Cada sistema se activa cuando la sangre sale del sistema vascular. El sistema intrínseco se activa cuando la sangre entra en contacto con el colágeno en la pared del vaso lesionado. El sistema extrínseco se activa cuando la sangre se expone a extractos tisulares. Sin embargo, la hemorragia



secundaria por defectos en el sistema extrínseco no suele ser tan grave como la que resulta de defectos en la vía intrínseca.

La hemostasia, que se refiere a la detención del flujo de sangre, se divide en 3 etapas: 1. Vasoconstricción del vaso. 2. Formación del tapón plaquetario. 3. Desarrollo de un coágulo de sangre como resultado del proceso de coagulación. La retracción y la disolución del coágulo también son importantes para la hemostasia. El proceso implica la interacción de sustratos, enzimas, cofactores de proteína e iones calcio que circulan en la sangre o se liberan de las plaquetas y células en la pared del vaso.

En resumen, La hemostasia está diseñada para mantener la integridad del compartimiento vascular. El proceso se divide en 3 fases: vasoconstricción del vaso, que restringe el tamaño del vaso y reduce el flujo de sangre; adhesión plaquetaria y formación del tapón de plaquetas; y formación del coágulo de fibrina, que une el tapón de plaquetas. La retracción del coágulo, que tira de los bordes del vaso lesionado y, su disolución, que implica la acción de la plasmina para desintegrarlo y permitir que el flujo de sangre se restablezca y que la cicatrización tisular tenga lugar, también son procesos importantes de la hemostasia. La coagulación sanguínea requiere la activación por pasos de los factores de coagulación, que son controlados con cuidado por activadores e inhibidores.

## **2.7.- Trastornos hemodinámicos.**

Los trastornos hemorrágicos o el deterioro de la coagulación sanguínea pueden deberse a defectos en alguno de los factores que contribuyen a la hemostasia. Es posible que la hemorragia sea resultado de trastornos relacionados con el número o la función de las plaquetas, factores de coagulación e integridad de los vasos sanguíneos.

La hemorragia debida a trastornos plaquetarios refleja una disminución de la cantidad de plaquetas secundaria a la producción reducida, destrucción incrementada o función deteriorada. La hemorragia espontánea de trastornos plaquetarios con mucha frecuencia se relaciona con vasos pequeños de las membranas mucosas y la piel. Los sitios frecuentes de

hemorragia son las membranas mucosas de nariz, boca, tubo digestivo y cavidad uterina. La hemorragia cutánea se ve como pequeñas hemorragias (petequias) y zonas púrpuras de magulladuras (púrpura) en áreas dependientes en las que la presión capilar es mayor. Las petequias se ven casi exclusivamente en el padecimiento de insuficiencia plaquetaria y no de disfunción. La hemorragia de vasos intracraneales es un peligro raro con agotamiento plaquetario grave.

Los trastornos hemorrágicos o el deterioro de la coagulación sanguínea pueden ser consecuencia de defectos en cualquiera de los factores que contribuyen a la hemostasia: plaquetas, factores de coagulación o integridad vascular. El número de plaquetas circulantes puede reducirse (es decir, trombocitopenia) por producción reducida de la médula ósea, acumulación excesiva en el bazo o destrucción inmunitaria.

La función plaquetaria defectuosa (es decir, trombocitopatía) es causada por trastornos heredados (enfermedad de von Willebrand) o por medicamentos o enfermedad. Es posible que el deterioro de la coagulación sanguínea se deba a las insuficiencias de uno o más factores de coagulación conocidos. Las insuficiencias pueden ser secundarias a trastornos adquiridos (es decir, enfermedad hepática o deficiencia de vitamina K) o enfermedades heredadas (es decir, hemofilia A o enfermedad de von Willebrand). La hemorragia también tiene lugar en vasos estructuralmente débiles por alteraciones de la síntesis de componentes de la pared vascular (es decir, insuficiencia de vitamina C, niveles excesivos de cortisol como en la enfermedad de Cushing o el proceso de envejecimiento) o por daño secundario a mecanismos genéticos (es decir, telangiectasia hemorrágica), o la presencia de microtrombos. La CID se distingue por coagulación generalizada y hemorragia en el compartimiento vascular. Comienza con activación masiva de la cascada de coagulación y generación de microtrombos que causan oclusión vascular e isquemia tisular. La formación del coágulo consume todas las proteínas y plaquetas de coagulación disponibles, y produce hemorragia grave.

## **2.8.- Fisiopatología vascular.**

La hemorragia por trastornos vasculares a veces se denomina púrpura no trombocitopénica. Estos trastornos pueden ser el resultado de paredes vasculares estructuralmente débiles o de daño de los vasos por inflamación o respuestas inmunitarias. Muy a menudo se caracterizan por equimosis fácil, aparición espontánea de petequias y púrpura en piel, y membranas mucosas. El recuento plaquetario y los resultados de otras pruebas de factores de coagulación son normales en personas con trastornos hemorrágicos causados por defectos vasculares. Entre los trastornos vasculares que causan hemorragia están la telangiectasia hemorrágica, un trastorno autosómico frecuente caracterizado por capilares dilatados de pared delgada y arteriolas; insuficiencia de vitamina C (es decir, escorbuto), que conduce a síntesis insuficiente de colágeno y fallo de las células endoteliales para cementarse juntas de forma adecuada, lo que hace que la pared vascular sea frágil; enfermedad de Cushing, que causa atrofia proteínica y pérdida de soporte del tejido vascular por exceso de cortisol; y púrpura senil (es decir, equimosis en adultos mayores), ocasionada por deterioro de la síntesis de colágeno en el proceso de envejecimiento<sup>4</sup>. Los defectos vasculares también tienen lugar en el curso de la CID o como consecuencia de microtrombos y tratamiento con corticoesteroides.

La CID es una paradoja en la secuencia hemostática y se caracteriza por coagulación generalizada y hemorragia en el compartimiento vascular. No es una enfermedad primaria pero se observa como una complicación de una amplia variedad de afecciones. La CID comienza con activación masiva de la secuencia de coagulación por la generación no regulada de trombina, que conduce a la formación sistémica de fibrina. Además, los niveles de todos los anticoagulantes principales se reducen.

Los microtrombos resultantes causan oclusión vascular e isquemia tisular. La insuficiencia orgánica múltiple es posible. La formación del coágulo consume todas las proteínas de coagulación y plaquetas, lo que produce hemorragia grave.

El trastorno puede iniciarse por la activación de la vía intrínseca, de la extrínseca o de ambas. La activación por la vía extrínseca tiene lugar con liberación de factores tisulares y se

relaciona con complicaciones obstétricas, traumatismo, septicemia bacteriana y cánceres. La vía intrínseca se puede activar mediante daño endotelial extenso, con activación del factor XII. La lesión endotelial puede ser causada por virus, infecciones, mecanismos inmunitarios, estasis de la sangre o extremos de temperatura. Las vías de anti-coagulación afectadas se vinculan también con niveles reducidos de antitrombina y el sistema anticoagulante de proteína C en la CID. Hay evidencias de que la causa subyacente de la CID es la infección o inflamación y las citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina-1 y otros) que se libera en el proceso son los mediadores desencadenantes<sup>18</sup>. Estas citocinas no sólo median la inflamación, sino también pueden incrementar la expresión del factor tisular en las células endoteliales y de modo simultáneo disminuir la expresión de trombosmodulina. La trombosmodulina, una glucoproteína presente en la membrana celular de las células endoteliales, se une a trombina y actúa como un mecanismo regulador adicional en la coagulación. Los padecimientos clínicos comunes que pueden causar CID incluyen trastornos obstétricos, que explican el 50% de los casos, traumatismo masivo, shock, septicemia y enfermedad maligna.

Padecimientos obstétricos Desprendimiento de placenta. Síndrome de feto muerto. Preeclampsia y eclampsia. Embolia del líquido amniótico. Cánceres Cáncer metastático. Leucemia. Infecciones Infecciones bacterianas agudas (p. ej., meningitis meningocócica). Infecciones virales agudas. Infecciones por rickettsias (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocosas). Infecciones parasitarias (p. ej., paludismo). Shock Shock séptico. Shock hipovolémico grave. Traumatismo e intervención quirúrgica Quemaduras. Traumatismo masivo. Circulación extracorpórea relacionada con intervención quirúrgica. Mordedura de serpiente. Golpe de calor. Padecimientos hemorrágicos Reacciones a transfusión sanguínea.

Los factores que participan en los padecimientos que causan CID a menudo están interrelacionados. En complicaciones obstétricas, los factores tisulares liberados de líquido placentario necrótico o líquido tisular fetal o amniótico podrían desencadenar la CID. La hipoxia, el estado de shock y la acidosis que pueden coexistir contribuyen también al causar lesión endotelial. Las infecciones por bacterias gramnegativas dan como resultado liberación

de endotoxinas, que activan la vía extrínseca por liberación del factor tisular y la vía intrínseca por daño endotelial. Las endotoxinas inhiben también la actividad de la proteína C.

**Manifestaciones clínicas** Aunque la coagulación y la formación de microémbolos caracterizan la CID, por lo general, sus manifestaciones agudas se relacionan de manera más directa con los problemas hemorrágicos que la acompañan. La hemorragia puede evidenciarse como petequias, púrpura, rezuma de sitios de punción o hemorragia grave. La hemorragia posparto no controlada puede indicar CID. Es posible que los microémbolos obstruyan vasos sanguíneos y causen hipoxia tisular y daño necrótico a estructuras orgánicas, como riñones, corazón, pulmones y cerebro. En consecuencia, los signos clínicos comunes pueden deberse a insuficiencia renal, circulatoria o respiratoria, úlceras hemorrágicas agudas o convulsiones y coma. Una forma de anemia hemolítica puede presentarse cuando los eritrocitos se lesionan al pasar por vasos parcialmente bloqueados por trombos<sup>4</sup>. **Tratamiento** El tratamiento de la CID se dirige a controlar la enfermedad primaria, restituir componentes de la coagulación y evitar la activación posterior de mecanismos de coagulación. Las transfusiones de plasma congelado fresco, plaquetas o crioprecipitado que contiene fibrinógeno podrían corregir la insuficiencia del factor de coagulación.

### **Recurso web complementarios o adicionales para consulta.**

Carol M. Porth, Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos, [www.booksmedicos.org](http://www.booksmedicos.org)  
<http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas relacionado al tema.

### **Bibliografía básica y complementaria:**

Edición en español de la obra original en lengua inglesa Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Ninth Edition. Copyright © 2014, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. ISBN edición original: 978-1-4511-4600-4.

## **UNIDAD 3**

**Objetivo:** Caracterizar la función del pericardio. Comparar las manifestaciones clínicas de la pericarditis aguda y la crónica. Describir el impacto fisiológico del derrame pleural en la función cardíaca y vincularlo con el peligro para la vida que representa el taponamiento cardíaco.

### 3.1 FISIOPATOLOGÍA CORONARIA

El sistema circulatorio funciona como el sistema de transporte de los nutrientes y otros materiales hacia los tejidos, también elimina los productos de desecho. El sistema circulatorio puede dividirse en 2 partes: la circulación pulmonar y la circulación sistémica. El corazón bombea sangre por todo el sistema y los vasos sanguíneos sirven como tubos por los que fluye la sangre. El sistema arterial lleva sangre del corazón a los tejidos y las venas la conducen de regreso al corazón. El sistema cardiovascular es un sistema cerrado con un corazón derecho y uno izquierdo, conectados en serie. La circulación sistémica (que incluye al corazón izquierdo) suministra sangre a todos los tejidos. El corazón derecho produce el flujo sanguíneo para la circulación pulmonar. La sangre se mueve por la circulación en favor de un gradiente de presión y se desplaza del sistema arterial de presión alta al sistema venoso de presión baja. En el sistema circulatorio, la presión mantiene una relación inversa al volumen. La presión del lado arterial de la circulación, que contiene sólo alrededor de un sexto del volumen sanguíneo, es mucho mayor que la presión en el lado venoso de la circulación, que contiene casi 2 tercios de la sangre.

El pericardio es un saco membranoso de 2 capas que aísla al corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax e impide que se llene demasiado; también ayuda a prevenir la infección. Los trastornos del pericardio incluyen pericarditis aguda y crónica, derrame pericárdico con taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva con derrame. La principal amenaza de la enfermedad pericárdica es la compresión de las cámaras cardíacas. La pericarditis aguda puede ser de origen infeccioso o puede ser resultado de enfermedades sistémicas. Se caracteriza por dolor torácico, cambios ECG y frote pericárdico. La pericarditis recurrente casi siempre se relaciona con trastornos autoinmunitarios y los síntomas pueden ser mínimos. El derrame pericárdico, agudo o crónico, se refiere a la

presencia de un exudado en la cavidad pericárdica. Puede aumentar la presión intracardíaca, comprimir al corazón e interferir con el retorno venoso al corazón. La cantidad de exudado, la rapidez con la que se acumula y la elasticidad del pericardio determinan el efecto del derrame en la función cardíaca. El taponamiento cardíaco es la compresión del corazón por el exceso de líquido en el saco pericárdico que pone en peligro la vida. En la pericarditis constrictiva se desarrolla tejido cicatricial entre las capas visceral y parietal del pericardio seroso. Con el tiempo, este tejido se contrae e interfiere con el llenado cardíaco.

La EAC es un trastorno por disminución del flujo coronario, casi siempre a causa de aterosclerosis. La isquemia de miocardio se produce cuando existe disparidad entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno, y puede manifestarse como cardiopatía isquémica crónica o SCA. Los métodos diagnósticos de la EAC incluyen ECG, prueba de esfuerzo, estudios de imágenes nucleares, TC, IRM y angiografía en el laboratorio de cateterismo cardíaco. El SCA, que incluye AI/IMNEST e IMEST, se debe a múltiples procesos patológicos, como placas ateroscleróticas inestables, agregación plaquetaria y formación de trombo. La angina inestable es una forma acelerada de angina en la que el dolor es más frecuente, más intenso y más prolongado que en la angina estable crónica. El infarto de miocardio se refiere a la muerte isquémica del tejido miocárdico por obstrucción del flujo sanguíneo en las arterias coronarias a causa de la alteración de una placa y oclusión. El IMNEST y el IMEST difieren en términos de la extensión del daño miocárdico. Las complicaciones del IMEST incluyen arritmias que pueden ser mortales, insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, pericarditis, tromboembolia, ruptura de estructuras cardíacas y aneurismas ventriculares. Los métodos diagnósticos incluyen el empleo de vigilancia ECG y biomarcadores séricos. Los objetivos terapéuticos se enfocan en restablecer el flujo sanguíneo miocárdico mediante la reperfusión rápida de la arteria coronaria ocluida; prevención de la extensión del coágulo mediante el consumo de ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios y antitrombóticos; alivio del dolor, administración de oxígeno; y consumo de vasodilatadores (nitroglicerina) y bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para reducir las demandas de trabajo cardíaco.

Las miocardiopatías conllevan causas mecánicas y eléctricas de disfunción miocárdica. En la actualidad se clasifican en miocardiopatías primarias y secundarias con base en el compromiso genético o de otro sistema orgánico. Los síntomas de la mayoría de las miocardiopatías, ya sean primarias o secundarias, son los de la insuficiencia cardíaca y la MSC. Los tratamientos se enfocan en el control de los síntomas y la prevención de arritmias mortales. Las miocardiopatías primarias son de tipo genético, mixto o adquirido. Las miocardiopatías genéticas incluyen MCH, miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, miocardiopatía con ventrículo izquierdo no compactado, trastornos hereditarios en el sistema de conducción y conductopatías iónicas. Las miocardiopatías mixtas, que incluyen MSC, son de origen genético y adquirido. Las miocardiopatías adquiridas son las que se producen por un proceso inflamatorio (p. ej., miocarditis), por estrés (pericarditis takotsubo) o embarazo (miocardiopatía periparto). En muchos casos se desconoce la causa y se denomina miocardiopatía idiopática. Las miocardiopatías secundarias son enfermedades cardíacas en las que el compromiso miocárdico es parte de un trastorno sistémico generalizado (multiorgánico). Incluyen miocardiopatías relacionadas con fármacos, diabetes mellitus, distrofia muscular, trastornos autoinmunitarios y fármacos terapéuticos para el cáncer (radiación y fármacos quimioterapéuticos).

La EI implica la invasión del endocardio por patógenos que producen lesiones vegetativas en la superficie endocárdica. La organización laxa de estas lesiones permite que los organismos y los fragmentos de las lesiones se diseminen por la circulación sistémica. Aunque varios organismos pueden causar el trastorno, los estafilococos ya se convirtieron en la principal causa de EI. El tratamiento de la EI se enfoca en la identificación y eliminación del microorganismo causal, lo que minimiza los efectos cardíacos residuales, y en la corrección de los efectos patológicos de los émbolos. La FR, relacionada con un antecedente de infección faríngea por EGA, es una causa importante de cardiopatía. Sus efectos más graves e incapacitantes se deben al compromiso de las válvulas cardíacas. Como no hay una prueba de laboratorio, signo o síntoma individual patognomónicos de la FR aguda, se utilizan los criterios de Jones para establecer el diagnóstico durante la fase aguda de la enfermedad. Las



estrategias de prevención primaria y secundaria se enfocan en el tratamiento antibiótico apropiado.

La disfunción de las válvulas cardíacas puede ser consecuencia de diversos trastornos, como defectos congénitos, traumatismo, cardiopatía isquémica, cambios degenerativos e inflamación. La endocarditis reumática es una causa frecuente. Los efectos de la cardiopatía valvular se producen por trastornos en el flujo sanguíneo. Un defecto valvular estenótico es el que causa una reducción del flujo sanguíneo a través de una válvula, lo que altera el vaciamiento y aumenta las demandas de trabajo de la cámara cardíaca que se vacía a través de la válvula afectada. La insuficiencia valvular permite que el flujo sanguíneo continúe cuando la válvula se cierra. Las cardiopatías valvulares generan turbulencia en el flujo sanguíneo y a menudo se detectan en la auscultación cardíaca.

### **3.1.- Trastornos del ritmo cardíaco.**

El músculo cardíaco es único por su capacidad de generar y conducir con rapidez sus propios impulsos eléctricos o potenciales de acción. Estos potenciales de acción estimulan las fibras de todo el miocardio. La generación y conducción de impulsos producen corrientes eléctricas débiles que se extienden por todo el cuerpo. Son estos impulsos los que se registran en una ecocardiografía. Los trastornos en la generación y conducción del impulso cardíaco varían desde arritmias benignas hasta los que causan una alteración grave en la función cardíaca con muerte súbita.

La contracción y relajación rítmica del corazón dependen de las células especializadas del sistema de conducción cardíaca. Las células especializadas en el nodo SA tienen la frecuencia inherente más alta de generación de impulsos y actúan como el marcapasos del corazón. Los impulsos del nodo SA se desplazan por las aurículas hasta el nodo AV y luego al haz AV y el sistema de Purkinje ventricular. El nodo AV es la única conexión entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Las aurículas y los ventrículos funcionan de manera independiente cuando se bloquea la conducción AV. Los potenciales de acción representan los cambios secuenciales en los potenciales eléctricos derivados del desplazamiento de iones

con carga a través de conductos iónicos en la membrana celular. Los potenciales de acción del músculo cardíaco se dividen en 5 fases: la fase 0 representa la despolarización y se caracteriza por el ascenso rápido del potencial de acción; la fase 1 es un período breve de repolarización; la fase 2 consiste en una meseta que prolonga el potencial de acción; la fase 3 señala la repolarización; y la fase 4 se refiere al potencial de membrana en reposo. Después de un potencial de acción existe un período refractario durante el que la membrana es resistente a un segundo estímulo. Durante el período refractario absoluto, la membrana es insensible a la estimulación. A éste le sigue el período refractario relativo, durante el cual se requiere un estímulo más intenso para iniciar un potencial de acción.

Luego del período refractario relativo existe un período excitatorio supranormal, durante el cual un estímulo débil puede inducir una respuesta. El ECG es una forma de vigilar la actividad eléctrica del corazón. Por convención se usan 12 derivaciones (6 derivaciones en extremidades y 6 derivaciones torácicas) para obtener una ECG diagnóstica; cada una proporciona una vista única de la corriente eléctrica del corazón desde un sitio distinto en la superficie del cuerpo. Este procedimiento permite la detección de arritmias y la identificación temprana de los cambios derivados de la isquemia o infarto en personas con SCA.

Los trastornos de la frecuencia cardíaca se originan por alteraciones en la generación o conducción de impulsos en el corazón. La frecuencia sinusal normal y la arritmia sinusal respiratoria (o sea, la frecuencia cardíaca aumenta y disminuye en concierto con el ciclo respiratorio) se consideran frecuencias cardíacas normales. No todas las arritmias cardíacas son patológicas; existen en corazones sanos y enfermos. Las arritmias sinusales se originan en el nodo SA. Incluyen la bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca 100 lpm); paro sinusal, en el que existen períodos prolongados de asistolia; y síndrome del seno enfermo, un trastorno caracterizado por intervalos de bradicardia alternados con taquicardia. Las arritmias auriculares se producen por alteraciones en la generación de impulsos en las vías de conducción o el miocardio auricular. Incluyen las CAP, flúter auricular (frecuencia de despolarización auricular de 240 lpm a 450 lpm) y FA (despolarización auricular muy desorganizada, irregular en cuanto a frecuencia y ritmo).

Las arritmias auriculares a menudo pasan inadvertidas, a menos que se transmitan a los ventrículos.

Las arritmias que se originan en los ventrículos a menudo se consideran más graves que las originadas en las aurículas, ya que pueden interferir con la función de bomba del corazón. El SQTl es la prolongación del intervalo QT y puede dar lugar a taquicardia helicoidal y muerte súbita cardíaca. Una CVP se origina en un marcapasos ventricular ectópico. La taquicardia ventricular se caracteriza por una frecuencia ventricular de 70 lpm a 250 lpm. La fibrilación ventricular (frecuencia ventricular >350 lpm) es una arritmia mortal, a menos que se termine mediante desfibrilación. Las miocardiopatías arritmógenas son trastornos hereditarios de los conductos iónicos que controlan la actividad eléctrica del corazón. Entre los trastornos arritmógenos hereditarios están el SQTl congénito, SQTc, síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Las alteraciones en la conducción de impulsos por el nodo AV causan trastornos en la transmisión de los impulsos de las aurículas a los ventrículos. Puede haber un retraso en la transmisión (bloqueo de primer grado), falta de conducción de uno o más impulsos (bloqueo de segundo grado) o falta completa de conducción de impulsos entre las aurículas y los ventrículos (bloqueo cardíaco de tercer grado). Los trastornos de la conducción en el haz de His y el sistema de Purkinje, llamados bloqueos de rama, causan ensanchamiento y cambios en la configuración del complejo QRS en la ECG. El diagnóstico de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas casi siempre se hace mediante la ECG superficial y las pruebas electrofisiológicas. Pueden emplearse electrodos superficiales para obtener una ECG de 12 derivaciones; estudios electrocardiográficos con señal promediada en los que se promedian múltiples muestras de ondas QRS para detectar potenciales de acción tardíos ventriculares; vigilancia Holter, que registra la ECG de manera continua hasta por 48 h; y registro cíclico, con registro constante hasta por un año.

Las pruebas electrofisiológicas utilizan catéteres con electrodos introducidos en la aurícula derecha por una vena periférica como una forma de estimular de manera directa al corazón

mientras se obtiene una ECG intracardíaca. En el tratamiento de las arritmias y los trastornos de la conducción se utilizan medicamentos y dispositivos eléctricos. Los fármacos antiarrítmicos actúan mediante la modificación de la generación y conducción alteradas de impulsos que inducen la contracción miocárdica. Incluyen fármacos que bloquean los conductos rápidos de sodio, bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico que disminuye las señales simpáticas al corazón, medicamentos que inhiben la corriente del potasio y la repolarización, bloqueadores del conducto de calcio, glucósidos cardíacos (digitálicos) y adenosina, que se usa para el tratamiento intravenoso urgente de la taquicardia supraventricular paroxística por compromiso del nodo AV. Los dispositivos eléctricos incluyen marcapasos cardíacos temporales y permanentes que se usan para corregir bradicardias sintomáticas o para el control de la frecuencia por sobremarcha; desfibriladores que se usan para corregir la fibrilación auricular y ventricular; cardioversores implantados externos o internos, que pueden utilizarse para tratar la taquicardia ventricular; y tratamiento de ablación y crioablación de FA, en la que se destruyen focos irritables específicos en el corazón. Los procedimientos quirúrgicos se realizan para extirpar tejido irritable o disfuncional, sustituir válvulas cardíacas o para mejorar el suministro sanguíneo a la pared miocárdica.

### **3.2 Alteraciones del corazón como bomba**

La estenosis de la válvula aórtica, o «estenosis aórtica», se produce cuando la válvula aórtica del corazón se estrecha. Este estrechamiento impide que la válvula se abra por completo, lo que reduce u obstruye el flujo sanguíneo del corazón a la arteria principal del cuerpo (aorta) y hacia el resto del organismo. Cuando el flujo de sangre que pasa por la válvula aórtica se reduce o se obstruye, el corazón debe trabajar más para bombear sangre al cuerpo. Con el tiempo, este esfuerzo adicional limita la cantidad de sangre que puede bombear el corazón, lo que puede provocar síntomas y, posiblemente, debilitar el músculo cardíaco. El tratamiento depende de la gravedad de la afección. Es posible que necesites cirugía para reparar o reemplazar la válvula. Si no se trata, la estenosis de la válvula aórtica puede provocar complicaciones cardíacas graves. Tipos I. Válvula aórtica bicúspide.

**Síntomas** La estenosis de la válvula aórtica puede ser de leve a grave. En general, los signos y síntomas de la estenosis de la válvula aórtica se manifiestan cuando el estrechamiento de la válvula es grave. Es posible que algunas personas que padecen estenosis de la válvula aórtica no tengan síntomas durante muchos años.

Los signos y síntomas de la estenosis de la válvula aórtica pueden ser:

- Sonido cardíaco anormal (soplo cardíaco) que se puede escuchar con un estetoscopio
- Dolor en el pecho (angina de pecho) o presión con la actividad
- Sensación de desmayo o de mareo, o desmayos al realizar actividades
- Dificultad para respirar, especialmente después de realizar actividad física
- Fatiga, especialmente durante los momentos de mayor actividad
- Palpitaciones: sensación de latidos del corazón rápidos y agitados
- No comer lo suficiente (especialmente en niños con estenosis de la válvula aórtica)
- No aumentar de peso lo suficiente (especialmente en niños con estenosis de la válvula aórtica)

**Estenosis valvular aórtica** El corazón tiene cuatro válvulas que mantienen el flujo de sangre en la dirección correcta. Estas son las válvulas mitral, tricúspide, pulmonar y aórtica. Cada válvula tiene aletas (valvas) que se abren y se cierran una vez por cada latido del corazón. A veces, las válvulas no se abren o cierran adecuadamente, lo cual altera el flujo de sangre que pasa por el corazón y puede afectar la capacidad de bombear sangre al cuerpo. En la estenosis de la válvula aórtica, esa válvula, que está ubicada entre la cavidad cardíaca inferior izquierda (ventrículo izquierdo) y la arteria principal que transporta sangre del corazón al resto del cuerpo (aorta), presenta un estrechamiento (estenosis).

Cuando la válvula aórtica se estrecha, el ventrículo izquierdo tiene que esforzarse más para bombear suficiente sangre a la aorta y al resto del cuerpo. Esto puede hacer que el ventrículo izquierdo se engrose y agrande. Con el tiempo, el esfuerzo adicional que hace el corazón

puede debilitar el ventrículo izquierdo y el corazón en general, lo cual, en última instancia, puede provocar una insuficiencia cardíaca y otros problemas.

La estenosis de la válvula aórtica puede manifestarse por varias causas, entre ellas: Defecto cardíaco congénito. La válvula aórtica está compuesta por tres solapas de forma triangular de tejido, denominadas «valvas», que se cierran herméticamente. Algunos niños nacen con una válvula aórtica que tiene solo dos válvulas (bicúspide) en lugar de tres. Algunas personas también pueden nacer con una valva (unicúspide) o con cuatro valvas (cuadricúspide), pero no es frecuente. Este defecto puede no causar problemas hasta la adultez, momento en el que la válvula puede comenzar a estrecharse o a tener filtraciones, por lo que es posible que sea necesario repararla o reemplazarla. Tener una válvula aórtica con una anomalía congénita requiere evaluación periódica por parte del médico para detectar problemas. En la mayoría de los casos, los médicos no saben por qué una válvula cardíaca no se forma correctamente, por lo que no es un factor que podrías haber evitado.

Acumulación de calcio en la válvula. Con la edad, las válvulas cardíacas pueden acumular depósitos de calcio (calcificación de la válvula aórtica). El calcio es un mineral que está presente en la sangre. A medida que la sangre fluye reiteradamente por la válvula aórtica, se pueden acumular depósitos de calcio en las valvas de la válvula. Esos depósitos de calcio no están vinculados con la ingesta de tabletas de calcio ni con tomar bebidas fortificadas con calcio. Es posible que esos depósitos nunca causen problemas. Sin embargo, algunas personas —en especial aquellas que tienen una válvula aórtica con una anomalía congénita, como la válvula aórtica bicúspide— presentan depósitos de calcio que provocan rigidez en las valvas de la válvula. Esa rigidez ocasiona el estrechamiento de la válvula aórtica y puede ocurrir a una edad temprana. No obstante, la estenosis de la válvula aórtica relacionada con la edad avanzada y con la acumulación de depósitos de calcio en ella es más frecuente en las personas mayores. En general, no provoca síntomas hasta los 70 u 80 años.

Fiebre reumática. La fiebre reumática, complicación a causa de una infección por amigdalitis estreptocócica, puede provocar la formación de tejido cicatricial en la válvula aórtica. Este

puede hacer que la válvula aórtica se estreche y genere una estenosis de la válvula aórtica. También puede crear una superficie áspera donde se acumulen los depósitos de calcio, lo que puede contribuir a causar una futura estenosis aórtica. La fiebre reumática puede dañar más de una válvula del corazón y de varias maneras. Una válvula del corazón dañada puede no abrirse o cerrarse por completo, o no hacer ninguna de esas acciones. Si bien la fiebre reumática es poco frecuente en los Estados Unidos, algunas personas mayores tuvieron esta enfermedad de pequeñas.

**Insuficiencia valvular** Cada vez que el corazón late, la sangre se introduce en el corazón, circula por su interior y luego sale. Es más, el corazón bombea alrededor de 100 galones (379 litros) de sangre al organismo cada hora. El corazón bombea la sangre en una sola dirección. Las válvulas cardíacas desempeñan un papel esencial en este flujo unidireccional de sangre, al abrirse y cerrarse con cada latido. Los cambios de presión detrás y delante de las válvulas, les permite abrir sus «puertas» que son como hojuelas (denominadas «valvas») precisamente en el momento debido y luego cerrarlas firmemente para evitar el retroceso de la sangre. El corazón tiene cuatro válvulas: tricúspide, pulmonar, mitral, aórtica. Dos tipos de problemas pueden alterar el flujo de sangre por las válvulas: la regurgitación y la estenosis. La regurgitación también se denomina «insuficiencia» o «incompetencia». La regurgitación se produce cuando una válvula no cierra bien y permite que se produzca un reflujo de sangre, en lugar de que ésta fluya, en forma unidireccional, como corresponde. Si es grande el reflujo de sangre, sólo una pequeña cantidad de sangre puede fluir hacia los órganos del cuerpo. El corazón trata de compensar realizando un mayor esfuerzo, pero con el tiempo el corazón se agranda (dilata) y es menor su capacidad de bombear sangre al cuerpo. La estenosis es cuando las valvas no se abren lo suficiente y sólo puede pasar una pequeña cantidad de sangre por la válvula. Se produce una estenosis cuando las valvas se vuelven más gruesas, se endurecen o se fusionan. Debido al estrechamiento de la válvula, el corazón debe esforzarse más para bombear sangre al cuerpo. causa de la enfermedad valvular. Antes de que comenzaran a usarse los antibióticos, la fiebre reumática era la principal causa de enfermedad valvular.

Hoy en día, es más probable que la enfermedad valvular esté vinculada a uno de los siguientes factores:

- Un debilitamiento del tejido de la válvula ocasionado por cambios energéticos en el organismo. Esto se denomina «degeneración mixomatosa». Se produce con mayor frecuencia en las personas de edad avanzada y comúnmente afecta a la válvula mitral.
  - Una acumulación de calcio en las válvulas aórtica o mitral, que produce un engrosamiento de las válvulas. Esto se denomina «degeneración cálcica».
  - Una válvula aórtica de forma irregular o una válvula mitral estrechada. Éstos son típicamente defectos congénitos, es decir que la mayoría de las personas que tienen estos problemas nacieron con ellos.
  - El uso de los medicamentos fen-phen y Redux para el tratamiento de la obesidad que fueron retirados del mercado tras ser vinculados a enfermedades de las válvulas cardíacas.
  - Una infección de la túnica interna de las paredes y válvulas del corazón (el endocardio). Esto se denomina endocarditis infecciosa.
  - Una enfermedad arterial coronaria.
  - Un ataque cardíaco.

**Síntomas** Los síntomas dependen del paciente y del tipo de enfermedad valvular y su gravedad. Algunos pacientes no tienen síntoma alguno. En otros casos, la enfermedad valvular puede afectar a la persona después de muchos años. Con el tiempo, los pacientes pueden padecer una insuficiencia cardíaca congestiva. Además, la enfermedad valvular puede producir una enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía), latidos cardíacos irregulares (arritmia) y coágulos sanguíneos. **Diagnostico** El médico puede determinar si uno tiene una enfermedad valvular auscultando el corazón con un estetoscopio a fin de detectar la presencia de los chasquidos y soplos característicos de la enfermedad valvular.

Los siguientes son otros estudios que el médico puede solicitar:

- Una radiografía de tórax, que puede mostrar si el corazón está agrandado. Esto puede suceder si una válvula no funciona bien.



- La ecocardiografía, que puede producir una imagen del grosor de las paredes del corazón, la forma y el movimiento de las válvulas, y el tamaño de las aberturas de las válvulas. La ecocardiografía Doppler (ultrasonido) puede emplearse para determinar la gravedad del estrechamiento (estenosis) o del reflujo (regurgitación) de sangre.
- La electrocardiografía (ECG), que puede emplearse para ver si los ventrículos o las aurículas están agrandadas. La ECG también permite determinar si hay una irregularidad de los latidos (arritmia).
- La angiografía coronaria, que es parte de una cateterización cardíaca. Permite observar el corazón mientras bombea. La angiografía puede ayudar a identificar una válvula estrechada o un reflujo de sangre. Este estudio también ayuda a los médicos a decidir si el paciente necesita una intervención quirúrgica y, de ser así, de qué tipo. Además, el estudio puede indicar la presencia de una enfermedad arterial coronaria.
- La resonancia magnética (RM) de tórax, que permite obtener una imagen tridimensional del corazón y las válvulas.

Tratamiento Medicamentos Se administran medicamentos para aliviar el dolor de los síntomas, reducir el esfuerzo del corazón y normalizar el ritmo del corazón. Los siguientes medicamentos son los que más se recetan:

- Digitálicos, que reducen el esfuerzo del corazón y alivian algunos de los síntomas de la enfermedad valvular.
- Diuréticos, que pueden reducir los niveles de sal y líquido en el organismo. Los diuréticos también reducen la hinchazón y alivian el esfuerzo del corazón.
  - Antiplaquetarios, que evitan la formación de coágulos.
  - Anticoagulantes, que evitan la formación de coágulos sanguíneos, especialmente en los pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica valvular y tienen una prótesis valvular de material sintético.
- Betabloqueantes, que controlan la frecuencia cardíaca y reducen la presión arterial.

- Bloqueantes cálcicos, que afectan a las contracciones del tejido muscular del corazón. Como reducen la presión arterial y el esfuerzo del corazón, los bloqueantes cálcicos pueden postergar la necesidad de una intervención quirúrgica valvular.

**Intervenciones percutáneas** La valvuloplastia con balón es un procedimiento que puede emplearse para dilatar las válvulas tricúspide, pulmonar o mitral y, en casos excepcionales, la válvula aórtica. El procedimiento tiene el mismo efecto en las válvulas que la angioplastia con balón tiene en las arterias. Al igual que la angioplastia, se realiza en el laboratorio de cateterización cardíaca. Un catéter con un globo en la punta se introduce en la válvula. Cuando se infla el globo, éste comprime las acumulaciones que haya en el borde de la válvula, agrandando la zona central de la válvula. A continuación, se retiran de la válvula el catéter y el globo desinflado.

**Cirugía** La cirugía es la opción más invasiva para el tratamiento de la enfermedad valvular. Durante una intervención quirúrgica, las válvulas pueden repararse o sustituirse. La reparación puede consistir en dilatar una válvula estrechada eliminando las acumulaciones de calcio o en reforzar una válvula que no cierra bien. También puede realizarse una reparación para tratar los defectos congénitos y los defectos de la válvula mitral. La sustitución puede realizarse para tratar una válvula enferma que no puede repararse. Consiste en extirpar la válvula defectuosa y suturar en su lugar una prótesis valvular. Las prótesis valvulares pueden ser mecánicas (hechas de materiales tales como el plástico, el carbono o el metal) o biológicas (hechas de tejido humano o animal). Las válvulas mecánicas aumentan el riesgo de que se formen coágulos sanguíneos en la válvula nueva.

### **3.3.- Trastornos de la ventilación y del control de la respiración.**

**Alteración de la ventilación pulmonar, tos, disnea, y su interferencia al volante** El intercambio de gases depende del equilibrio entre la ventilación y la circulación sanguínea, así las enfermedades que lo alteran producen insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria aguda se produce en un corto periodo de tiempo, mientras que la insuficiencia respiratoria crónica medida en reposo, respirando aire ambiente y mantenida en el tiempo, produce

hipoxemia arterial con o sin hipercapnia. La hipoxemia puede producir además de la disnea, estado de confusión, malestar general o incluso pérdida de conciencia. Los trastornos de la función ventilatoria pueden ser: Obstructivos como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica como la bronquitis crónica y el enfisema, fibrosis quística y bronquiolitis. Parenquimatosos restrictivos como sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis y neumopatías intersticiales inducidas por fármacos o radiaciones. Extraparenquimatosos restrictivos por debilidad del diafragma, miastenia grave, S. De Guillain-Barré, distrofias musculares y lesiones de la columna cervical, o de la pared torácica por cifoescoliosis, obesidad y espondilitis anquilosante.

**Ventilación y mecánica respiratoria** La ventilación pulmonar es el proceso funcional por el que el gas es transportado desde el entorno del sujeto hasta los alveolos pulmonares y viceversa. Este proceso puede ser activo o pasivo según que el modo ventilatorio sea espontáneo, cuando se realiza por la actividad de los músculos respiratorios del individuo, o mecánico cuando el proceso de ventilación se realiza por la acción de un mecanismo externo. El nivel de ventilación está regulado desde el centro respiratorio en función de las necesidades metabólicas, del estado gaseoso y el equilibrio ácido-base de la sangre y de las condiciones mecánicas del conjunto pulmón-caja torácica. El objetivo de la ventilación pulmonar es transportar el oxígeno hasta el espacio alveolar para que se produzca el intercambio con el espacio capilar pulmonar y evacuar el CO<sub>2</sub> producido a nivel metabólico. El pulmón tiene unas propiedades mecánicas que se caracterizan por:

- 1- Elasticidad. Depende de las propiedades elásticas de las estructuras del sistema respiratorio. Por definición es la propiedad de un cuerpo a volver a la posición inicial después de haber sido deformado. En el sistema respiratorio se cuantifica como el cambio de presión en relación al cambio de presión.
- 2- 2- Viscosidad. Depende de la fricción interna de un medio fluido, es decir entre el tejido pulmonar y el gas que circula por las vías aéreas. En el sistema respiratorio se cuantifica como el cambio de presión en relación al flujo aéreo.

- 3- 3- Tensión superficial. Está producida por las fuerzas cohesivas de las moléculas en la superficie del fluido y de la capa de la superficie alveolar. Estas fuerzas dependen de la curvatura de la superficie del fluido y de su composición.
- 4- 4- 4- Histéresis. Es el fenómeno por el que el efecto de una fuerza persiste más de lo que dura la misma fuerza.

**Volúmenes torácicos** La capacidad ventilatoria se cuantifica por la medición de los volúmenes pulmonares y la espirometría. Capacidad pulmonar total (Total lung capacity; TLC). Es el volumen de gas en el pulmón al final de una inspiración máxima. Es la suma de la capacidad vital (Vital capacity; CV) y del volumen residual (Residual volume; RV). Es una medida del tamaño pulmonar.

**TOS** Es la maniobra espiratoria brusca y de carácter explosivo que tiende a eliminar el material presente en las vías aéreas, pudiendo llegar a ser extenuante para el paciente, impidiéndole descansar y conciliar el sueño. El tratamiento de la tos es fundamentalmente el de la causa subyacente. Los medicamentos más efectivos son los antitusígenos de acción central como la codeína y el dextromorfano. La codeína tiene efecto antitusígeno, analgésico y ligeramente sedante, pudiendo producir náuseas, vómitos, estreñimiento y sueño. El dextromorfano en dosis elevadas puede deprimir la respiración. Los demulcentes y aerosoles humidificadores o vaporizadores suavizan la mucosa faríngea irritada y disminuyen la viscosidad de las secreciones bronquiales.

Los antitusígenos de acción central, expectorantes, antihistamínicos, mucolíticos, descongestionantes, broncodilatadores y enzimas proteolíticas se mezclan con frecuencia en muchos jarabes de venta libre.

**DISNEA** El paciente la refiere como una sensación molesta de dificultad al respirar, que le obliga a inspirar con mayor esfuerzo muscular, para expandir la cavidad torácica y poder sacar el aire de los pulmones. La fatiga de los músculos respiratorios produce sensación de —tirantez del pecholl. La causa de la disnea puede ser pulmonar, cardíaca, circulatoria, química, central, psicógena y paroxística nocturna. Los enfermos con disnea de origen

restrictivo suelen estar bien en reposo, pero experimentan disnea muy aguda al realizar un ejercicio físico, acercándose su ventilación al límite de su capacidad respiratoria. En la disnea obstructiva, el aumento del esfuerzo ventilatorio induce la aparición de disnea aun en reposo, y la respiración es muy laboriosa y lenta, sobre todo en fase espiratoria. Para permitir la conducción, se valora la intensidad de la disnea, o que la disnea pueda surgir de forma brusca en un paciente previamente asintomático.

### **3.4.- Otros trastornos respiratorios. Insuficiencia respiratoria.**

El sistema respiratorio consiste en los pasajes de aire y los pulmones, donde tiene lugar el intercambio de aire. Funcionalmente, los pasajes de aire del sistema respiratorio pueden dividirse en 2 partes: las vías respiratorias conductoras, por las que se mueve el aire cuando pasa hacia los pulmones y sale de ellos, y los tejidos respiratorios, donde en realidad se realiza el intercambio de gas. Las vías respiratorias conductoras incluyen los pasajes nasales, boca y nasofaringe, laringe y árbol traqueobronquial. El aire se entibia, filtra y humidifica cuando pasa por estas estructuras. Los pulmones son las estructuras funcionales del sistema respiratorio. Además de su función de intercambio de gas, inactivan sustancias vasoactivas como la bradicinina; convierten angiotensina I a angiotensina II, y sirven como un reservorio para la sangre. Los lóbulos, que son las unidades funcionales del pulmón, están constituidos por bronquiolos respiratorios, alvéolos y capilares pulmonares. En éstos tiene lugar el intercambio de gas. El oxígeno de los alvéolos se difunde en la membrana alveolar-capilar hacia la sangre y el dióxido de carbono de la sangre se difunde hacia los alvéolos. Existen 2 tipos de células alveolares: tipo I y tipo II.

Las primeras, que tienen como función el intercambio de gas del pulmón, son células escamosas en extremo delgadas que revisten la mayor parte de la superficie de los alvéolos. Las células tipo II, que producen tensoactivo y sirven como células progenitoras para las células tipo I, son pequeñas células cúbicas. Hay 4 tipos de proteína tensoactiva (SP): SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. Las proteínas SP-B y SP-C proporcionan las propiedades que disminuyen la tensión superficial básica necesaria para facilitar el llenado de aire pulmonar. SP-A y SP-D modulan la respuesta inmune a patógenos extraños y participan en las respuestas

inflamatorias locales. Los pulmones son abastecidos con una alimentación de sangre dual: la circulación pulmonar proporciona la función de intercambio de gas de los pulmones, y la circulación bronquial distribuye sangre hacia las vías respiratorias conductoras y estructuras de soporte del pulmón. Los pulmones reciben alimentación de un sistema dual de vasos linfáticos: un sistema superficial en la pleura visceral y un sistema profundo que nutre las estructuras pulmonares más profundas, incluso los bronquiolos respiratorios.

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo inervan el sistema respiratorio. La inervación parasimpática causa constricción de las vías respiratorias y un incremento en las secreciones respiratorias. La inervación simpática ocasiona dilatación bronquial y una disminución de las secreciones del tracto respiratorio. No hay inervación motora voluntaria del pulmón ni fibras de dolor. Las fibras de dolor se hallan sólo en la pleura. Los pulmones están encerrados en una membrana serosa, delgada, transparente, de doble capa, llamada pleura.

Una delgada película de líquido seroso separa las capas pleurales viscerales de la parietal interna, lo que permite que ambas capas se deslicen entre sí y se mantengan juntas, lo que impide cualquier separación entre los pulmones y la pared torácica. La cavidad pleural es un espacio potencial en el que se acumula el líquido seroso o exudado inflamatorio.

Las infecciones respiratorias son la causa más común de enfermedad respiratoria. Abarcan resfriado común, influenza, neumonías, tuberculosis e infecciones micóticas. El resfriado común se presenta con más frecuencia que cualquier otra infección respiratoria. Los dedos son la fuente usual de transmisión y los portales de entrada más comunes son la mucosa nasal, y la conectiva de los ojos. El virus de la influenza causa 3 síndromes: una rinitis sin complicaciones, una infección viral respiratoria seguida por infección bacteriana y neumonía viral. La influenza se contagia debido a la capacidad viral para mutar y formar subtipos contra los que la población está desprotegida. La neumonía describe una infección de los tejidos del parénquima pulmonar. Pérdida del reflejo tusígeno, daño al endotelio ciliado que reviste las vías respiratorias o alteración de las defensas inmunitarias predisponen a neumonía.

La neumonía puede clasificarse según el entorno en el que se desarrolla (en la comunidad o en el hospital), el tipo de microorganismo causante de la infección (típica o atípica) y el lugar de la infección (neumonía lobular o bronconeumonía). Las personas con función inmunitaria comprometida son una preocupación especial en ambas categorías. La neumonía adquirida en la comunidad implica infecciones por los microorganismos cuya presencia es más frecuente en la comunidad que en el hospital o residencia de adultos mayores. La causa más común de neumonía adquirida en la comunidades *S. pneumoniae*. La neumonía intrahospitalaria se define como una infección de las vías respiratorias inferiores que ocurre 48 h o más después del ingreso al hospital.

La neumonía intrahospitalaria es la segunda causa más común de infección en los hospitales. Las neumonías agudas típicas, incluidas neumonía por *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, son causadas por microorganismos que se multiplican fuera de las células en los alvéolos y causan inflamación y transudación de líquidos en los espacios llenos de aire de los alvéolos. Las neumonías atípicas se deben a una variedad de agentes, como *M. pneumoniae* y virus que invaden el tabique alveolar y el intersticio de los pulmones. La tuberculosis es una infección respiratoria crónica ocasionada por *M. tuberculosis*, que se disemina por partículas diminutas e invisibles llamadas núcleos de gotitas. La tuberculosis es una amenaza particular entre personas infectadas con VIH, personas extranjeras de países con alta incidencia de tuberculosis y residentes de entornos de alto riesgo, como correccionales, clínicas que atienden a farmacodependientes y albergues para personas sin hogar.

El bacilo de la tuberculosis incita una respuesta inflamatoria crónica y distintiva, denominada inflamación granulomatosa. La capacidad destructora de la enfermedad es el resultado de la respuesta de hipersensibilidad mediada por células que el bacilo desencadena y no de sus capacidades destructivas inherentes. Las reacciones de inmunidad mediada por células y de hipersensibilidad contribuyen a la evolución de la enfermedad. Los brotes de formas de la enfermedad resistentes a fármacos dificultan el tratamiento de la tuberculosis.

Las infecciones causada por los hongos *H. capsulatum* (histoplasmosis), *C. immitis* (coccidioidomicosis) y *B. dermatitidis* (blastomicosis) generan manifestaciones pulmonares similares a las de la tuberculosis. Estas infecciones son comunes pero rara vez graves a menos que produzcan destrucción progresiva de tejido pulmonar o que la infección se disemine a órganos y tejidos fuera de los pulmones.

### **3.5.- Fisiopatología bucal, esofágica y gástrica.**

El desarrollo de los dientes primarios comienza del segundo al tercer mes de la gestación. La mineralización se inicia en el cuarto mes del embarazo y continúa hasta la pubertad. Por tanto, es la nutrición materna la que tiene que suministrar los materiales de construcción que necesitan los dientes preeruptivos y es indudable que una nutrición materna inadecuada ejerce un impacto negativo sobre el desarrollo de los dientes.

Los dientes se forman por la mineralización de una matriz proteica. La proteína que se encuentra en la dentina es el colágeno, para cuya síntesis se necesita vitamina C. La vitamina D es esencial para el proceso de depósito de calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxiapatita, una forma natural de organización de estos dos iones y que es el componente mineral del esmalte y la dentina. El flúor añadido a la hidroxiapatita aporta a los dientes unas propiedades únicas de resistencia a la caries, tanto durante el desarrollo prenatal como en el posnatal. La dieta y la nutrición son importantes en todas las fases del desarrollo, la erupción y el mantenimiento de los dientes. Tras la erupción, la dieta y la ingesta de nutrientes siguen influyendo sobre el desarrollo y la mineralización de los dientes, sobre la formación y la dureza del esmalte y sobre los patrones de erupción de los que quedan por salir. Los efectos locales de la dieta, sobre todo los hidratos de carbono fermentables, y la frecuencia de las comidas, influyen en la producción de ácidos orgánicos por las bacterias de la boca y en la velocidad del deterioro de los dientes, como se describe más adelante en este capítulo.

**Caries dental:** la caries dental es una de las enfermedades infecciosas más comunes. De acuerdo con el Surgeon General's Report on Oral Health del año 2000, la caries dental es siete veces más frecuente que la fiebre del heno y cinco veces más que el asma. Por desgracia, las diferencias en la prevalencia de la caries son importantes; alrededor del 20% al



25% de los niños estadounidenses tienen el 80% de las caries dentales. Las tendencias de esta enfermedad demuestran que los niños cuyos padres han tenido una educación al menos preuniversitaria tienen menos caries que los hijos de padres de menor grado educativo (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2010). Estas diferencias, o desigualdades sanitarias, pueden deberse a una falta de acceso a la asistencia, a que esta no corre a cargo de los seguros o del sistema público (p. ej., seguros, Medicaid), a la falta de asistencia dental preventiva o a una combinación de todos estos factores.

La caries dental es una enfermedad infecciosa en la que metabolitos como los ácidos orgánicos producen una desmineralización gradual del esmalte dental seguida de una rápida destrucción de la estructura del diente. Las caries pueden afectar a cualquier superficie del diente. En la etiología de la caries dental intervienen muchos factores, de los que cuatro pueden actuar al mismo tiempo:

- 1) huésped o superficie dental susceptibles;
- 2) microorganismos como *Streptococcus* o *Lactobacillus* en la placa dental o en la cavidad oral.
- 3) hidratos de carbono fermentables en la dieta, que sirven de sustrato a las bacterias.
- 4) tiempo que permanecen las bacterias en la boca para metabolizar los hidratos de carbono fermentables, producir ácido y provocar la caída del pH salival a menos de 5,5. Cuando el pH es ácido, lo que puede producirse en escasos minutos, las bacterias bucales pueden poner en marcha el proceso de desmineralización.

**Dientes susceptibles** Para que se desarrolle la caries dental es necesario que el diente sea vulnerable al ataque. La composición del esmalte y la dentina, la situación del diente, la calidad y cantidad de saliva y la presencia y magnitud de las depresiones y fisuras de la corona dental son algunos de los factores que intervienen en esa susceptibilidad. La saliva alcalina puede tener un efecto protector, mientras que la ácida aumenta la susceptibilidad al deterioro. Las bacterias son una parte esencial en el proceso de deterioro.

Los microorganismos más prevalentes son *Streptococcus mutans*, seguido de *Lactobacillus casein* y *Streptococcus sanguis*. Los tres intervienen en el proceso debido a su capacidad de metabolización de hidratos de carbono en la cavidad bucal, lo que genera ácido como producto de la degradación, que basta para ocasionar el deterioro. Las variaciones genéticas del tipo y la cantidad de bacterias presentes en la cavidad bucal pueden entrañar un mayor riesgo de caries y trastornos periodontales en algunas personas, si bien la cantidad y la calidad de la higiene bucal presentan una relación directa con el riesgo de infecciones bucales.

Los hidratos de carbono fermentables serían el sustrato entre el microorganismo y la enfermedad dental, es decir, los susceptibles a la acción de la amilasa salival, son el sustrato ideal para el metabolismo bacteriano. Los ácidos producidos en este metabolismo provocan una caída del pH salival a menos de 5,5, creando el ambiente adecuado para el deterioro. Las bacterias siempre están presentes y comienzan a reducir el pH cuando se encuentran en presencia de hidratos de carbono fermentables. Aunque las Directrices Dietéticas para los Estadounidenses y el sistema de orientación nutricional MyPlate se inclinan por una dieta con abundantes hidratos de carbono, es preciso recordar la capacidad cariogénica de los alimentos. La cariogenia se refiere a las propiedades favorecedoras de la caries de una dieta o alimento. La cariogenia de un alimento es variable y depende de la forma en la que se encuentre, su composición nutricional, el momento de su consumo con relación a otros alimentos sólidos o líquidos, la duración de su exposición a los dientes y la frecuencia de su ingesta.

Los individuos han de ser conscientes de la forma de los alimentos que consumen y la frecuencia de su ingesta con el fin de conjugar una dieta y unos hábitos de higiene oral favorables a la reducción del riesgo de enfermedades de la cavidad bucal. Los hidratos de carbono fermentables se encuentran en tres de los cinco grupos del sistema MyPlate: 1) cereales; 2) frutas, y 3) lácteos. Aunque algunos vegetales pueden contener hidratos de carbono fermentables, poco se ha publicado sobre la cariogenia o las propiedades potenciadoras de la caries de los vegetales. Entre los cereales y almidones cariogénicos, debido a la naturaleza de su composición en hidratos de carbono fermentables, se encuentran las galletas saladas, las patatas fritas de bolsa, los pretzels, los cereales calientes y fríos y el pan.

Todas las frutas (frescas, enlatadas y frutos secos) y zumos de fruta pueden ser cariogénos. Las frutas con alto contenido acuoso, como los melones, son menos cariogénas que otras, como los plátanos y los frutos secos. Las bebidas de fruta, las sodas, el té helado y otras bebidas endulzadas con azúcar, los postres, las galletas, los caramelos y los productos de pastelería pueden ser cariogénos. Los productos lácteos edulcorados con fructosa, sacarosa u otros azúcares también pueden ser cariogénos debido a estos azúcares añadidos; sin embargo, los productos lácteos son ricos en calcio, lo que unido a su naturaleza alcalina puede ejercer un efecto positivo, reduciendo el potencial cariogénico del alimento. Como otros azúcares (glucosa, fructosa, maltosa y lactosa), la sacarosa estimula la actividad bacteriana y la relación causal entre la sacarosa y la caries dental es bien conocida (Marshall, 2007; Moynihan, 2005). Todas las formas de azúcar dietético (incluidas la miel, las melazas, el azúcar moreno y los sólidos de jarabe de maíz) tienen potencial cariogénico y pueden ser utilizadas por las bacterias para producir ácidos orgánicos.

**Cariogenia de alimentos individuales** Es preciso diferenciar los alimentos cariogénos, cariostáticos y anticariogénos. Los alimentos cariogénos son aquellos que contienen hidratos de carbono fermentables, los cuales pueden provocar una disminución del pH salival a un valor igual o menor de 5,5 y estimular el proceso de la caries al entrar en contacto con la microflora bucal. Los alimentos cariostáticos no intervienen en el deterioro, no son susceptibles de metabolización por los microorganismos y no producen una disminución del pH salival a un valor igual o menor de 5,5 en 30min. Como ejemplos, cabe citar alimentos proteicos como los huevos, el pescado, la carne y las aves; la mayoría de las verduras; las grasas; y los chicles sin azúcar.

El chicle sin azúcar puede ayudar a reducir el riesgo de degradación merced a su capacidad de estimulación de la secreción de saliva y la utilización de endulzantes no basados en hidratos de carbono (Deshpande, 2008; Splieth, 2009). Los alimentos anticariogénos son los que evitan que la placa reconozca alimentos acidógenos cuando se consumen con anterioridad a estos. Entre ellos figuran los quesos Cheddar, Monterey Jack y Emmental curados debido al

contenido en calcio, fósforo y caseína del queso. El alcohol de cinco átomos de carbono, xilitol, se considera un anticariógeno, dado que las bacterias no pueden metabolizar los glúcidos de cinco átomos de carbono del mismo modo que los de seis carbonos, como la glucosa, la sacarosa y la fructosa.

No es susceptible de degradación por la amilasa salival ni puede descomponerse por acción de la microflora bacteriana. La estimulación de las glándulas salivales potencia la acción tamponadora y, por ende, la eliminación de los hidratos de carbono fermentables de la superficie de los dientes.

Otro mecanismo anticariógeno del chicle con xilitol es la sustitución de los hidratos de carbono fermentables en la dieta. *S. mutans* no puede metabolizar el xilitol y es inhibido por él. Tanto la actividad antimicrobiana frente a *S. mutans* como la estimulación de la secreción salival derivada de la masticación del chicle confieren protección frente a la caries.

La remineralización se define como el restablecimiento mineral de la hidroxiapatita del esmalte dental. El fosfopéptido de caseína-fosfato cálcico amorfo (FPC-FCA; Recaldent) es un compuesto que favorece la remineralización de las superficies del esmalte. De igual modo, el FPC-FCA ha mostrado actividad anticariógena en algunos estudios clínicos aleatorios controlados de chicle sin azúcar y dentífrico (Walker et al., 2010). No se ha recomendado aún su utilización con este fin.

Factores que influyen en la cariogenia de los alimentos La cariogenicidad depende, igualmente, del volumen y la calidad de la saliva; la secuencia, la consistencia y la composición nutricional de los alimentos ingeridos; la acumulación de placa dental; y la predisposición genética del individuo al deterioro dental.

Proceso del deterioro El proceso de la caries se inicia con la producción de ácidos como productos de desecho del metabolismo bacteriano que tiene lugar en la placa dental. La

descalcificación del esmalte superficial continúa hasta que la acción amortiguadora de la saliva puede elevar el pH por encima del umbral crítico.

La placa es una masa adherente e incolora de microorganismos y polisacáridos que se forma alrededor de los dientes y que se fija a estos y a las encías. Contiene bacterias formadoras de ácido y mantiene los productos orgánicos de su metabolismo en estrecho contacto con la superficie del esmalte. Cuando se produce una cavidad, la placa impide en cierta medida que el diente se beneficie de la acción amortiguadora y remineralizante de la saliva. Cuando la placa se combina con calcio y se endurece se transforma en sarro. La formación de la placa requiere, asimismo, un pH ácido. Los refrescos (de dieta y habituales), las bebidas deportivas, los zumos de cítricos y los suplementos de vitamina C, contienen cantidades elevadas de ácido.

En un estudio en el que se utilizaron los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey III se encontró un número significativamente mayor de caries en los niños (de 2 a 10 años) que consumían grandes cantidades de refrescos con gas o zumos que en los niños que consumían sobre todo agua o leche (Shon, 2006). Otros alimentos y bebidas contribuyen a la erosión dental, una pérdida de minerales de las superficies de los dientes debida a un proceso químico que se produce en presencia de ácido (Wongkhantee, 2006). Por ejemplo, los refrescos dietéticos, aunque no contengan azúcar, también son ácidos, por lo que pueden reducir el pH.

Los suplementos de vitamina C masticables contienen una sustancia ácida que entra en contacto directo con las superficies de los dientes y provoca una caída del pH en la cavidad oral, aumentando la susceptibilidad de los dientes a la erosión.

**Función de la saliva** El flujo salival arrastra los alimentos de alrededor de los dientes. Además, gracias a los tampones de bicarbonato-ácido carbónico y fosfato, también ejerce una acción amortiguadora para neutralizar el metabolismo ácido de las bacterias. La masticación estimula la producción de saliva y puede reducir la cariogenia de los hidratos de carbono fermentables

consumidos en una comida. La saliva está supersaturada con calcio y fósforo. Cuando su acción amortiguadora ha restablecido el pH por encima del punto crítico, el diente puede remineralizarse.

Si la saliva contiene flúor, los minerales se depositan en forma de fluoroapatita, una sustancia resistente a la erosión. Hay que señalar que la producción de saliva disminuye debido a las enfermedades que afectan a las glándulas salivales (p. ej., el síndrome de Sjögren), como efecto secundario del ayuno, a consecuencia de la radioterapia en la región de la cabeza y el cuello que incluya a la glándula parótida, en condiciones normales durante el sueño, con el uso de medicamentos que reducen el flujo salival o con la xerostomía, sequedad de boca debida a una producción inadecuada de saliva. Se calcula que entre 400 y 500 medicamentos actualmente disponibles para prescripción o de venta sin receta pueden producir sequedad de boca. El grado de xerostomía es variable, pero puede deberse a fármacos utilizados para tratar, entre otras muchas enfermedades, la depresión, la hipertensión, la ansiedad, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o las alergias.

**Patrones de la caries** Los patrones de la caries se refieren a la localización y las superficies de los dientes afectados. Las caries de la corona afectan a la corona dental, la porción del diente visible por encima de la línea de las encías, y pueden aparecer en cualquier superficie dental. Aunque la incidencia global del deterioro ha disminuido en EE.UU., hasta el 17% de los niños de edades comprendidas entre 2 y 4 años sufre deterioro dental. De acuerdo con el National Oral Health Surveillance System, entre el 40-70% de los niños ha presentado deterioro antes de cumplir los 8 años. Las caries radiculares, localizadas en las superficies de las raíces de los dientes como consecuencia de la recesión de las encías, afectan a una gran proporción de los adultos mayores. La caries radicular es una infección dental cada vez más frecuente en esta población, lo que puede atribuirse, en parte, a la conservación de los dientes naturales durante más tiempo. Las encías se retraen con la edad, lo que deja expuestas las superficies de las raíces. Otros factores que intervienen en el aumento de la prevalencia de este tipo de deterioro son la falta de agua fluorada, la higiene bucal deficiente, la disminución de la secreción salival, la ingesta frecuente de hidratos de carbono fermentables y la demencia

(Chalmers, 2008). El tratamiento de la caries radicular engloba la restauración del diente y el asesoramiento nutricional. La mala salud bucal debida a la caries, el dolor o el edentulismo pueden tener una influencia negativa en la ingesta dietética y el estado nutricional en los adultos mayores (Quandt, 2009). La caries lingual, o caries en la cara lingual (superficie inmediata o dirigida hacia la lengua), de los dientes anteriores se observa sobre todo en las personas con reflujo gastrointestinal, bulimia o anorexia-bulimia.

La ingesta frecuente de hidratos de carbono fermentables, combinada con regurgitación de vómitos provocados de contenido gástrico ácido, produce una llegada constante de ácido a la cavidad oral. Las caries son el resultado final de la erosión dental caracterizada por la erosión de las superficies palatinas y bucales de los dientes maxilares anteriores y de las superficies linguales de la superficie palatina de los dientes maxilares posteriores (Holbrook, 2009).

El flúor es un importante agente anticaries. Su uso tanto local como sistemático es una medida de salud pública efectiva y segura para reducir la incidencia y la prevalencia de la caries dental (Palmer y Wolfe, 2005). La fluoración del agua comenzó en 1940; en 1999 los Centers for Disease Control and Prevention consideraron la fluoración del agua como uno de los logros más importantes de la salud pública del siglo xx gracias a su influencia sobre la disminución de la incidencia de caries dental (CDC, 2006). El impacto del flúor en la prevención de la caries se mantiene gracias a la fluoración del agua, de los dentífricos y de los colutorios, y a las bebidas fabricadas con agua fluorada. Las concentraciones óptimas de fluoración del agua (0,7 a 1,2ppm) proporcionan protección frente al desarrollo de la caries sin provocar tinción de los dientes (Palmer y Wolfe, 2005).

La fluorosis aparece cuando existe un exceso de flúor durante el desarrollo dental y puede abarcar de leve a grave; se manifiesta en los dientes en forma de manchas imperceptibles a tinciones oscuras llamativas en la superficie de los dientes (Alvarez, 2009). Las causas de fluorosis leve por ingesta excesiva de flúor son el abuso de suplementos dietéticos del mineral, la ingestión de dentífricos y colutorios fluorados o ingesta excesiva de flúor a partir de alimentos y bebidas procesados en áreas fluoradas y transportados a otras zonas (Palmer

y Wolfe, 2005). Los fluoruros tópicos, disponibles en dentífricos y colutorios fluorados, son fuentes efectivas de flúor que pueden usarse en casa, la escuela o la consulta del dentista. Las medidas para la prevención de la caries en los niños preescolares consisten en modificaciones de la dieta, fluoración del agua o suplementos en las zonas no fluoradas, y cepillado supervisado de los dientes con una pasta dentífrica fluorada (Alvarez, 2009).

Los niños menores de 6 años no deben usar colutorios fluorados y a los mayores hay que enseñarles a que se enjuaguen con el colutorio, pero sin tragarlo. Para reducir el riesgo de ingestión accidental de flúor, la cantidad de pasta dentífrica que debe ponerse en el cepillo no debe ser mayor que un guisante. Los fluoruros tópicos también pueden administrarse en la consulta del dentista. En los adultos y ancianos suelen prescribirse geles de flúor que reducen eficazmente el riesgo de deterioro de la corona y la raíz y la caída de dientes (Weintraub, 2006). El flúor es más efectivo cuando se administra desde el nacimiento hasta los 12 o 13 años, es decir, durante el período en el que se mineralizan los dientes permanentes que aún no han hecho erupción.

Otras enfermedades de la cavidad bucal Además de la caries dental, existen otros trastornos que afectan a la cavidad bucal. Las carencias de varias vitaminas (riboflavina, folato, vitamina B12 y vitamina C) y minerales (hierro y cinc) pueden detectarse inicialmente en la cavidad bucal como consecuencia del rápido recambio tisular de la mucosa oral. La afectación periodontal es un trastorno tanto local como sistémico. Algunos nutrientes están implicados, como las vitaminas A, C y E; el folato, el b-caroteno y los minerales calcio, fósforo y cinc. A menudo, el cáncer de boca, que suele ser consecuencia del consumo excesivo de tabaco y alcohol, puede tener un efecto significativo en la capacidad de ingerir alimentos y el estado nutricional. Este problema se agrava debido a las mayores necesidades calóricas y nutricionales de las personas afectadas por un carcinoma bucal. Por otra parte, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia utilizadas frente al cáncer de boca repercuten en la ingesta dietética, el apetito y la integridad de la cavidad bucal. En esta sección se abordan algunos, aunque no todos, de los trastornos que afectan a la cavidad bucal.



La enfermedad periodontal es una inflamación de la encía por una infección causada por bacterias orales con destrucción del parato de fijación del diente. La periodontitis no tratada produce una pérdida gradual de la fijación dental al hueso. La progresión depende de la salud general del paciente y de la integridad de su sistema inmunitario. El principal factor etiológico en el desarrollo de la enfermedad periodontal es la placa. La placa en el surco gingival, un espacio en forma de V plana que rodea al diente, produce toxinas que destruyen el tejido y permiten el aflojamiento del diente. La higiene oral, la integridad del sistema inmunitario y una nutrición óptima son factores importantes para la defensa de la encía frente a la invasión bacteriana. El estado y la ingesta nutricionales influyen sobre los mecanismos de defensa del tejido gingival, la barrera epitelial y la saliva. Un tejido epitelial sano evita la penetración de endotoxinas bacterianas en el tejido subgingival. Cuidados nutricionales

Las deficiencias de vitamina C, folato y cinc aumentan la permeabilidad de la barrera en el surco gingival, incrementando la susceptibilidad a la enfermedad periodontal. En personas con escorbuto o deficiencia de vitamina C se produce un grave deterioro de la encía. Aunque otros nutrientes, entre ellos las vitaminas A y E, el b-caroteno y las proteínas, también intervienen en el mantenimiento de la integridad de las encías y del sistema inmunitario, no hay datos científicos que apoyen el uso de suplementos de ninguno de ellos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Aunque una nutrición óptima puede influir en el resultado positivo del tratamiento periodontal, los nutrientes por sí solos no curan esta enfermedad (Schifferle, 2005). En las sociedades en las que la prevalencia de la malnutrición y la enfermedad periodontal son elevadas, también suele ser habitual una mala higiene oral.

En estos casos, es difícil determinar si la malnutrición es la causa de la enfermedad o uno de los muchos factores que, junto con la mala higiene oral, la acumulación de una placa importante, la insuficiencia de saliva y otras enfermedades concomitantes, contribuyen a ella. La intervención del calcio y la vitamina D establece el vínculo entre la osteoporosis y la enfermedad periodontal, ya que la pérdida de hueso es un denominador común en ambas. Se ha confirmado la asociación entre enfermedad periodontal y osteopenia sistémica (Jeffcoat, 2005). Como los productos lácteos son ricos en calcio y vitamina D, los investigadores

observaron una relación inversa entre el aumento de la ingesta de alimentos lácteos y una menor incidencia de enfermedad periodontal (Al-Zahrani, 2006). Aunque no se han establecido relaciones etiológicas, la asociación del calcio y los lácteos con la enfermedad periodontal obliga a recomendar una ingesta idónea de productos lácteos en los individuos con tolerancia a los mismos.

La enfermedad periodontal grave puede tratarse quirúrgicamente con cirugía periodontal. Una dieta adecuada es especialmente importante tanto antes como después de la cirugía, cuando se necesitan nutrientes adecuados para regenerar el tejido y mantener una respuesta inmunitaria para evitar la infección. Hay que garantizar una ingesta adecuada de proteínas, calorías y micronutrientes. Si la capacidad del paciente para consumir una dieta normal se altera, puede diseñarse una dieta individualizada modificando su consistencia. Los suplementos orales pueden utilizarse cuando sean necesarios para alcanzar una ingesta adecuada de nutrientes.

Reflujo gastroesofágico y esofagitis en los primeros meses de vida, cerca de la mitad de los lactantes presentan regurgitación; la mayoría de los casos se resuelve tras el primer año. El reflujo de contenidos gástricos al esófago es un acontecimiento fisiológico que ocurre todos los días en personas sanas (Orlando, 2008). En la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) los episodios de reflujo superan los mecanismos protectores esofágicos y resultan en síntomas tales como ardores, sensación quemante en el esófago o inflamación con erosión de la capa interna del esófago. Entre el 7 y 8% de la población de EE. UU. sufre ardores todos los días, y el 20-40% de los adultos refieren síntomas de ERGE al menos una vez a la semana. La prevalencia de la ERGE en niños podría variar entre el 2 y el 20% (Gold, 2006). Los tipos de ERGE se diferencian mediante esofagogastroduodenoscopia (EGD), que utiliza un endoscopio de fibra óptica para ver directamente el esófago, estómago y duodeno. La EGD puede ser útil para determinar el éxito del tratamiento en la ERGE erosiva (Yuan y Hunt, 2009). La ERGE erosiva suele asociarse con síntomas más graves y prolongados, comparada con la ERGE no erosiva (Orlando, 2008). Algunas personas padecen síntomas de ERGE básicamente por la noche (ERGE nocturna), que pueden deberse a la reducción de las

secreciones salivales y la deglución, una menor motilidad GI, exposición prolongada al ácido y la posición en decúbito.

La fisiopatología de la ERGE es compleja. Se considera que los mecanismos subyacentes más frecuentes son menor presión en el EEI, defensas insuficientes del tejido esofágico, disminución de la motilidad gástrica y aumento de la presión intraabdominal. La presión del EEI disminuye en la gestación (hasta un 80% de las gestantes sufre ardores en el tercer trimestre), en mujeres que toman anticonceptivos orales con progesterona e incluso en la última fase del ciclo menstrual normal (Dowswell y Neilson, 2008). La presión del EEI puede alterarse en otros trastornos, incluidas la hernia de hiato, la esclerodermia (una enfermedad que produce endurecimiento y rigidez de la piel y tejido conjuntivo) y enfermedades hipersecretoras como el síndrome de Zollinger-Ellison. En la ERGE son frecuentes las relajaciones transitorias del EEI, inducidas por la distensión de la parte proximal del estómago (los eructos se producen por el mismo estímulo). Los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen más riesgo de sufrir ERGE por los aumentos frecuentes de la presión intraabdominal. Los fármacos relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los medicamentos implicados con más frecuencia en la ERGE. Los síntomas de la ERGE son muy variados; comprenden reflujo de secreciones gástricas, ardores, dolor subesternal, eructos y espasmos esofágicos. En niños pueden aparecer vómitos, disfagia, negativa a comer o quejas de dolor abdominal (Hassal, 2005).

Otras manifestaciones son irritación faríngea, carraspera constante, ronquera y empeoramiento de síntomas asmáticos. La frecuencia y gravedad de los síntomas no siempre predicen la gravedad o las complicaciones de la enfermedad, ni se correlacionan con los hallazgos endoscópicos. Algunos pacientes tienen pocos síntomas patentes y enfermedad relativamente importante; otros pueden sufrir molestias notables sin consecuencias erosivas ni duraderas. La exposición prolongada al ácido puede provocar esofagitis (inflamación del esófago), erosiones, úlceras, cicatrices y estenosis esofágicas, y en algunos casos también disfagia (v. Algoritmo de fisiopatología y tratamiento asistencial: Esofagitis). La esofagitis aguda

puede estar causada por reflujo, ingesta de sustancias corrosivas, infecciones víricas y bacterianas, intubación, radiación o infiltrados eosinofílicos.

La esofagitis eosinofílica se caracteriza por un infiltrado esofágico de eosinófilos aislado y grave, con síntomas similares a los de la ERGE, y causada por una respuesta inmunitaria. Ciertos irritantes, como el tabaco y el ácido acetilsalicílico o los AINE en dosis altas o con un uso crónico, aumentan el riesgo de esofagitis (Pera et al., 2005). La gravedad de la esofagitis debida al reflujo gastroesofágico depende de la composición, frecuencia y volumen del reflujo gástrico, el tiempo de exposición del esófago al material refluído, la integridad de la barrera mucosa y la velocidad de vaciado gástrico. Los síntomas de la esofagitis y la ERGE en ocasiones impiden la ingesta de una dieta adecuada y pueden interferir en el sueño, el trabajo, la actividad social y la calidad de vida global. Un factor que contribuye frecuentemente al reflujo gastroesofágico y la esofagitis es la hernia de hiato. La presencia de una hernia de hiato no es sinónimo de reflujo, pero aumenta la probabilidad de síntomas y complicaciones. El esófago atraviesa el diafragma por el hiato o anillo esofágico. La unión del esófago al anillo del hiato puede alterarse, permitiendo que una porción de la parte superior del estómago se desplace por encima del diafragma. La forma más frecuente de hernia de hiato es la hernia por deslizamiento, y la menos frecuente es la hernia paraesofágica.

Cuando se produce reflujo ácido en una hernia de hiato, el contenido gástrico se queda por encima del hiato mucho más tiempo de lo normal. La exposición prolongada al ácido aumenta el riesgo de presentar una esofagitis más grave (Orlando, 2008). Como los aumentos de la presión intragástrica fuerzan el paso del contenido gástrico ácido hacia el esófago, las personas con hernia de hiato pueden tener problemas al tumbarse o inclinarse hacia adelante. Aparece dolor epigástrico en la región media superior del abdomen tras comidas abundantes y energéticas. Adelgazar y hacer comidas menos copiosas disminuye las consecuencias negativas de la hernia de hiato.

El esófago de Barrett (EB) es un trastorno precanceroso en el que el epitelio escamoso normal del esófago está reemplazado por un epitelio columnar anómalo conocido como metaplasia intestinal especializada. Ciertos factores de riesgo llevan al médico a establecer el

diagnóstico de sospecha de EB, como antecedentes crónicos de síntomas de ERGE (>5 años), raza blanca, varones, edad (>50 años) y antecedentes familiares de EB o de adenocarcinoma esofágico. Se calcula que el 5-15% de las personas con ERGE tienen EB (Lichtenstein et al., 2007; Pera et al., 2005). Tanto la ERGE como el EB aumentan el riesgo de adenocarcinoma esofágico. La incidencia del adenocarcinoma esofágico está aumentando con una tasa del 4-10% anual, superior a la de todos los demás cánceres en EE. UU. (Okoro y Wang, 2010).

Asistencia nutricional para la reducción del reflujo gastroesofágico y la esofagitis

1. Evitar comidas copiosas ricas en grasas.
2. Evitar ingerir alimentos entre 3 y 4h antes de acostarse.
3. Evitar fumar. 4. Evitar las bebidas alcohólicas.
5. Evitar alimentos y bebidas que contengan cafeína.
6. Mantenerse erguido y evitar actividades físicas vigorosas inmediatamente después de comer.
7. Evitar prendas ajustadas, especialmente después de las comidas.
8. Consumir una dieta sana y nutricionalmente completa con la cantidad adecuada de fibra.
9. Evitar alimentos ácidos y muy especiados cuando exista inflamación.
10. Adelgazar en caso de sobrepeso.

Tratamiento nutricional médico Ciertos cambios en la dieta y el estilo de vida pueden aliviar los síntomas en algunos pacientes con ERGE. Los principales factores son la cafeína, el alcohol, el tabaco y el estrés. Otros factores dietéticos son grasas, chocolate, café, cebolla, menta, especias, cítricos, vino y bebidas carbonatadas. ófago, estómago y duodeno. En pacientes con lesiones GI, los alimentos aderezados con mucho chile molido o pimienta pueden provocar molestias. El tipo de chile y la cantidad de capsaicina marcan la diferencia (Milke et al., 2006).

Algunos alimentos, como los carminativos (hierbabuena y menta), pueden reducir la presión del EEI. Aunque las bebidas alcohólicas fermentadas (como vino y cerveza) estimulan la secreción de ácido gástrico y su consumo debe limitarse, sí se puede tomar café en pequeñas

cantidades. En algunas personas, la reducción o eliminación de los alimentos agravantes mejora los síntomas. No es necesario eliminar alimentos que no afecten a los síntomas (El-Serag et al., 2005). Se ha demostrado que mascar chicle aumenta la secreción de saliva, hecho que ayuda a elevar el pH esofágico, pero ningún estudio ha demostrado que sea eficaz en comparación con otros cambios en el estilo de vida.

En pacientes con esofagitis grave, una dieta líquida baja en grasas reduce inicialmente la distensión esofágica, atraviesa mejor posibles áreas de estenosis y su vaciado gástrico es más rápido. Los alimentos con un pH ácido, como zumos de cítricos, tomates y refrescos, provocan dolor cuando el esófago ya está inflamado, y deben evitarse. La identificación y el tratamiento de los mecanismos fundamentales asociados a la ERGE constituyen la primera línea terapéutica. Las comidas abundantes y ricas en grasas retrasan el vaciado gástrico y prolongan la secreción de ácido; suele ser útil evitar estos factores antes de acostarse. Ciertos cambios en el estilo de vida, como modificar los hábitos dietéticos, perder peso, dejar de fumar y elevar la cabecera de la cama, reducen los síntomas.

**Estómago** La mucosa del estómago y del duodeno se protege de la acción proteolítica del ácido gástrico y de la pepsina mediante una capa de moco segregado por las glándulas de la pared epitelial presente desde la porción final del esófago hasta la parte proximal del duodeno. La mucosa también está protegida de invasiones bacterianas por la acción digestiva de la pepsina y el ácido clorhídrico (HCl), y las secreciones mucosas. Las células parietales secretan HCl al ser estimuladas por la gastrina, la acetilcolina y la histamina. El moco contiene bicarbonato, que neutraliza el ácido, y la secreción pancreática liberada a la luz intestinal añade más bicarbonato. Las prostaglandinas estimulan la producción de moco.

**Dispepsia Fisiopatología** El término dispepsia (indigestión) hace referencia a molestias o dolores inespecíficos y persistentes en la región superior del abdomen.

Las molestias pueden estar relacionadas con causas orgánicas como reflujo esofágico, gastritis, úlcera péptica, colecistopatías o bien otros trastornos identificables. Por su amplia variedad de presentaciones y síntomas, la dispepsia se solapa en ocasiones con otros

problemas como la ERGE, el síndrome del intestino irritable, la ansiedad y la depresión. La dieta, el estrés y otros factores relacionados con el estilo de vida contribuyen a los síntomas. La dispepsia funcional (dispepsia no ulcerosa) describe molestias en esófago, estómago o duodeno persistentes o recurrentes, sin trastornos asociados. En un año, el 15-20% de los adultos refiere síntomas de dispepsia funcional, como molestias abdominales inespecíficas, distensión, sensación rápida de saciedad, náuseas y eructos. No están claros los mecanismos subyacentes; se ha contemplado una posible hipersensibilidad visceral al ácido o a la distensión, alteraciones de la acomodación gástrica, trastornos del eje cerebro-digestivo y alteraciones de la motilidad y el vaciado gástricos.

**Tratamiento nutricional médico** El abordaje dietético y respecto al estilo de vida es el mismo que el reseñado para la ERGE. Aunque no se confirman en todos los casos, ciertos factores suelen estar implicados, como comidas muy abundantes y consumo elevado de grasas, azúcar, cafeína, especias o alcohol. El retraso en el vaciado y una sensación exagerada de estar lleno son características frecuentes. Podría ser útil reducir la ingesta de grasas, comidas menos abundantes, dietas hipocalóricas y alcanzar un peso saludable (Pilichiewicz et al., 2009). Como las bebidas alcohólicas afectan a la función GI de varias formas, se recomienda limitar su consumo. El ejercicio moderado favorece el desplazamiento de los alimentos a lo largo del TD y aumenta la sensación subjetiva de bienestar. Como el estrés persistente contribuye en ocasiones a los trastornos GI funcionales, el apoyo emocional y el manejo conductual también pueden ser útiles. Si los síntomas persisten, será necesaria una evaluación más detallada para identificar la causa subyacente.

**Gastritis y úlcera péptica Fisiopatología** La gastritis y la úlcera péptica son la consecuencia de la alteración de la integridad de la mucosa gástrica por infecciones, sustancias químicas o alteraciones neuronales. La causa más frecuente es la infección por *Helicobacter pylori*, una bacteria gramnegativa bastante resistente al medio ácido del estómago. La infección por *H. pylori* provoca inflamación mediante la respuesta inmunitaria innata y sistémica. En pacientes infectados por *H. pylori* se ha encontrado que la olfatomedina 4, una glucoproteína, está regulada al alza, lo que provoca la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias a

través de la activación del factor nuclear (NF)-kB medida por Nod1 y Nod2; este inhibe la respuesta inmunitaria del huésped y contribuye a la persistencia de la colonización por *H. pylori* (Liu et al., 2010). La prevalencia de la infección por *H. pylori* suele correlacionarse con la geografía y el nivel socioeconómico de la población. Varía entre el 10% en países desarrollados y el 80-90% en países en vías de desarrollo. Aunque la gastritis se observa con mucha frecuencia, solo el 10-15% de los infectados por la bacteria sufre úlceras sintomáticas, y cerca del 1% desarrolla cáncer gástrico (Ernst et al., 2006; Fennerty, 2005).

La infección por *H. pylori* es responsable de la mayoría de los casos de inflamación crónica de la mucosa gástrica y de úlcera péptica, cáncer gástrico y gastritis atrófica (inflamación crónica con alteración de la membrana y las glándulas mucosas), que provoca aclorhidria y déficit de factor intrínseco (Israel y Peek, 2006; Selgrad et al., 2008). La infección no se resuelve espontáneamente y el riesgo de complicaciones aumenta paralelamente a la duración de la misma. Otros factores también influyen en el riesgo de consecuencias patológicas, como la edad del paciente al infectarse por primera vez, la cepa concreta y la concentración de la bacteria; los factores genéticos del huésped y el estilo de vida y estado de salud global del paciente. La infección está limitada generalmente a la mucosa gástrica. El tratamiento del *H. pylori* consiste en administrar dos o tres antibióticos junto con medicamentos supresores del ácido. La erradicación mejora la gastritis, reduce los trastornos que favorecen la carcinogénesis y puede mejorar la función digestiva (Bytzer y O'Morain, 2005; Guzzo et al., 2005) (v. Foco de interés: *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico: una relación cambiante).

Otras formas de gastritis El uso crónico de ácido acetilsalicílico y otros AINE, corticoides, alcohol, sustancias erosivas, tabaco o cualquier combinación de los factores anteriores, puede comprometer la integridad mucosa y aumentar la probabilidad de padecer gastritis aguda o crónica. La gastritis eosinófila también participa en ciertos casos de gastritis pueden contribuir al inicio y la gravedad de los síntomas, y retrasar el proceso de curación. La gastritis aguda se refiere al inicio súbito de inflamación y síntomas. La gastritis crónica se desarrolla a lo largo de un período de meses a décadas, con altibajos en los síntomas. La



gastritis se manifiesta por distintos síntomas, como náuseas, vómitos, malestar general, anorexia, hemorragia y dolor epigástrico.

La gastritis prolongada puede provocar atrofia y pérdida de las células parietales con ausencia de secreción de HCl (aclorhidria) y factor intrínseco, resultante en anemia perniciosa. Estudios recientes destacan la importancia de tener en cuenta los efectos secundarios de la supresión crónica del ácido, tanto por enfermedad como por el uso crónico de medicamentos supresores como los IBP (Katz, 2010).

Entre estos se incluye la reducción de la secreción gástrica de HCl, hecho que, según se ha demostrado, reduce la absorción de ciertos nutrientes, como la B12, el calcio y el hierro no ligado a grupos hemo, cuya biodisponibilidad depende de la proteólisis intragástrica (McColl, 2009). La supresión del ácido puede aumentar la incidencia de ciertas fracturas óseas (Gray et al., 2010), así como incrementar el riesgo de infecciones intestinales, porque la acidez gástrica supone una barrera frontal ante posibles invasiones microbianas (Ali et al., 2009; Linsky et al., 2010). Tratamiento médico La endoscopia es un método diagnóstico muy utilizado (v. Foco de interés: Endoscopia y cápsulas). El tratamiento de la gastritis comprende la erradicación de los microorganismos patógenos (como *H. pylori*) y la evitación de los factores implicados. El tratamiento médico fundamental consiste en IBP y antibióticos.

Úlcera péptica Fisiopatología Normalmente, la mucosa gástrica y duodenal se protege de la acción digestiva del ácido y la pepsina mediante la secreción de moco, la producción de bicarbonato, la eliminación del exceso de ácido por el flujo sanguíneo normal y la rápida renovación y reparación de las células epiteliales dañadas. El término úlcera péptica se refiere a una úlcera provocada por el fracaso de estos mecanismos normales de defensa y reparación. Habitualmente, es necesario que fallen más de uno de estos mecanismos para que aparezcan úlceras sintomáticas.

En la úlcera péptica suelen existir datos de inflamación crónica y procesos reparadores alrededor de la lesión. Las causas principales de la úlcera péptica son infección por *H. pylori*,

gastritis; uso de ácido acetilsalicílico, otros AINE y corticoides, y enfermedades graves (v. la sección «Úlceras por estrés» más adelante) (v. Algoritmo de fisiopatología y tratamiento asistencial: Úlcera péptica) (Israel y Peek, 2006). Los estresantes vitales pueden llevar a conductas que aumentan el riesgo de úlcera péptica. El consumo excesivo de formas concentradas de etanol lesiona la mucosa gástrica, empeora los síntomas de la úlcera péptica e interfiere con la cicatrización de la úlcera. Sin embargo, las bebidas alcohólicas en pequeñas cantidades en personas sin otros problemas médicos no parecen causar úlcera péptica. El consumo de cerveza y vino aumenta la secreción gástrica, mientras que el alcohol en concentraciones bajas no lo hace. El tabaquismo disminuye la secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo de la mucosa, exacerba la inflamación y se asocia a más complicaciones en la infección por *H. pylori*.

Las hemorragias y perforaciones (complicaciones de la úlcera péptica) contribuyen significativamente a su morbimortalidad. Las úlceras pueden perforarse hacia la cavidad peritoneal o penetrar en un órgano adyacente (generalmente el páncreas), o bien erosionar una arteria y causar una hemorragia masiva. El término melena significa heces negras y alquitranadas frecuentes en la úlcera péptica, especialmente en los adultos de mayor edad. La melena indica hemorragia digestiva alta, aguda o crónica.

### **3.6.- Fisiopatología intestinal.**

Las dos formas principales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU). Ambas son relativamente raras, pero provocan una utilización frecuente de los recursos sanitarios. La prevalencia es de 130 casos por 100.000 personas para la enfermedad de Crohn y 100 por 100.000 para la CU, aproximadamente. El inicio de la EII se produce con más frecuencia entre los 15 y los 30 años de edad, pero en algunos casos comienza más tarde. Afecta por igual a hombres y mujeres. La EII es más frecuente en los países desarrollados, en entornos urbanos que en rurales y en los climas septentrionales más que en los meridionales. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU) comparten ciertas características clínicas, como diarrea, fiebre, pérdida de peso,

anemia, intolerancias alimentarias, malnutrición, crecimiento insuficiente y manifestaciones extraintestinales (cutáneas, hepáticas y artritis).

El riesgo de neoplasias malignas aumenta con la duración de la enfermedad en ambas formas de la EII. Los motivos de este aumento del riesgo no están bien establecidos, pero probablemente se relacionen con el estado inflamatorio y proliferativo, así como con factores nutricionales. Aunque la desnutrición es posible en ambas formas de EII, supone un motivo constante de preocupación para los pacientes con enfermedad de Crohn más que para las personas con CU.

La afección intestinal en la enfermedad de Crohn es transmural, es decir, afecta a todas las capas de la pared; en la CU solo suele estar alterada la mucosa. La enfermedad de Crohn se caracteriza por abscesos, fístulas, fibrosis, engrosamiento submucoso, estenosis localizadas, segmentos intestinales estrechados y obstrucción parcial o total de la luz intestinal. Las hemorragias son más frecuentes en la CU. Fisiopatología La causa de la EII no se conoce del todo, pero implica una interacción del sistema inmunitario GI con factores genéticos y ambientales. La susceptibilidad genética actualmente se considera diversa, con varias mutaciones posibles de genes que afectan al riesgo y a las características de la enfermedad. La variación interindividual de las alteraciones genéticas podría explicar en parte las diferencias en el inicio, intensidad, complicaciones, localización y respuesta a los distintos tratamientos que se observan en la práctica clínica (Shih y Targan, 2008).

Los principales factores ambientales son microorganismos del tubo GI, permanentes o transitorios, y componentes dietéticos. Los genes afectados (p. ej., la mutación C677T relacionada con la metilenotetrahidrofolato reductasa) participan normalmente en la reactividad del sistema inmunitario GI del huésped ante antígenos presentes en la luz intestinal, como los proporcionados por la flora intestinal y la dieta. En modelos animales, la enfermedad inflamatoria no aparece sin flora intestinal. Normalmente, cuando tiene lugar una provocación o trauma antigénico, la respuesta inmunitaria se activa, después se apaga y continúa manteniéndose apagada una vez resuelta la provocación.

En la EII se produce un aumento de la exposición, una disminución de los mecanismos de defensa o una tolerancia reducida a algún componente de la flora GI. Una respuesta inflamatoria inadecuada y la incapacidad de suprimirla son factores primordiales de la enfermedad. Por ejemplo, uno de los genes afectados en la enfermedad de Crohn es el gen NOD2/ CARD15, que codifica un pequeño péptido que interacciona con múltiples bacterias GI. La ausencia de producción de ese péptido podría provocar respuestas inmunitarias anómalas (Mueller y Macpherson, 2006). La respuesta inflamatoria (p. ej., aumento de citocinas y proteínas de fase aguda, mayor permeabilidad GI, aumento de proteasas, radicales del oxígeno y leucotrienos) causa lesión tisular GI (Sanders, 2005).

En la EII los mecanismos reguladores son defectuosos o bien las respuestas de la fase aguda están aumentadas, provocando fibrosis y destrucción de los tejidos. El curso clínico de la enfermedad puede ser leve y episódico o bien grave y continuo (v. Algoritmo de fisiopatología y tratamiento asistencial: Enfermedad inflamatoria intestinal).

**Colitis microscópica** Las lesiones del colon causadas por CU, enfermedad de Crohn, infecciones, isquemia y radiación cursan todas con edema, enrojecimiento, hemorragia y ulceraciones visibles por colonoscopia. La colitis microscópica se caracteriza por inflamación invisible a la inspección con el colonoscopio, y solo se pone de manifiesto al examinar bajo el microscopio las muestras procedentes de biopsias de la mucosa. Hay dos tipos de colitis microscópica. En la colitis linfocítica se encuentra un acúmulo de linfocitos dentro de la mucosa. En la colitis colágena, también hay una capa de colágeno (como tejido cicatricial) inmediatamente debajo de la mucosa. Algunos expertos piensan que la colitis linfocítica y la colágena representan dos fases de la misma enfermedad. Los síntomas consisten en diarrea líquida crónica, retortijones leves y dolor. Más del 30% de los pacientes refiere pérdida de peso (Simondi et al., 2010). Los pacientes con colitis microscópica en ocasiones sufren diarrea durante meses antes de que se

diagnostique. La causa de la colitis microscópica es desconocida. Aparece con más frecuencia en pacientes de 60-70 años, y la colitis colágena es más frecuente en mujeres (Jobse et al., 2009; Tysk et al., 2008). Los pacientes con EC tienen 70 veces más probabilidad de desarrollar colitis microscópica que la población general (Green et al., 2009). Los pacientes con EC y colitis microscópica presentan mayor atrofia de las vellosidades y frecuentemente necesitan corticoides o inmunosupresores para controlar la diarrea, además de la dieta SG. Se están investigando posibles tratamientos eficaces para la colitis microscópica, como corticoides y fármacos inmunosupresores. El tratamiento nutricional médico tiene una función auxiliar, con el objetivo de mantener el peso y el estado nutricional, evitar las exacerbaciones de síntomas y asegurar la hidratación. Síndrome del intestino irritable El síndrome del intestino irritable (SII) se caracteriza por molestias abdominales recurrentes y crónicas o dolor y alteración del ritmo de evacuación. Otros síntomas frecuentes son la distensión, sensación de evacuación incompleta, presencia de moco en las heces, sobre esfuerzo o necesidad imperiosa de defecar (según el tipo) y mayor malestar GI asociado a malestar psicosocial.

El sistema nervioso entérico normal es sensible a la presencia, composición química y volumen de los alimentos dentro del tubo GI, y también responde a distintos estímulos del sistema nervioso central.

El aumento de la sensibilidad del tubo GI a estímulos internos y externos, y una motilidad alterada parecen ser características primordiales del SII (Malagelada, 2006). Las personas con SII tienen mayor sensibilidad y motilidad intestinal en respuesta a estímulos GI y ambientales habituales. Reaccionan más que las personas normales a la distensión intestinal, cambios dietéticos y factores psicosociales. El SII se considera un trastorno funcional porque es un diagnóstico de exclusión sustentado en síntomas, no en alteraciones estructurales ni bioquímicas. Generalmente se califica de «trastorno cerebro-intestinal» por la asociación con la serotonina. Los mediadores de las respuestas GI podrían ser las alteraciones en la secreción de hormonas peptídicas o sustancias que sirven como señales (p. ej., neurotransmisores secretados en respuesta a las hormonas), pero la flora microbiana, el

SBID, las alteraciones en el manejo del gas intestinal y otros factores influyen en algunas formas del SII. El SII postinfeccioso aparece por lo general abruptamente tras gastroenteritis, y se trata básicamente igual que las otras formas de SII (Ghoshal et al., 2010b). Además del estrés y la dieta, los factores que pueden empeorar los síntomas son: 1) uso excesivo de laxantes y otros medicamentos vendidos sin receta; 2) antibióticos; 3) cafeína; 4) enfermedades GI previas, y 5) ausencia de regularidad en el sueño, descanso e ingesta de líquidos. En pacientes con antecedentes familiares contundentes de alergia, la hipersensibilidad a ciertos alimentos podría agravar el SII; estaría justificado intentar un régimen de eliminación y después provocación con alimentos.

El primer paso en el tratamiento del SII y otros trastornos GI funcionales consiste en validar la realidad de las quejas del paciente y establecer una relación médico-paciente eficaz. La atención debe ser individualizada para ayudar al paciente a manejar los síntomas y los posibles factores desencadenantes. El tratamiento comprende educación, medicamentos, tratamiento del dolor, asesoramiento y dieta. Según el patrón predominante y la gravedad de los síntomas se utilizan medicamentos que afectan a la motilidad GI, la hipersensibilidad visceral o los síntomas psicológicos. También son útiles en ocasiones las técnicas de relajación y de reducción del estrés. Los laxantes osmóticos se usan habitualmente para tratar el estreñimiento, aunque no han sido estudiados en profundidad. Se están investigando fármacos que intervienen en la respuesta del tubo GI a la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), un mediador clave de las funciones sensitiva y motora del sistema nervioso entérico). Para el tratamiento de pacientes con varias formas de SII se han elegido fármacos que actúan sobre dos receptores serotoninérgicos principales, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> han tenido cierto éxito en mujeres con SII y diarrea predominante, mientras que los agonistas 5-HT<sub>4</sub> funcionan como procinéticos que estimulan el peristaltismo del intestino delgado y del grueso, y se usan en el tratamiento del SII con estreñimiento predominante. Se están evaluando otros fármacos. La loperamida en dosis bajas suele ser eficaz en pacientes que padecen SII con diarrea predominante. Se han empleado fármacos antiespasmódicos para tratar el dolor asociado al SII, pero no han sido estudiados en profundidad mediante estudios

aleatorios. Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas también han demostrado reducir los síntomas en algunos casos.

**Tratamiento nutricional médico** Los objetivos del tratamiento nutricional en el SII consisten en asegurar la ingesta adecuada de nutrientes, individualizar la dieta según el patrón GI específico del SII y explicar la posible influencia de los alimentos en el tratamiento de los síntomas. Apenas hay datos científicos que apoyen la restricción de alimentos concretos. Pueden tolerarse mal las comidas copiosas y ciertos alimentos, como cantidades excesivas de grasas, cafeína, lactosa, fructosa, sorbitol y alcohol. Esto resulta especialmente cierto en personas que presentan SII con diarrea predominante o mixto. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios con fibra en poblaciones con SII tiene numerosos fallos, como un fuerte efecto placebo (Heizer et al., 2009). Algunos pacientes con SII y estreñimiento predominante se benefician de la fibra en forma de laxantes formadores de masa (p. ej., plantago) (Bijkerk et al., 2009). Los suplementos de fibra insoluble, como salvado de trigo, podrían empeorar realmente los síntomas. Se recomienda consumir líquidos abundantes, especialmente con los suplementos de fibra en polvo. Hay que evaluar objetivamente posibles intolerancias y alergias alimentarias, porque en ocasiones los pacientes evitan grandes grupos de alimentos y esto provoca frustración y dietas incompletas (Kalliomäki, 2005; Seibold, 2005). En la práctica clínica puede resultar difícil determinar si los síntomas del paciente se deben en realidad a una reacción adversa a los alimentos. La eliminación sistemática de alimentos y su posterior reintroducción resulta útil para esclarecer este problema. Las provocaciones con alimentos de doble ciego y controladas por placebo pueden servir, pero necesitan mucho tiempo y una gran cantidad de trabajo.

áridos funcionan como alimentos prebióticos, que favorecen el mantenimiento de una microflora saludable y la resistencia a infecciones por patógenos. Los estudios iniciales acerca del uso de suplementos de prebióticos y probióticos han arrojado resultados desiguales. Son necesarios más estudios que comparen distintos tipos de organismos, dosis y subtipos del SII. Además, la escasa absorción podría contrarrestar los posibles beneficios de los probióticos. Algunos suplementos de probióticos podrían resultar beneficiosos en el SII. Sin embargo, los

estudios controlados aleatorios que se han hecho eran pequeños y arrojaron resultados variables, según el tipo y dosis del probiótico empleado y la población estudiada (Aragon et al., 2010). Un estudio evaluó distintas dosis de *Bifidobacterium infantis* en mujeres con SII (Whorwell et al., 2006).

El grupo tratado con la dosis más alta refirió una mejoría significativa en el dolor o molestias abdominales, distensión, sensación de evacuación incompleta, expulsión de gases, sobre esfuerzo y satisfacción con el ritmo de deposiciones. Se ha propuesto el posible beneficio de las dietas pobres en fructo-, oligo-, di- y monosacáridos y azúcares polialcohólicos (FODMAP) fermentables (Shepherd et al., 2008). La dieta pobre en FODMAP limita aquellos alimentos que contienen fructosa, lactosa, oligosacáridos con fructosa y galactosa (fructanos y galactanos), y azúcares alcohólicos (sorbitol, manitol, xilitol y maltitol). Los FODMAP se absorben poco en el intestino delgado, son muy osmóticos y las bacterias los fermentan rápidamente. Limitar la cantidad de FODMAP por comida ha demostrado que reduce los síntomas GI en pacientes con SII (Gibson y Shepherd, 2010). Sin embargo, aún no está bien definido el punto de corte de las cantidades aceptables de FODMAP, y probablemente sea específico para cada paciente. La tabla 29-5 muestra los alimentos que contienen FODMAP, así como instrucciones dietéticas. El aceite de menta también parece prometedor. Un estudio controlado aleatorio mostró mejorías significativas de los síntomas abdominales en personas que tomaron suplementos de aceite de menta (Ford et al., 2008). La labor del nutricionista con las personas que padecen SII consiste en identificar sus preocupaciones y percepciones, revisar las características de la enfermedad y la posible influencia de ciertos alimentos, y enseñar al paciente a reducir los síntomas relacionados con los alimentos. A veces, los pacientes se ven atrapados en un círculo vicioso en el que la ansiedad por los alimentos, el malestar GI y la vergüenza en situaciones sociales les llevan a una dieta innecesariamente restringida, declive de su estado nutricional y empeoramiento de los síntomas. Ofrecer explicaciones tranquilizadoras y la introducción gradual de una buena dieta en la que solo estén limitados los alimentos irritantes consiguen mejorar mucho la calidad de vida.



**Divertículos** La diverticulosis consiste en la presencia de herniaciones saculares (divertículos) en la pared del colon. La incidencia de diverticulosis aumenta con la edad. La sigma está implicada en casi todos los casos; el hemicolon derecho está afectado en asiáticos, pero es raro en caucásicos. En la mayoría de las personas el trastorno es asintomático. Sin embargo, el 15-20% de las personas con diverticulosis presentan dolor cólico; cerca del 5% padecen inflamación y diverticulitis. **Fisiopatología** La causa de los divertículos no está clara. La suma de la estructura y motilidad del colon, la genética y una dieta pobre en fibra crónica provoca aumento de la presión intracolónica (Parra-Blanco, 2006; Salzman y Lillie, 2005). Las presiones se deben al intento de propulsar pequeñas bolas de material fecal duro y seco a lo largo de la luz intestinal. En teoría, los músculos circulares se cierran completamente alrededor del material fecal cuando las heces son escasas, y los músculos longitudinales se contraen, intentando trasladar distalmente el contenido.

El aumento de presión permite que se produzcan herniaciones de la mucosa a través de los segmentos más débiles del colon. Esta teoría se apoya en múltiples estudios con personas y animales. En general, los divertículos son raros en los países donde se consume una dieta rica en fibra, y están aumentando en aquellos donde la dieta se está «occidentalizando», con una ingesta rica en alimentos refinados (Salzman y Lillie, 2005). La falta de ejercicio también podría ser un factor contribuyente. **Tratamiento médico y quirúrgico** Las complicaciones de los divertículos abarcan desde hemorragias leves indoloras y alteración del hábito intestinal hasta la diverticulitis. La diverticulitis comprende inflamación, formación de abscesos, perforación aguda, hemorragia aguda, obstrucción y sepsis. El tratamiento suele consistir en antibióticos y mantener la ingesta oral si se tolera. En ocasiones está indicado un cambio de dieta o reposo intestinal, según el grado de enfermedad, apetito del paciente y probabilidad de cirugía próxima (Salzman y Lillie, 2005). No se recomiendan las limpiezas colónicas que provocan heces duras, estreñimiento y sobreesfuerzo. La diverticulitis tiene lugar en el 10-25% de las personas con diverticulosis, aproximadamente, y entre un cuarto y un tercio de los pacientes hospitalizados necesitará cirugía. **Tratamiento nutricional médico** Hace un tiempo se pensaba que la fibra dietética agravaba los divertículos, de modo que el tratamiento dietético clásico era pobre en fibra. Actualmente se considera que una dieta rica

en fibra, junto con los líquidos adecuados, promueve la formación de heces voluminosas y blandas que atraviesan fácilmente el colon y requieren menos esfuerzo en la defecación. Se ha descubierto que la dieta rica en fibra mejora los síntomas en la mayoría de los pacientes, y el ejercicio parece útil para prevenir el estreñimiento. Algunos pacientes precisarán mucho apoyo para adoptar una dieta rica en fibra. La ingesta de fibra debe aumentar gradualmente porque provoca distensión y gases. Estos efectos secundarios suelen desaparecer en 2 o 3 semanas.

### **3.7.- Fisiopatología hepática.**

Las hepatopatías pueden ser agudas o crónicas y hereditarias o adquiridas. Las hepatopatías se dividen en: hepatitis vírica aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis alcohólica y cirrosis, hepatopatías colestásicas, trastornos hereditarios y otras hepatopatías.

La hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) consiste en un conjunto de hepatopatías que comprenden desde la esteatosis a la esteatohepatitis. Implica la acumulación de gotículas de grasa en los hepatocitos y puede provocar fibrosis, cirrosis e incluso hepatocarcinoma. La esteatosis es la acumulación simple de grasa en el hígado. Las causas de la HGNA son fármacos, errores innatos del metabolismo y trastornos metabólicos adquiridos (diabetes mellitus tipo 2, lipodistrofia, derivación yeyunoileal, obesidad y malnutrición) (Diehl, 2007). Habitualmente se asocia con obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se asocia con acumulación de tejido fibroso en el hígado. Se ha propuesto una hipótesis bifactorial para explicar por qué algunos pacientes con HGNA no progresan a EHNA y otros sí lo hacen. La resistencia a la insulina podría llevar a la esteatosis, pero se ha planteado que el estrés oxidativo provoca que la enfermedad progrese a EHNA. Los pacientes con EHNA pueden estar asintomáticos o bien presentar malestar general, debilidad o hepatomegalia. El tratamiento suele consistir en un adelgazamiento gradual, fármacos sensibilizadores a la insulina como glitazonas o posiblemente metformina, y tratamiento de la dislipidemia. Pérdidas de peso enormes y rápidas pueden acelerar el paso de EHNA a cirrosis y aumentar la probabilidad de desarrollar litiasis biliar. Los pacientes con

EHNA pueden desarrollar hepatopatía crónica y cirrosis. La progresión hacia la cirrosis es variable, depende de la edad y de la presencia de obesidad y diabetes tipo 2, que empeoran el pronóstico (Diehl, 2007). Algunos estudios indican que la vitamina E, la betaína y la S-adenosilmetionina podrían ser útiles en la EHNA, al reducir la actividad del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . **Hepatopatía alcohólica** La hepatopatía alcohólica es la enfermedad hepática más frecuente en EE. UU., con una tasa de mortalidad ajustada a la edad de 4,2/100.000 personas (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2005). El acetaldehído es un producto intermediario tóxico del metabolismo del alcohol que altera la estructura y la función de las membranas mitocondriales. Este compuesto se sintetiza a través de diversas rutas metabólicas, una de las cuales depende de la deshidrogenasa alcohólica (v. Foco de interés: Consecuencias metabólicas del consumo de alcohol). Se han identificado algunos factores predisponentes a la hepatopatía alcohólica, como polimorfismos genéticos de enzimas implicadas en la degradación del alcohol, el sexo (mayor prevalencia en mujeres que en hombres), la exposición simultánea a otros fármacos, las infecciones por virus hepatotrópicos, diversos factores inmunitarios y un estado nutricional deficiente. La patogenia de la hepatopatía alcohólica se divide en tres etapas: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y, finalmente, cirrosis.

**Esteatosis hepática** La esteatosis hepática se debe a la culminación de las siguientes alteraciones metabólicas: 1) aumento de la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo; 2) aumento de la síntesis hepática de ácidos grasos; 3) disminución de la oxidación de ácidos grasos; 4) aumento de la producción de triglicéridos, y 5) retención de los triglicéridos en el hígado. La esteatosis hepática puede remitir como consecuencia de la abstinencia del alcohol. Por el contrario, el consumo excesivo continuado del mismo puede dar lugar a una cirrosis hepática.

**Hepatitis alcohólica** Por lo general, la hepatitis alcohólica se distingue por la hepatomegalia, el aumento moderado de las concentraciones de transaminasas, el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, el mantenimiento o la disminución de las concentraciones de seroalbúmina o la anemia. De igual forma, los afectados pueden referir

dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, diarrea, adelgazamiento o fiebre. La remisión de la hepatitis es posible con la abstinencia del consumo de alcohol, aunque a menudo se observa su evolución hacia el tercer estadio. El tratamiento se sustenta en el soporte nutricional y se completa con asesoramiento y apoyo para reforzar la abstinencia.

**Cirrosis alcohólica** Las características clínicas de la tercera fase, conocida como cirrosis alcohólica, son variables. La sintomatología puede remedar la asociada a la hepatitis alcohólica; aunque también son posibles la hemorragia gastrointestinal, la encefalopatía hepática o la hipertensión portal (aumento de la tensión arterial en el sistema venoso porta por obstrucción de la irrigación hepática). Además, los pacientes pueden presentar ascitis, una acumulación de líquido, proteínas séricas y electrolitos en la cavidad peritoneal debida al aumento de la presión de la hipertensión portal y la disminución de la síntesis de albúmina (la cual mantiene la presión osmótica coloidal en suero).

Habitualmente, la biopsia hepática detecta cirrosis micronodular, aunque puede ser macronodular o mixta. El pronóstico depende de la abstinencia del alcohol y la gravedad de las complicaciones existentes.

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son variadas, varias complicaciones de la cirrosis y la hepatopatía terminal (HPT), como desnutrición, ascitis, hiponatremia, encefalopatía hepática, alteraciones del metabolismo de la glucosa, hipoabsorción de lípidos, síndrome hepatorenal y osteopenia, tienen consecuencias nutricionales. La instauración de un tratamiento nutricional adecuada en pacientes aquejados de una hepatopatía puede suponer la remisión de la desnutrición y la mejora de la respuesta clínica. Diversos estudios han descrito la obtención de resultados positivos asociados a la administración de alimentación por vía oral y enteral (NE) en pacientes cirróticos desnutridos, lo que incluye una mejora del estado nutricional y de las complicaciones clínicas de la cirrosis, como ascitis, encefalopatía e infección.

### **3.8.- Fisiopatología de las vías biliares y el páncreas.**

**Pancreatitis Fisiopatología y tratamiento médico** El término pancreatitis se aplica a la inflamación del páncreas y se caracteriza por el edema, el exudado celular y la necrosis grasa. La enfermedad puede ser leve y de resolución espontánea a grave, acompañada de autodigestión, necrosis y hemorragia del tejido pancreático. Ranson et al. (1974) identificaron 11 signos que pueden determinarse a lo largo de las 48h siguientes al ingreso hospitalario y tienen relevancia en el pronóstico. Por medio de estos signos, es posible determinar el desenlace más probable de la hospitalización. Puede ser necesario realizar una intervención quirúrgica. La pancreatitis se clasifica como aguda o crónica; en esta última forma, el alcance de la destrucción pancreática es tal que provoca una importante disminución de las funciones exocrina y endocrina que puede dar lugar a digestión insuficiente y diabetes. La sintomatología de la pancreatitis comprende desde dolor continuo o intermitente de intensidad variable a dolor abdominal superior intenso, el cual puede irradiar hacia la espalda. El consumo de alimentos puede originar un empeoramiento de los síntomas. Las manifestaciones clínicas pueden incluir, igualmente, náuseas, vómitos, distensión abdominal y esteatorrea. La hipotensión, la oliguria y la disnea complican los casos de mayor gravedad. En estos casos, se produce una destrucción amplia de tejido pancreático con fibrosis ulterior, disminución de la producción enzimática, y la amilasa y la lipasa séricas pueden ser normales. No obstante, la ausencia de enzimas que favorezcan la digestión de alimentos provoca esteatorrea e hipoabsorción.

El consumo de alcohol, el tabaquismo, el peso corporal, factores genéticos y algunos medicamentos influyen en el riesgo de padecer pancreatitis. Así pues, las modificaciones dietéticas son importantes tras este diagnóstico. Las recomendaciones dietéticas varían según se trate de enfermedad aguda o crónica. La obesidad parece ser un factor de riesgo para la aparición de pancreatitis y para una mayor gravedad de esta. Es frecuente encontrar hipocalcemia. También se produce hipoalbuminemia, con el consiguiente desplazamiento de líquido al tercer espacio. El calcio, que está unido a la albúmina, se ve afectado por este proceso y puede parecer falsamente descendido. Otro acontecimiento es la formación de «jabones» en el intestino a partir de calcio y ácidos grasos generados por la necrosis grasa,

que reduce la absorción del calcio. El análisis de la concentración de calcio ionizado es un método para determinar el calcio disponible.

Pancreatitis aguda. El dolor asociado a la pancreatitis aguda (PA) se relaciona, en parte, con los mecanismos de secreción de las enzimas pancreáticas y la bilis. Por consiguiente, el tratamiento nutricional ha de adaptarse para reducir al mínimo la estimulación de ambos sistemas (v. Algoritmo de fisiopatología y tratamiento asistencial: Pancreatitis). Anteriormente, se dejaba «descansar» al páncreas. Durante los episodios agudos, se suprime la alimentación por vía oral y se mantiene la hidratación por vía intravenosa. En los episodios de menor gravedad, se puede administrar una dieta líquida absoluta con una cantidad desdeñable de lípidos al cabo de varios días. Es preciso vigilar la aparición de dolor, náuseas o vómitos. El régimen alimenticio se debe ampliar con alimentos fácilmente digeribles en función de la tolerancia. La división de los alimentos a ingerir en seis comidas pequeñas puede potenciar la tolerancia.

La pancreatitis aguda grave da lugar a un estado hipermetabólico catabólico con alteraciones metabólicas inmediatas en el páncreas y también en órganos distantes. Las necesidades metabólicas son similares a las de la sepsis. El músculo libera aminoácidos que se desvían hacia la gluconeogenia. A menudo, estos pacientes muestran signos de desnutrición, como disminución de las concentraciones de seroalbúmina, transferrina y linfocitos. Es preciso prestar atención al régimen alimenticio y la ingesta de proteínas con el fin de mantener un equilibrio positivo del nitrógeno.

La alimentación oral ha de retrasarse en mayor medida cuando el cuadro agudo perdura a lo largo de varios días, como indicar la elevación persistente o recurrente de las concentraciones séricas de amilasa, el dolor abdominal continuo y el íleo; o cuando la interrupción de la succión nasogástrica se acompañe de la reaparición de la sintomatología, la presencia de una complicación, como un absceso pancreático o un pseudoquiste, o sospecha de obstrucción de los conductos pancreáticos principales.

La vía óptima de nutrición en la pancreatitis aguda ha sido objeto de numerosas controversias a lo largo de los años. El desuso del tubo gastrointestinal en pacientes con pancreatitis aguda podría exacerbar la respuesta al estrés y la gravedad del cuadro, provocando más complicaciones e ingresos más prolongados; por este motivo, la NE es la forma preferida de tratamiento nutricional.

**Enfermedad de Wilson** La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo asociado a una alteración de la excreción biliar del cobre. Este mineral se acumula en distintos tejidos, como el hígado, el cerebro, la córnea y los riñones. Los anillos de Kayser-Fleischer son anillos pigmentados de color amarillo verdoso alrededor de la córnea situados inmediatamente por debajo del margen esclerocorneal y formados por depósitos de cobre.

Los pacientes pueden debutar con hepatitis aguda y fulminante, o hepatitis crónica activa, y con síntomas neuropsiquiátricos.

El diagnóstico se confirma mediante los hallazgos de concentración sérica de ceruloplasmina reducida, aumento del cobre en la biopsia hepática, y aumento de la excreción urinaria de cobre (Kowdley, 2007). Tras la elaboración del diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad de Wilson emplea compuestos quelantes del cobre y, posiblemente, complementos de cinc (con el fin de inhibir la absorción y la fijación del cobre en el hígado). La quelación del cobre se asocia a una mejora de la supervivencia, pero no evita el desarrollo de cirrosis; el trasplante logra corregir la metabolopatía de base (Medici, 2006). Un régimen alimenticio con contenido bajo en cobre ya no es necesario, a no ser que otras modalidades terapéuticas fracasen. La supervivencia de pacientes cuyo diagnóstico no se haya elaborado antes del comienzo de la insuficiencia fulminante depende de la realización de un trasplante.

### **Recurso web complementarios o adicionales para consulta.**

Carol M. Porth, Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos, [www.booksmedicos.org](http://www.booksmedicos.org)  
<http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas relacionado al tema.

## **Bibliografía básica y complementaria:**

Edición en español de la obra original en lengua inglesa Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Ninth Edition. Copyright © 2014, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. ISBN edición original: 978-1-4511-4600-4.

## **UNIDAD 4**

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA NUTRICIÓN**

**Objetivo:** Definir las calorías e indicar el número de calorías que se obtienen a partir de la oxidación de 1 g de proteínas, grasas o carbohidratos. • Describir los 4 tipos de gasto energético.

#### **4.1.- Alteraciones del metabolismo.**

La condición nutricional describe el estado del organismo en relación con la disponibilidad y el consumo de los nutrimentos. Los nutrimentos aportan la energía y los materiales necesarios para llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana, y para el crecimiento y la reparación de los tejidos corporales. El metabolismo es el proceso organizado por el cual los nutrimentos como carbohidratos, grasas y proteínas, se degradan, transforman o convierten por otros medios en energía celular. La glucosa, grasas y aminoácidos derivados de proteínas sirven como fuentes de combustible para el metabolismo celular.

Estas fuentes de combustible se ingieren durante las comidas y se almacenan para utilizarse en el futuro. La glucosa se almacena a manera de glucógeno o se convierte en triglicéridos en los adipocitos, para almacenamiento. Las grasas se almacenan en el tejido adiposo en forma de triglicéridos. El tejido adiposo también funge como un órgano endocrino al sintetizar adipocinas, como la leptina y las citocinas, que tienen efecto sobre la ganancia ponderal. Los aminoácidos son los bloques de construcción de las proteínas, y la mayor parte de los que se almacenan se encuentran contenidos en proteínas corporales y como fuentes de energía para el metabolismo celular. La energía se mide en unidades de calor denominadas calorías. El gasto de la energía corporal deriva de la producción de calor (es decir, la termogénesis)



asociada con la TMB o el equivalente energético basal, la termogénesis inducida por la alimentación, la termogénesis inducida por el ejercicio, la TADE y la termogénesis en respuesta a los cambios de las condiciones ambientales.

El organismo requiere más de 40 nutrientes a diario. La condición nutricional refleja un consumo diario persistente de nutrientes en el transcurso del tiempo, y el depósito y el consumo de estos nutrientes en el organismo. Las CDR clasifican las cantidades de nutrientes esenciales que se consideran adecuadas para cubrir las necesidades nutricionales conocidas de las personas saludables. Las CDR cuentan con 22 clasificaciones según la edad y el sexo, e incluyen recomendaciones para calorías, proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales. El hambre y la saciedad se controlan a través de un grupo complejo de neurohormonas, muchas de las cuales se sintetizan en el tubo gastrointestinal. Estos mensajeros actúan ya sea para estimular el hambre o señalar la saciedad, con el objetivo de controlar efectos tanto a corto como a largo plazos. Si bien se ha obtenido mucha información por medio de la investigación en años recientes, aún existe mucho que debe aprenderse para manejar de manera más efectiva este complejo proceso.

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa corporal con consecuencias patológicas múltiples específicas del órgano afectado. Se ha implicado a factores genéticos, socioeconómicos, culturales y ambientales, a factores de influencia psicológica, y a los niveles de actividad como factores causales en el desarrollo de la obesidad. Existen 2 tipos principales de obesidad, la central y la periférica. La obesidad central se relaciona con una incidencia más alta de riesgos de salud. Los riesgos de salud que se asocian a la obesidad afectan casi a cada sistema corporal. El tratamiento de la obesidad se concentra en el empleo de dietas nutricionales adecuadas para la pérdida ponderal, la modificación conductual, el ejercicio, el apoyo social y, en situaciones de obesidad intensa, el tratamiento farmacológico y las estrategias quirúrgicas.

La desnutrición puede variar desde una deficiencia selectiva de un solo nutriente hasta la inanición, en que existe privación de todos los nutrientes. La desnutrición y la inanición se

encuentran entre las causas más generalizadas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La desnutrición proteicocalórica en esta población por lo general se divide en 2 condiciones distintas: marasmo (insuficiencia de proteínas y calorías) y kwashiorkor (insuficiencia de proteínas). La desnutrición es común durante los procesos de la enfermedad, la recuperación del traumatismo y la hospitalización. Los efectos de la desnutrición y la inanición sobre las funciones corporales son numerosos. Incluyen la pérdida de la masa muscular, el compromiso para la cicatrización de las heridas, las anomalías de la función inmunológica, la disminución del apetito, la pérdida de calcio y fósforo del hueso, la anovulación y la amenorrea en mujeres, y la disminución de la función testicular en el varón. La AN y la BN son trastornos de la alimentación que generan desnutrición. En la AN, las actitudes distorsionadas en torno a la alimentación conducen a una práctica de dietas con denuedo, pérdida ponderal hasta menos del 85% del peso corporal normal y desnutrición. La BN se caracteriza por episodios ocultos o atracones de grandes cantidades de alimentos ricos en calorías que se consumen con facilidad, a los que siguen conductas compensatorias como el ayuno, el vómito autoinducido, o el abuso de laxantes o diuréticos. El TASOE es una categoría diagnóstica nueva para los pacientes que tienen trastornos de la alimentación como el TCA, pero que no cubren del todo los criterios para la AN o la BN.

## 4.2.- Fisiopatología renal

Los riñones están ubicados por debajo del diafragma y del hígado a ambos lados de la columna vertebral, son órganos pares que pesan alrededor de 150 g cada riñón y miden 10-12 cm de longitud y de ancho de 5-6 cm, aproximadamente el tamaño de un puño y presentan forma de judía.

La unidad atómica y funcional del Riñón es la Nefrona, estando compuesto por más de 1 millón de unidades, las cuales pueden dividirse en dos partes:

- **GLOMERULO:** El cual consiste en un penacho compacto de capilares contenido en una capsula formada por dos paredes, llamada capsula de Bowman.
- **SISTEMA DE TUBULOS:** Integrado por una capa única de células epiteliales puede subdividírsele en cuatro segmentos de acuerdo con sus diferencias atómicas y

funcionales. Este sistema es responsable de los procesos de reabsorción y secreción. El riñón está constituido por una envoltura fibrosa propia, la capsula renal y un parénquima, y a su vez formado por un tejido propio y por un estroma conjuntivo.

- **CAPSULA FIBROSA:** Es una membrana fibrosa, delgada pero resistente, que envuelve al riñón en toda su superficie, sin adherirse íntimamente a él, pues es fácil desprendible por simple tracción. La capsula fibrosa se halla en relación por su cara externa con la atmosfera perirrenal y sirve de inserción a tractos fibrosos que de ella van a la cara interna de la fascia renal; constituye un medio de sostén del riñón, la cara interna de esta capsula se relaciona con el tejido propio del riñón, al que se adhiere por delicadas prolongaciones conjuntivas que penetran en la masa renal, pero que permite desprender fácilmente la capsula parénquima del órgano.

Cada riñón del ser humano, en condiciones normales, está constituido por 1 millón de unidades funcionales llamadas nefronas y cada una consiste en un glomérulo conectado a una serie de túbulos, que se dividen en varios segmentos funcionales: el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector.

Cada nefrona funciona de forma independiente, contribuyendo a la producción de la orina final, aunque todas están bajo un control similar y coordinado. Sin embargo, cuando un segmento de una nefrona es destruido toda esta pierde su funcionalidad.

El glomérulo es una estructura en forma de red capilar de hasta cincuenta capilares organizada en paralelo rodeada por una membrana, la cápsula de Bowman; bloquea las células sanguíneas y las moléculas con peso molecular superior a 6500 daltons, como las proteínas, esto se debe a la función de barrera que realiza. Entrando por la arteriola aferente la sangre invade la nefrona, llega al glomérulo donde es filtrada, éste filtrado obtenido va cambiando su composición a medida que atraviesa el sistema tubular, llegando a los túbulos colectores comunes, los que recogen líquido de varias nefronas y desemboca en la pelvis renal; luego desciende a los uréteres, uno por cada riñón, y finalmente llega hasta la vejiga urinaria, donde se acumula antes de su eliminación por micción.

En cada riñón existen aproximadamente 250 túbulos colectores grandes, donde cada uno drena la orina de 4.000 nefronas, lo que da un total de un millón de nefronas por riñón. Son filtrados alrededor de 180 litros de líquido por día reabsorbiéndose casi toda el agua; excepto poco más de un litro, que son las pérdidas urinarias necesarias para disolver los solutos que se excretan en la orina, condicionada por la ingesta de líquidos, y las pérdidas insensibles. El objetivo final es conseguir el volumen hídrico y la concentración de electrolitos adecuados. La función del sistema tubular es el de reabsorber una cantidad variable de solutos filtrados y agua, así como secretar otro tipo de solutos, de tal manera que elimine lo tóxico para el organismo, y reabsorba lo que es necesario para él.

Para esto la nefrona dispone de una red capilar peri tubular, que está constituida por una extensa red de capilares que se dispone alrededor y junto a los túbulos. La red capilar proviene de la arteriola eferente, que es portadora de la fracción de sangre no filtrada en el glomérulo. Existen vasos que acompañan en paralelo las asas de Henle denominados vasos rectos, los cuales son indispensables en el proceso de concentración de orina.

## Funciones del riñón

- I. Los riñones ayudan en la regulación interna en el cuerpo llevan a cabo las siguientes funciones: Filtración: los riñones eliminan los productos finales del metabolismo y las sustancias que se han acumulado en la sangre en cantidades indeseables durante el proceso de filtración. Las sustancias que se eliminan de la sangre son:
  - Urea
  - Creatinina
  - Ácido úrico
  - Uratos De la sangre también se filtran las cantidades indeseables de:
    - Cloro
    - Potasio
    - Sodio
    - Iones de hidrógeno

2. La tasa de filtración glomerular (TFG) es la cantidad de líquidos que se filtra cada minuto por todos los glomérulos de ambos riñones y es un índice de la función renal; por lo regular esta tasa es de alrededor de 125 ml/min.
3. Reabsorción: las sustancias antes filtradas (p.ej: agua y sodio) que necesita el cuerpo se absorben hacia la sangre dentro de los túbulos.
4. Secreción de iones para mantener el equilibrio ácido base: la secreción es el proceso de transportar los iones de la sangre hacia la orina. La secreción permite que cierta cantidad de una sustancia se excrete en la orina en concentraciones mayores a aquellas filtradas a partir del plasma dentro de los glomérulos. Los riñones regulan el equilibrio entre el bicarbonato y el ácido carbónico mediante la secreción e intercambio de hidrogeno por iones sodio.
5. Excreción: los riñones eliminan las sustancias innecesarias del cuerpo en forma de orina.
6. Control renal del gasto cardiaco y de la presión arterial sistémica: los riñones se adaptan al cambiante gasto cardiaco al alterar la resistencia al flujo sanguíneo tanto al principio como al final del glomérulo.
7. Calcio, fósforo y vitamina D: los riñones producen la forma activa de la vitamina D, el calcitriol. La vitamina D activada regula la absorción de calcio y fosforo a partir del tracto intestinal y asiste en la regulación de las concentraciones de calcio y fósforo en la sangre.
8. Eritropoyetina: los riñones producen una hormona llamada eritropoyetina que estimula maduración de eritrocitos en la medula ósea.

El síndrome nefrótico es una entidad clínica definida por cinco características:

1. Proteinuria ( $> 3.5$  g/24 h)
2. Hipoalbuminemia ( $< 3.5$  g/dL)
3. Edema
4. Hipercolesterolemia
5. Lipiduria

La proteinuria mayor a 3.5 g/24 h es el principal componente de este síndrome, sin embargo el término proteinuria nefrótica no es sinónimo de síndrome nefrótico ya que dependiendo

de factores diversos como el tiempo de evolución, estado nutricional, función hepática, etc. la hipoalbuminemia y el edema pueden estar ausentes.

Inicialmente, la función renal se encuentra conservada y con excepción de la enfermedad de cambios mínimos ésta tiende a deteriorarse a un ritmo variable que depende del grado de proteinuria (mientras mayor ésta, el deterioro de la función renal es más rápido), el tiempo de evolución de la misma y la patología subyacente.

En condiciones normales, la excreción urinaria de proteínas es menor a 150–300 mg/24 h (< 30 mg/ 24 h de albúmina, < 10 mg/24 h de proteínas de bajo peso molecular que se filtran libremente y < 60 mg/24 h de proteínas tubulares [Tamm–Horsfall e inmunoglobulinas]).

Diversas situaciones No patológicas pueden ocasionar proteinuria «Fisiológica» que se caracteriza por ser Transitoria y de poca Magnitud (usualmente < 1 g/24 h) en Ausencia de hipertensión y/o hematuria; tal es el caso de la proteinuria ortostática y la funcional observada durante episodios de fiebre o ejercicio intenso. Por lo tanto, la proteinuria persistente mayor a 150–300 mg/24 h se considera patológica y constituye el sello distintivo del daño glomerular.

### **Patogenia.**

En la actualidad, se considera a la barrera de filtración glomerular como la membrana biológica más compleja con una impermeabilidad casi total a la albúmina y demás proteínas de alto peso molecular (> 40 kD).<sup>2,6</sup> Tal permeabilidad selectiva para el tamaño, carga y configuración molecular es el resultado de la interacción compleja entre las células epiteliales viscerales (podocitos), los diafragmas en hendidura de éstos, la membrana basal glomerular y los glucosaminoglicanos en la superficie de las fenestras propias del endotelio vascular del capilar glomerular.

Así pues, el daño o disfunción de alguno de estos componentes da como resultado proteinuria, aun cuando el resto de la barrera de filtración se encuentre íntegra. Esto explica

el por qué diferentes mecanismos de lesión glomerular en patologías muy distintas se manifiestan como proteinuria: la microangiopatía diabética o la endoteliosis de la preeclampsia, las podocitopatías que dañan específicamente a las células epiteliales viscerales, defectos genéticos del diafragma en hendidura como en el síndrome nefrótico congénito de la variedad finlandesa, y/o las patologías del colágeno que afectan la membrana basal glomerular (Enfermedad de Alport).

La proteinuria mayor a 3.5 g/24 h es el evento desencadenante de las alteraciones descritas del síndrome nefrótico: edema, dislipidemia, estado de hipercoagulabilidad y mayor susceptibilidad a infecciones. Edema El edema en el síndrome nefrótico por lo menos tiene dos mecanismos distintos. Uno atribuible a la hipoalbuminemia, que es más frecuente en niños y se asocia a un estado de «depleción de volumen plasmático» y otro en adultos donde predomina la disfunción tubular, pérdida de la natriuresis, retención de sodio y «expansión del volumen plasmático».

En el primer caso, la hipoalbuminemia condiciona un descenso de la presión oncótica plasmática y la consecuente fuga de líquido al intersticio, así como disminución del volumen circulante efectivo. Este «infrallenado» conduce a la retención de sodio y agua mediados por la activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) y la hormona antidiurética. En vista de la baja presión oncótica del plasma sanguíneo, el agua retenida vuelve a fugarse al intersticio manteniendo así un estado constante de «depleción de volumen».

### **4.3.- Insuficiencia renal**

La insuficiencia renal ocurre cuando los riñones no son capaces de realizar las funciones excretorias necesarias para mantener la homeostasis. Cuando la filtración de los riñones disminuye, la producción de orina también se reduce. Como consecuencia, los signos y síntomas de la enfermedad renal aparecen ya que el agua, iones, y los desechos metabólicos son retenidos.

En los seres humanos, el desarrollo renal se inicia en la quinta semana de gestación y la función renal se modifica durante el periodo fetal y posnatal para poder adaptarse a la vida extrauterina. Se sabe que la nefrogénesis se completa entre las 32 y 34 semanas de gestación, por lo que cualquier aumento de la tasa de filtración glomerular después de ese período refleja un incremento de filtración en las nefronas existentes.

En la función renal se ve afectado el metabolismo y el estado nutricional. Los pacientes que presentan las enfermedades son propensos a desarrollar desnutrición proteica y energética. Las manifestaciones consisten en edema, hipertensión, uremia, acidosis metabólica y anemia.

**Etiología** Según los estudios previamente realizados la insuficiencia renal se presenta por mal formaciones estructurales y uropatías obstructivas. Además en Argentina la segunda causa es el síndrome urémico hemolítico que se representa con un 17% de la enfermedad renal crónica y la tercera causa son las glomerulopatías. Existe un grupo con menor frecuencia que son las causas hereditarias y sistémicas. Los pacientes con mayor peligro son los que tienen disminución de la masa renal congénita o adquirida siendo los niños en edad gestacional o prematuros la población con más riesgo de padecerla.

Se presentan en tres formas clínicas de acuerdo con el tiempo o la velocidad en la que se desarrolla, cada una de las cuales se caracteriza por una etiopatogenia, manifestaciones clínicas, pronóstico y tratamiento diferentes:

- Insuficiencia renal aguda (IRA)
- Insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP)
- Insuficiencia renal crónica (IRC)

La IRA es una supresión aguda, potencialmente reversible, de la función renal. Es una amenaza frecuente en las personas graves en las unidades de cuidados intensivos, con una tasa elevada de mortalidad. La IRA se caracteriza por una disminución en la FG, acumulación de desechos nitrogenados en la sangre (es decir, uremia), y alteraciones en los líquidos y electrolitos corporales. La insuficiencia renal aguda se clasifica, según su origen, como



prerrenal, intrínseca o intrarrenal, o posrenal. La insuficiencia prerrenal la causa una disminución del flujo sanguíneo a los riñones, la insuficiencia posrenal por una obstrucción al flujo de salida de la orina y la insuficiencia intrarrenal por trastornos en los riñones mismos. La NTA o IRA, debida a isquemia, septicemia o fármacos nefrotóxicos, es una causa frecuente de insuficiencia intrarrenal aguda. La NTA es típico que progrese a través de 3 fases: la fase de iniciación, durante la cual se induce la lesión tubular; la fase de mantenimiento, durante la cual disminuye la FG, se acumulan los desechos nitrogenados y disminuye la diuresis; y la fase de recuperación o reparación, durante la cual la FG, diuresis y las concentraciones de desechos nitrogenados vuelven a lo normal.

Debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la insuficiencia renal aguda, es importante la identificación de las personas en riesgo para la toma de decisiones clínicas. Los nuevos biomarcadores como IL-18, NGAL y la molécula-I de lesión renal se encuentran en diferentes etapas de investigación, los cuales, en el futuro, deberán ser útiles en la evaluación más temprana de la IRA. La insuficiencia renal aguda a menudo es reversible, lo que hace que sea importante la identificación temprana y corrección de la causa subyacente (p. ej., mejorar la perfusión renal, suspender los fármacos nefrotóxicos). El tratamiento incluye la administración sensata de líquidos y hemodiálisis.

La NPC es el resultado de los efectos destructivos de muchas formas de nefropatía. Sin importar la causa, las consecuencias de la destrucción de las nefronas en la NPC son alteraciones en la filtración, reabsorción y funciones endocrinas de los riñones. La enfermedad crónica se define como un daño renal diagnosticado o FG menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> durante 3 meses o más, e insuficiencia renal como una FG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> , por lo general acompañada de la mayoría de los signos y síntomas de uremia, o una necesidad de iniciar tratamiento de reemplazo renal. La NPC afecta casi todos los sistemas corporales. Causa una acumulación de desechos nitrogenados (es decir, uremia), altera la excreción de agua y sodio, y altera la regulación de las concentraciones corporales del potasio, fósforo, calcio y magnesio. Causa también trastornos esqueléticos, anemia, trastornos cardiovasculares, trastornos neurológicos, disfunción gastrointestinal y cambios

molestos en la piel. Los tratamientos para la NPC se dividen en dos tipos: tratamiento conservador y tratamiento de reemplazo renal.

El tratamiento conservador consiste en medidas para prevenir o retardar el deterioro en lo que queda de la función renal y ayudar al cuerpo a compensar el deterioro existente. Las intervenciones que han mostrado retardar la progresión de la NPC incluyen normalizar la presión arterial y controlar la glucosa en sangre en las personas con diabetes. Para aumentar la absorción del calcio y controlar el hiperparatiroidismo secundario se utiliza vitamina D activada. La eritropoyetina humana recombinante se evalúa en cuanto a si debe utilizarse para tratar la anemia profunda que ocurre en las personas con NPC. El tratamiento de reemplazo renal (diálisis o trasplante renal) está indicada cuando están presentes uremia avanzada y problemas graves de electrolitos.

#### **4.4.- Trastornos en el metabolismo de agua y electrolitos.**

Los líquidos y los electrolitos están presentes en las células del organismo, en los espacios de los tejidos entre las células y en la sangre que llena el compartimento vascular. Los líquidos corporales transportan gases, nutrientes y desechos; ayudan a generar la actividad eléctrica necesaria para activar las funciones corporales; toman parte en la transformación de alimentos en energía y, en otras palabras, mantienen todas las funciones del cuerpo. Aunque el volumen y la composición de los líquidos se mantienen relativamente constantes en presencia de una amplia diversidad de cambios en la captación y la salida, condiciones ambientales adversas y enfermedad, por ejemplo, deterioran la captación, aumentan las pérdidas e interfieren con los mecanismos que regulan el volumen, composición y distribución de los líquidos. Este capítulo trata sobre la composición y distribución compartimental de los líquidos corporales; equilibrio del sodio y el agua; equilibrio del potasio y equilibrio de calcio, fósforo y magnesio.

Los electrolitos y los que no son electrolitos se desplazan por difusión a través de las membranas celulares que separan los compartimentos del LIC y el LEC. El agua cruza la membrana celular por ósmosis; para ello utiliza los canales proteínicos especiales, llamados

acuaporinas. Se mueve desde el lado de la membrana que tiene el menor número de partículas y la mayor concentración de agua hacia el lado que tiene la mayor cantidad de partículas y menor concentración de agua. La tensión osmótica o el efecto que una solución ejerce sobre el volumen celular para hacer que la célula se hinche o se contraiga se llama tonicidad. El edema representa un aumento en el volumen del líquido intersticial. Los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la formación de edema son factores que (1) aumentan la presión de filtración capilar, (2) disminuyen la presión capilar osmótica coloidal, (3) incrementan la permeabilidad capilar y (4) obstruyen el flujo linfático. El efecto que ejerce el edema sobre la función corporal está determinado por su ubicación.

El edema del cerebro, laringe o pulmones es un trastorno agudo que pone en peligro la vida, en tanto que la inflamación de tobillos y pies es una molestia que se manifiesta en temporadas calurosas. El líquido se acumula también en el compartimento transcelular; es decir, en los espacios articulares, saco pericárdico, cavidad peritoneal y cavidad pleural. Como este líquido no se intercambia con facilidad con el resto del LEC, a menudo se le conoce como líquido del tercer espacio.

Los líquidos corporales están distribuidos entre los compartimentos del LIC y del LEC. La regulación del volumen de líquido, concentración de solutos y distribución entre los 2 compartimentos depende del equilibrio entre agua y sodio. El agua proporciona alrededor del 90% al 95% de solutos extracelulares. Tanto el agua como el sodio son absorbidos del tubo digestivo y eliminados por los riñones. El principal regulador del sodio y del agua es el mantenimiento del volumen de sangre circulante efectivo, que es vigilado por los receptores de estiramiento del sistema vascular, los que actúan a través de la HAD y el sistema nervioso simpático, y por los receptores de los riñones, que actúan a través del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El agua corporal y la osmolalidad del suero también están reguladas por la sed, que controla la ingesta de agua, y la HAD, que controla la concentración de la orina y la salida de ésta de los riñones. Los trastornos del líquido isotónico son resultado de la contracción o expansión

del volumen del LEC ocasionadas por pérdidas proporcionales de sodio y agua. El déficit del volumen de líquido isotónico se caracteriza por un decremento del volumen del LEC. Causa sed, volumen vascular y función circulatoria reducidos, gasto urinario bajo y densidad relativa de la orina incrementada. El exceso de volumen de líquido isotónico se caracteriza por un aumento del volumen del LEC. Se manifiesta por signos de volumen vascular incrementado y edema. Las alteraciones en la concentración del sodio extracelular son ocasionadas por una ganancia desproporcionada (hiponatremia) o pérdida (hipernatremia) de agua. Por ser el catión principal en el compartimento del LEC, el sodio controla su osmolalidad y su efecto en el volumen celular. La hiponatremia se manifiesta como una hiponatremia hipertónica (translocacional), en la que el agua sale de la célula en respuesta a concentraciones altas de glucosa en sangre, o como una hiponatremia hipotónica (por dilución), que se presenta cuando el cuerpo retiene agua por encima de sodio.

La hiponatremia hipotónica, que se manifiesta como un estado hipovolémico, euvolémico o hipervolémico, se caracteriza porque el agua es jalada hacia dentro de la célula desde el compartimento del LEC, lo que hace que la célula se expanda. Causa calambres musculares y debilidad, náuseas, vómito, calambres abdominales y diarrea, y signos del SNC, como cefalea, letargo, depresión de los reflejos tendinosos y, en casos graves, convulsiones y coma. La hipernatremia representa una pérdida desproporcionada de agua corporal en relación con el sodio. Se caracteriza porque el agua intracelular es jalada hacia el compartimento del LEC, lo que hace que la célula se encoja o contraiga. Esto se manifiesta por la sensación de sed y menor gasto urinario; boca seca y menor turgencia de los tejidos; signos de volumen vascular reducido (taquicardia, debilidad y pulso saltón), así como con signos del SNC, como reflejos bajos, agitación, cefalea y, en casos graves, convulsiones y coma.

El potasio es el principal catión de LIC. Contribuye en el mantenimiento de la osmolalidad intracelular; desempeña una función determinante en la conducción de los impulsos nerviosos y en la excitabilidad de los músculos esquelético, cardíaco y liso, e influye en el equilibrio acidobásico. El potasio se ingiere con la dieta y se elimina a través del riñón. Puesto que no se conserva en él, se requiere una ingesta suficiente todos los días. Un

desplazamiento transcelular genera una redistribución del potasio entre los compartimentos del LEC y del LIC, lo que obliga a aumentar o disminuir los niveles sanguíneos. La hipocaliemia es un decremento de potasio en el plasma a niveles inferiores a 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l). Es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas o redistribución entre los compartimientos del LIC y LEC.

Las manifestaciones de déficit de potasio son alteraciones en las funciones renal, del sistema musculoesquelético, gastrointestinal y cardiovascular, entre otras, lo que refleja el papel determinante del potasio en el metabolismo celular y la función neuromuscular. La hipercaliemia es el incremento de potasio plasmático a niveles mayores de 5 mEq/l (5 mmol/l).

Raras veces se presenta en personas saludables, porque el cuerpo es en extremo eficiente para evitar la acumulación excesiva de potasio en el LEC. Entre las causas principales del exceso de potasio se citan: que los riñones eliminen menos potasio, administración de éste excesivamente rápida por vía intravenosa y un desplazamiento transcelular de potasio hacia afuera de la célula hacia el compartimiento del LEC. El efecto más grave de hipercaliemia es el paro cardíaco.

El calcio, fósforo y magnesio son los principales iones divalentes del cuerpo. El calcio es el catión divalente más importante. Alrededor del 99% de calcio del cuerpo está en el hueso; menos del 1% se encuentra en el compartimiento le LEC. El calcio del hueso está en equilibrio dinámico con el calcio del LEC. De las 3 formas de calcio del LEC (es decir, enlazado con proteínas, en forma de complejos y ionizado), sólo la ionizada es capaz de cruzar la membrana celular y contribuir a la función celular. El calcio ionizado desempeña varias funciones. Contribuye a la función neuromuscular, cumple un papel vital en el proceso de coagulación de la sangre y participa en varias reacciones enzimáticas. Las alteraciones en la concentración de calcio ionizado originan efectos neurales; la excitabilidad neural aumenta con hipocalcemia y disminuye con hipercalcemia. El fósforo es en gran medida un anión del LIC. Está incorporado en los ácidos nucleicos y ATP. Las causas más comunes de niveles alterados de fosfato del LEC son los cambios en la absorción intestinal, desplazamientos o

cambios transcompartimentales y trastornos en la eliminación renal. El déficit de fósforo causa signos y síntomas de disfunción neural, función musculoesquelética deteriorada y trastornos hematológicos. La mayoría de estas manifestaciones resulta de un decremento en los depósitos de energía celular a causa de una insuficiencia de ATP y transporte de O<sub>2</sub> por 2,3-DPG en los glóbulos rojos. El exceso de fósforo se presenta con insuficiencia renal y déficit de HPT. Se relaciona con bajas concentraciones de calcio plasmático. El magnesio ocupa el segundo lugar entre los cationes más abundantes del LIC. Actúa como un cofactor en muchas de las reacciones enzimáticas intracelulares y es necesario para el metabolismo de la energía celular, el funcionamiento de la bomba de membrana Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> - ATPasa, conducción en los nervios, transporte de iones y actividad en los canales del calcio y del potasio.

El magnesio impide el movimiento hacia afuera del potasio en las células del corazón; cuando los niveles de magnesio son bajos, los canales permiten que salga el potasio, lo que deriva en una baja concentración de potasio intracelular. Actúa sobre los canales del calcio para inhibir su movimiento en las células. La insuficiencia de magnesio es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas o movimientos entre los compartimentos del LEC y el LIC. La hipomagnesemia daña la liberación de HPT y sus acciones; causa la reducción del potasio del LIC y deteriora la capacidad de los riñones para conservar el potasio. Por lo general, la hipermagnesemia se relaciona con insuficiencia renal y con el empleo imprudente de medicaciones que contienen magnesio, como antiácidos, complementos minerales o laxantes. Causa disfunción neuromuscular con hiporreflexia, debilidad muscular y confusión. El magnesio disminuye la liberación de acetilcolina en la articulación neuromuscular y podría ocasionar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria.

#### **4.5.- Alteraciones del hipotálamo, hipófisis, y adrenales**

El sistema endocrino afecta a todos los aspectos de la función corporal, como el crecimiento y el desarrollo, el metabolismo energético, la distribución del tejido muscular y el adiposo, el desarrollo sexual, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Este capítulo se concentra en los trastornos de la función hipofisaria, del

crecimiento y la hormona del crecimiento, de la función tiroidea y de la función de la corteza suprarrenal.

Los trastornos de la función endocrina por lo general pueden dividirse en 2 categorías: hipofunción e hiperfunción. La hipofunción de una glándula endocrina puede deberse a distintas causas, como la ausencia o las anomalías del desarrollo de la glándula, o la insuficiencia o carencia de una enzima que se requiere para la síntesis hormonal. La glándula puede ser destruida por la interrupción del flujo sanguíneo, infección, inflamación, respuestas autoinmunitarias o por un crecimiento neoplásico. Puede mostrar descenso de la función con el envejecimiento o la glándula puede atrofiarse como consecuencia del tratamiento medicamentos o por causas desconocidas.

Algunos estados de insuficiencia endocrina se relacionan con defectos de los receptores. Los receptores de hormonas pueden estar ausentes, pueden existir de efectos para la unión de las hormonas al receptor o la capacidad de respuesta celular a la hormona puede encontrarse comprometida. Se sospecha que en algunos casos una glándula es capaz de sintetizar una hormona carente de actividad biológica o que los anticuerpos circulantes pueden destruir a una hormona activa antes de que ejerza su acción. La hiperfunción suele relacionarse con una síntesis excesiva de hormonas. Esto podría deberse a una estimulación excesiva y a la hiperplasia de la glándula endocrina, o a un tumor productor de hormonas. Un tumor puede producir hormonas cuya secreción no es normal en el tejido a partir del cual deriva la lesión (producción hormonal ectópica). Por ejemplo, ciertos tumores broncogénicos y otros de tipo canceroso sintetizan hormonas como la hormona antidiurética (HAD) y la hormona adrenocorticotrópica (HACT). Un ejemplo clínico de este fenómeno se identifica en el caso de una mujer con un carcinoma de células pequeñas de la vagina que también presentaba síndrome de Cushing. Después de realizar estudios, se determinó que el tumor secretaba HACT.

Los trastornos endocrinos en general pueden dividirse en primarios, secundarios y terciarios. Los trastornos primarios de la función endocrina se originan en la glándula blanco

responsable de la producción de la hormona. En los trastornos secundarios de la función endocrina, la glándula blanco es en esencia normal, pero las insuficiencias de los niveles de hormonas estimulantes o de factores liberadores a partir del sistema hipofisario alteran su función. Por ejemplo, la tiroidectomía total genera una insuficiencia primaria de hormonas tiroideas. La extirpación o la destrucción de la glándula hipofisaria eliminan la estimulación de HACT sobre la corteza suprarrenal y dan origen a una insuficiencia secundaria. Un trastorno terciario se genera por una disfunción hipotalámica (como pudiera ocurrir en los craneofaringiomas o en la radiación cerebral). Así, tanto la hipófisis como el órgano blanco reciben una estimulación subóptima.

La glándula hipófisis, o pituitaria, tiene el tamaño de un chícharo y se ubica en la base del cerebro, donde se aloja en la depresión con forma de silla de montar en el hueso esfenoides que se denomina silla turca. Un tallo corto con forma de embudo, el infundíbulo, conecta la glándula hipófisis con el hipotálamo. La glándula hipófisis cuenta con 2 componentes: un lóbulo posterior (neurohipófisis), o componente neural, y un lóbulo anterior (adenohipófisis), o componente glandular. El lóbulo anterior de la glándula hipófisis sintetiza HACT, hormona estimulante de la tiroides (HET), hormona del crecimiento (HC), hormonas gonadotrópicas (hormona estimulante del folículo [HEF] y hormona luteinizante [HL]) y prolactina. Cuatro de ellas, HACT, HET, HL y HEF, controlan la secreción de hormonas a partir de otras glándulas endocrinas:

- La HACT controla la liberación de cortisol a partir de la glándula suprarrenal.
- La HET controla la secreción de hormonas tiroideas a partir de la glándula tiroides.
- La HL regula las hormonas sexuales.
- La HEF regula la fertilidad.

La valoración de la función hipotálamo-hipófisis ha sido posible gracias al desarrollo de muchas técnicas nuevas de imagenología y radioinmunoensayo. La valoración de la condición basal de las hormonas de las células blanco hipotálamo-hipofisarias implica la medición de las sustancias siguientes (de manera idónea, los especímenes de laboratorio deben obtenerse antes de las 8 a. m.):

- Cortisol sérico.
- Prolactina sérica.
- Tiroxina y HET séricas.
- Testosterona sérica (varón) o estrógenos séricos (mujeres) y HL/HEF séricas.
- HC/factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (FCI-I) séricas.
- Osmolalidad plasmática y osmolalidad



urinaria. Los estudios de imagenología (p. ej., imágenes de resonancia magnética nuclear [IRM] del hipotálamo y la hipófisis) también deben realizarse según se requiera. Cuando se precisa información adicional relativa a la función hipofisaria, se solicitan pruebas combinadas de función del hipotálamo-hipófisis. Estas pruebas consisten ante todo de pruebas de estimulación hormonales (p. ej., prueba rápida de estimulación con HACT) o pruebas de supresión (p. ej., prueba de supresión de HC). Suele ser importante analizar la función hipofisaria, en particular si se descubren adenomas hipofisarios y se considera recurrir a la cirugía o la radioterapia. Las técnicas diagnósticas incluyen tanto pruebas estáticas como dinámicas, así como una valoración radiológica según se requiera. [booksmedicos.org](http://booksmedicos.org) Cualesquiera de los sistemas mencionados antes pueden verse afectados, ya sea por la insuficiencia o el exceso de las hormonas que secretan con normalidad.

Los tumores hipofisarios pueden generar insuficiencias o excesos de hormonas hipofisarias. El hipopituitarismo, que se caracteriza por una disminución de la secreción de hormonas hipofisarias, es una condición que afecta a muchos de los otros sistemas endocrinos. Según la intensidad del trastorno, puede generar disminución de las concentraciones de HC, hormonas tiroideas, hormonas corticoesteroides suprarrenales y testosterona en el varón, así como estrógenos y progestágenos en la mujer. Varias hormonas son esenciales para el crecimiento y la maduración normales del cuerpo, como la HC, insulina, hormonas tiroideas y andrógenos. La HC ejerce sus efectos de crecimiento por medio del FCI-I. La HC también ejerce un efecto sobre el metabolismo y se sintetiza en el adulto y en el niño. Sus efectos metabólicos incluyen la disminución del consumo periférico de carbohidratos y el aumento de la movilización y la utilización de los ácidos grasos. En los niños, las alteraciones del crecimiento incluyen el peso bajo, la pubertad precoz isosexual y la talla alta.

El peso bajo es una condición en la que la talla final es por mucho inferior al tercer percentil, o bien, la velocidad de crecimiento lineal es inferior a la normal según la edad y el sexo del niño. El peso bajo puede ser resultado de una variante normal del crecimiento (es decir, peso bajo genético o peso bajo constitucional) o derivar de trastornos endocrinos, enfermedades crónicas, desnutrición, anomalías emocionales o trastornos cromosómicos. El peso bajo que

deriva de la insuficiencia de HC pueden manejarse con preparaciones de HC humana. En el adulto, la insuficiencia de HC representa un trastorno existente desde la niñez o una anomalía que se desarrolla durante la edad adulta, como complicación de un tumor hipofisario o su tratamiento.

Las concentraciones de HC también pueden declinar con el envejecimiento y se ha presentado interés en los efectos de las concentraciones decrecientes de HC en los adultos mayores (que se describen como somatopausia). La talla alta hace referencia a la condición en que los niños son altos para su edad y sexo. Puede ocurrir como una variante del crecimiento normal (es decir, talla alta genética o talla alta constitucional), o como consecuencia de alguna anomalía cromosómica o un exceso de HC. El exceso de HC en los adultos da origen a la acromegalia, que implica la proliferación del hueso, el cartílago y los tejidos blandos, aunado a los efectos metabólicos de las concentraciones hormonales excesivas. La pubertad precoz isosexual define una condición en que existe activación temprana del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que trae consigo el desarrollo de características sexuales apropiadas y fertilidad. Genera talla alta durante la niñez pero determina un peso bajo en el adulto, como consecuencia del cierre temprano de las epífisis.

#### **4.6 Alteraciones de la glándula tiroides.**

La glándula tiroides es una estructura con forma de escudo que se ubica justo por debajo de la laringe en la zona media de la cara anterior del cuello. Se compone de un gran número de estructuras minúsculas similares a sacos, que se denominan folículos. Éstos son las unidades funcionales de la tiroides. Cada folículo está constituido por una sola capa de células epiteliales (foliculares) y está lleno de una sustancia secretora denominada coloide, conformada en gran medida por un complejo de glucoproteína-yodo, denominado tiroglobulina. La tiroglobulina que ocupa los folículos tiroideos es una molécula glucoproteica grande que contiene 140 residuos de tirosina. En el proceso de la síntesis tiroidea, el yodo se une a estas moléculas de tirosina.

Tanto la tiroglobulina como el yoduro se secretan hacia el coloide del folículo a partir de las células foliculares. La tiroides tiene una eficiencia notable en torno a su empleo del yoduro. Se requiere una absorción diaria aproximada de 50 mg de yodo ingerido o alrededor de 1 mg/semana para sintetizar cantidades normales de hormona tiroidea. En el proceso de ser eliminado de la sangre y almacenado para empleo futuro, el yoduro se bombea hacia el interior de las células foliculares contra un gradiente de concentración. El yoduro ( $I^-$ ) se transporta a través de la membrana basal de las células tiroideas por medio de una proteína intrínseca a la membrana denominada simportador  $Na^+/I^-$  (SNI)<sup>4</sup>.

En el borde apical, una segunda proteína transportadora de  $I^-$  llamada pendrina moviliza al yodo hacia el coloide, donde participa en la hormonogénesis.

El SNI obtiene su energía a partir de la  $Na^+ /K^+ /ATPasa$ , que conduce el proceso. Como resultado, la concentración de yoduro en la glándula tiroides normal se aproxima a 40 veces la correspondiente en la sangre.

El SNI recibe estimulación tanto de la HET como del anticuerpo estimulante del receptor de HET que se identifica en la enfermedad de Graves.

La pendrina, que se encuentra codificada por el gen del síndrome de Pendred (SPD), es un transportador de cloruro y yoduro. Se han identificado mutaciones en el gen SPD en los pacientes con bocio y sordera congénita<sup>2</sup>. Una vez dentro del folículo, la mayor parte del yoduro se oxida por medio de la enzima tiroperoxidasa (TPO) en una reacción que facilita su combinación con una molécula de tirosina, para obtener monoyodotirosina (MYT) y luego diyodotirosina (DYT)<sup>4</sup>.

Dos residuos de DYT se acoplan para constituir la tiroxina ( $T_4$ ), o bien, se enlazan una MYT y una DYT para obtener triyodotironina ( $T_3$ ). Sólo se liberan a la circulación  $T_4$  (90%) y  $T_3$

(10%; figura 49-3C). Existe evidencia de que la T3 es la forma activa de la hormona y de que la T4 se convierte en T3 antes de poder ejercer su acción fisiológica.

Las hormonas tiroideas participan en el proceso metabólico de casi todas las células corporales y son necesarias para un crecimiento físico y mental normal en el neonato, el lactante y el niño joven. Las alteraciones de la función tiroidea pueden manifestarse por un estado hipotiroideo o hipertiroideo. El hipotiroidismo puede ocurrir como un defecto congénito o adquirido. El hipotiroidismo congénito conduce al retraso mental y al compromiso del crecimiento físico, a menos que se inicie el tratamiento durante los primeros meses de la vida. El hipotiroidismo adquirido determina una disminución de la tasa metabólica y una acumulación de una sustancia mucopolisacárida en los espacios intercelulares; esta sustancia atrae agua y genera un tipo de edema mucoso denominado mixedema.

El hipertiroidismo provoca un incremento de la tasa metabólica y alteraciones de la función corporal similares a las que se producen por el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. La enfermedad de Graves se caracteriza por la tríada de hipertiroidismo, bocio y oftalmopatía.

#### **4.7.- Fisiopatología del páncreas endocrino**

El control hormonal de la glucemia reside en gran medida en el páncreas endocrino. El páncreas está constituido por 2 tipos de tejido principales: los acinos y los islotes de Langerhans. Los acinos secretan jugos digestivos hacia el duodeno, en tanto los islotes de Langerhans liberan hormonas a la sangre. Cada islote está compuesto por células  $\beta$  que secretan insulina y amilina, células  $\alpha$  que secretan glucagón, y un número pequeño de células  $\delta$  que secretan somatostatina. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP, presente en números bajos en los islotes que secreta una hormona con función incierta denominada polipéptido pancreático. Esta hormona menos conocida participa en distintas funciones digestivas y pudiera desempeñar algún papel en la regulación de la conducta alimentaria. Insulina Si bien se sabe que varias hormonas incrementan la glucemia, la insulina

es la única hormona que se sabe tiene un efecto directo para la reducción de las concentraciones de glucosa en la sangre. Las acciones de la insulina son 3:

1. Promueve la captación de glucosa en las células blanco y facilita el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.
2. Previene la degradación de las grasas y el glucógeno.
3. Inhibe la gluconeogénesis e incrementa la síntesis de proteínas.

El organismo utiliza la glucosa, los ácidos grasos y otras sustancias como combustible para satisfacer sus requerimientos energéticos. Los tejidos corporales, entre otros el cerebro, que dependen de manera exclusiva de la glucosa para generar su energía, obtienen la glucosa a partir de la sangre. El hígado almacena el exceso de glucosa en forma de glucógeno y recurre a la gluconeogénesis para convertir los aminoácidos, también el lactato y el glicerol en glucosa durante el ayuno o en los períodos en que el consumo de glucosa no mantiene el paso de la demanda. Las concentraciones de la glucosa en la sangre reflejan la diferencia que existe entre la cantidad de glucosa que se libera hacia la circulación a partir del hígado y la cantidad de glucosa que los tejidos corporales retiran de la sangre.

Las grasas, que sirven como una fuente de combustible eficiente para el organismo se almacenan en el tejido adiposo a manera de triglicéridos, constituidos por 3 ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol. En las situaciones en que se favorece la degradación de las grasas, como el ayuno o la DM, los triglicéridos en el tejido adiposo se degradan y los ácidos grasos se utilizan como combustible o se transportan al hígado donde se convierten en cetonas. Las proteínas, que están constituidas por aminoácidos son esenciales para la formación de todas las estructuras corporales. A diferencia de la glucosa y los ácidos grasos, existe sólo una posibilidad limitada de almacenamiento para los aminoácidos excesivos en el organismo. Debido a que los ácidos grasos no pueden convertirse en glucosa, el organismo debe degradar las proteínas y utilizar los aminoácidos para la gluconeogénesis. El metabolismo energético se encuentra controlado por distintas hormonas, entre otras

insulinas, glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y los glucocorticoides. De estas hormonas sólo la insulina genera un efecto de reducción de la glucemia.

La acción de disminución de la glucosa en la sangre de la insulina deriva de su capacidad para aumentar el transporte de la glucosa hacia el interior de las células somáticas, y de limitar la síntesis hepática de glucosa y su liberación hacia el torrente sanguíneo. La insulina también tiene el efecto de disminuir la lipólisis y el consumo de grasas como fuente de energía. Otras hormonas—glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y los glucocorticoides —mantienen o incrementan las concentraciones de la glucosa en la sangre y se denominan hormonas contrarreguladoras. El glucagón y la adrenalina promueven la glucogenólisis. El glucagón y los glucocorticoides incrementan la gluconeogénesis. La hormona del crecimiento disminuye el consumo periférico de la glucosa. La adrenalina y el glucagón también aumentan el consumo de grasas para la obtención de energía, mediante el aumento de la liberación de ácidos grasos a partir de los adipocitos.

La diabetes mellitus (DM) hace referencia a un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica de la hiperglucemia. Antes del descubrimiento de la insulina, en la década de los 20, la DM era una enfermedad mortal. La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado en forma radical durante el último siglo, y seguirá aumentando en Estados Unidos ante la prevalencia creciente de la obesidad, el envejecimiento de la población, la disminución de la mortalidad y el crecimiento de las poblaciones minoritarias. La DM es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, que deriva de un desequilibrio entre la disponibilidad y los requerimientos de insulina. Los factores que contribuyen al desequilibrio incluyen la reducción de la secreción de la insulina, la disminución del empleo de la glucosa, y el aumento de la síntesis de glucosa. Una persona con DM no controlada es incapaz de transportar la glucosa hacia el interior de las células adiposas y musculares. Como consecuencia las células del organismo sufren inanición, y se incrementa la degradación de las grasas y las proteínas para obtener combustibles alternativos.

**CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS** Diabetes tipo I (destrucción de células  $\beta$ , insuficiencia absoluta de insulina) A. De mediación inmunitaria. B. Idiopática. Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina con insuficiencia relativa de la hormona) Otros tipos específicos – Defectos genéticos de la función de las células  $\beta$  (p. ej., diabetes juvenil de inicio en la madurez). – Defectos genéticos que afectan la acción de la insulina (p. ej., resistencia tipo A a la insulina). – Trastornos del páncreas exocrino. – Endocrinopatías (p. ej., enfermedad de Cushing, acromegalia). – Inducida por fármacos o químicos (p. ej., glucocorticoides). – Infecciones (p. ej., citomegalovirus, virus de la rubéola). – Otros síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Turner syndrome, síndrome de Dawn). Diabetes mellitus gestacional.

#### **4.8.- Fisiopatología del aparato reproductor.**

Los trastornos del pene pueden ser congénitos o adquiridos. El hipospadias y el epispadias son defectos congénitos en los cuales la abertura uretral está en posición incorrecta: se localiza en la superficie ventral en el hipospadias y en la superficie dorsal en el epispadias. La fimosis es el trastorno en el cual la abertura del prepucio es demasiado estrecha para permitir la retracción sobre el glande. La balanitis es una inflamación aguda o crónica del glande, y la balanopostitis es una inflamación del glande y del prepucio. La enfermedad de Peyronie se caracteriza por el crecimiento de una banda de tejido fibroso en la parte superior del cuerpo del pene. La disfunción eréctil se define como la incapacidad de lograr y mantener una erección suficiente para permitir un coito satisfactorio. Puede ser causada por factores psicógenos, trastornos orgánicos, o problemas psicógenos y orgánicos combinados. El priapismo es una erección dolorosa prolongada que puede ocasionar trombosis con isquemia y necrosis del tejido peniano. El cáncer de pene representa menos del 1% de los cánceres genitales masculinos en países desarrollados. Aunque el tumor crece con lentitud y es altamente curable cuando se diagnostica en fase temprana, el mayor obstáculo para el tratamiento exitoso es la demora en buscar atención médica.

Los trastornos de escroto y testículos son criptorquidia (es decir, falta de descenso de los testículos), hidrocele, hematocele, espermatocele, varicocele y torsión testicular. Los

trastornos inflamatorios pueden afectar saco escrotal, epidídimo o testículos. Escroto y testículos son susceptibles de tumores. Los cánceres escrotales suelen relacionarse con exposición a productos del petróleo como alquitrán, brea y hollín. Los cánceres testiculares representan el 1% de todos los cánceres masculinos. Con los métodos de tratamiento actuales, un gran porcentaje de varones con estos tumores pueden curarse.

La próstata es una estructura glandular firme que rodea la uretra. La inflamación de la próstata ocurre como un proceso agudo o crónico. La prostatitis crónica es quizá la causa más común de infecciones recurrentes de las vías urinarias en varones. La HPB es un trastorno común de varones de más de 50 años de edad. Dado que la próstata rodea la uretra, la HPB ejerce su efecto a través de obstrucción del flujo urinario de salida desde la vejiga. El tratamiento de la HPB incluye cirugía láser y robótica, endoprótesis prostática y tratamiento farmacológico con inhibidores de  $5\alpha$ -reductasa como finasterida, que reduce el tamaño de la próstata al bloquear los efectos de los andrógenos en ésta, y bloqueadores de receptores  $\alpha 1$  - adrenérgicos, que inhiben la contracción del músculo liso prostático. El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común en Estados Unidos, y sigue a los cánceres de pulmón y colon/rectal como causa de muerte relacionada con cáncer en varones. Se piensa que un aumento reciente en los casos diagnosticados refleja diagnóstico más temprano por empleo generalizado de la prueba de APE. La incidencia de cáncer de próstata aumenta con la edad y es mayor en varones afroestadounidenses de todas las edades. La mayoría de los cánceres de próstata son asintomáticos y se descubren de manera incidental en el examen rectal. La búsqueda de cáncer de próstata se ha reconocido como método para la identificación temprana de cáncer de próstata. La American Cancer Society sugiere que cada varón de 50 años de edad o más debe someterse a un examen de tacto rectal y una prueba de APE como parte de su exploración física anual. El cáncer de próstata, como otras formas de cáncer, se clasifica conforme a las características histológicas del tumor y se estadifica en clínica con el sistema TNM. El tratamiento, que se basa en la magnitud de la enfermedad, incluye cirugía, radioterapia y manipulación hormonal.



El aparato reproductor femenino consiste en ovarios, trompas de Falopio o tubas uterinas, útero y vagina; internos, y monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris, uretra y cuerpo perineal; externos. El aparato genitourinario en su conjunto cumple funciones sexuales y reproductoras durante todo el ciclo vital. El útero es un órgano muscular de pared gruesa compuesta por 3 capas: perimetrio, externo; miometrio o capa muscular, que es continua con el miometrio de las trompas de Falopio y la vagina; y recubrimiento interno o endometrio, que es continuo con el revestimiento de las trompas de Falopio y la vagina. Las gónadas, u ovarios, que son internas en la mujer (a diferencia de los testículos), tienen la doble función de almacenar las células germinales femeninas, u óvulos, y producir las hormonas sexuales femeninas. A través de la regulación y liberación de hormonas sexuales, los ovarios influyen en el desarrollo de las características sexuales secundarias, la regulación de los ciclos menstruales, el mantenimiento del embarazo y el advenimiento de la menopausia.

Entre la menarca y la menopausia, el aparato reproductor femenino experimenta cambios cíclicos denominados ciclo menstrual. El ciclo menstrual normal es resultado de complejas interacciones entre el hipotálamo, que produce HLGn; la adenohipófisis, que sintetiza y libera HEF, HL y prolactina; los ovarios, que sintetizan y liberan estrógenos, progesterona y andrógenos; y tejidos blanco, como endometrio y mucosa vaginal. Aunque cada componente es esencial para el funcionamiento normal, las hormonas ováricas son en gran medida responsables de controlar los cambios cíclicos y la duración del ciclo menstrual. Los estrógenos son necesarios para la maduración física normal de la mujer, el crecimiento de los folículos ováricos, la generación de un entorno favorable para fecundación e implantación del óvulo y la promoción del desarrollo del endometrio en caso de embarazo. Los estrógenos también tienen varios efectos extragenitales, como impedir la resorción ósea y regular la composición de las lipoproteínas transportadoras de colesterol (LAD y LBD) en la sangre. Algunas funciones de la progesterona son desarrollo glandular del tejido lobular y alveolar de las mamas, desarrollo glandular cíclico del endometrio, y mantenimiento del embarazo. Los andrógenos contribuyen a la distribución del vello en la mujer y pueden tener importantes efectos metabólicos.

La menopausia es el cese de los ciclos menstruales. A nivel global, una mujer puede experimentar inestabilidad vasomotora significativa y «bochornos» a causa del decremento de estrógenos y el incremento relativo de otras hormonas, como HEF, HL, HLGn, deshidroepiandrosterona y androstenodiona. Entre los efectos a largo plazo de la privación de estrógeno están osteoporosis por desequilibrio en la remodelación ósea (es decir, la resorción ocurre a un ritmo más rápido que la formación de hueso) y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (se acelera la aterosclerosis), que es la principal causa de muerte en mujeres después de la menopausia. La TH, que se consideró como un tratamiento de reemplazo hormonal para mujeres posmenopáusicas a finales del siglo xx, se encuentra bajo escrutinio a consecuencia del estudio WHI, el cual indica que el TCCEP (tratamiento continuo combinado de estrógeno y progestina) podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. En el momento actual, se considera que debe emprenderse la valoración cuidadosa de los antecedentes individuales de la mujer y luego realizarse un análisis individual de riesgos y beneficios que pondere los factores de riesgo contra los síntomas. En el caso de mujeres que se someten a TH, se prefiere una dosis baja por un tiempo breve al principio de la menopausia.

#### **4.9.- Fisiopatología de la piel.**

La piel es principalmente un órgano para protección. Es el órgano más grande del cuerpo y forma la barrera principal entre los órganos internos y el ambiente exterior. La piel tiene una inervación rica, con receptores para dolor, temperatura y tacto. Sintetiza la vitamina D y juega un papel esencial en el equilibrio de los líquidos y los electrolitos. Contribuye al metabolismo de la glucosa por efecto de sus reservas de glucógeno.

La piel está compuesta por 2 capas, la epidermis y la dermis, a las que separa una membrana basal. Una capa de tejido subcutáneo une a la dermis con los órganos y los tejidos subyacentes del organismo. La epidermis, la capa más externa de la piel, contiene entre 4 y 5 capas o estratos. Las células principales de la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. El estrato germinativo, o capa

basal, es la fuente de las células que pertenecen a las 5 capas de la epidermis. Los queratinocitos, que son las células principales de la epidermis, se transforman de queratinocitos viables en queratina muerta al tiempo que se desplazan desde la capa más interna de la epidermis (es decir, el estrato germinativo) hasta la capa más externa (es decir, el estrato córneo). Los melanocitos son células que sintetizan pigmento y confieren a la piel su color. La dermis provee soporte a la epidermis, a la vez que nutre, y origina los vasos sanguíneos, los nervios y las faneras (es decir, folículos pilosos, glándulas sebáceas, uñas y glándulas sudoríparas). Los receptores sensoriales para tacto, presión, calor, frío y dolor tienen distribución amplia en la dermis. La piel sirve como una primera línea de defensa contra los microorganismos y otros agentes lesivos. La epidermis contiene células de Langerhans, que procesan antígenos extraños para presentarlos a las células T, en tanto la epidermis contiene macrófagos, células T, células cebadas y fibroblastos, todos los La piel está compuesta por 2 capas, la epidermis y la dermis, a las que separa una membrana basal. Una capa de tejido subcutáneo une a la dermis con los órganos y los tejidos subyacentes del organismo. La epidermis, la capa más externa de la piel, contiene entre 4 y 5 capas o estratos. Las células principales de la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. El estrato germinativo, o capa basal, es la fuente de las células que pertenecen a las 5 capas de la epidermis. Los queratinocitos, que son las células principales de la epidermis, se transforman de queratinocitos viables en queratina muerta al tiempo que se desplazan desde la capa más interna de la epidermis (es decir, el estrato germinativo) hasta la capa más externa (es decir, el estrato córneo). Los melanocitos son células que sintetizan pigmento y confieren a la piel su color. La dermis provee soporte a la epidermis, a la vez que nutre, y origina los vasos sanguíneos, los nervios y las faneras (es decir, folículos pilosos, glándulas sebáceas, uñas y glándulas sudoríparas). Los receptores sensoriales para tacto, presión, calor, frío y dolor tienen distribución amplia en la dermis. La piel sirve como una primera línea de defensa contra los microorganismos y otros agentes lesivos. La epidermis contiene células de Langerhans, que procesan antígenos extraños para presentarlos a las células T, en tanto la epidermis contiene macrófagos, células T, células cebadas y fibroblastos, todos los Las lesiones cutáneas y los exantemas son las manifestaciones más comunes de los trastornos cutáneos. Los exantemas son erupciones

cutáneas temporales. Las lesiones derivan de la pérdida traumática o patológica de la continuidad, la estructura o la función normales de la piel. Las lesiones pueden ser de origen vascular. Pueden ocurrir como lesiones primarias en una piel antes normal, o desarrollarse como lesiones secundarias derivadas de lesiones primarias. Las ampollas, callos y cornificaciones derivan del frotamiento, la presión y las fuerzas de fricción que se aplican sobre la piel. El prurito y la xerosis son síntomas comunes de muchos trastornos cutáneos. El rascado por la presencia de prurito puede generar excoriación, infección y otras complicaciones. Las variaciones normales de la piel oscura muchas veces dificultan la evaluación y tienen como consecuencia la falta de detección de algunos trastornos. Los cambios de la coloración, en particular la hipopigmentación y la hiperpigmentación, acompañan muchas veces a los trastornos cutáneos en las personas con piel oscura.

## Bibliografía

Carol M. Porth, Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos, Edición en español de la obra original en lengua inglesa Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Ninth Edition. Copyright © 2014, Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins. ISBN edición original: 978-1-4511-4600-4.

- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997;29:630-4.
- Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. Circulation 2000;101:2497- 502.
- Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. Am J Cardiol 1984;54:20-30.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994;90:844-53