

Unidad 7

Trastornos del sistema hematopoyético

La Sra. Cretena, una mujer de 48 años, acude a su examen físico anual. Se queja de fatiga y menstruaciones abundantes en los últimos 6 meses. Tiene 4 hijos y un empleo de tiempo completo por lo que no había pensado mucho en la fatiga hasta que habló con un amigo, quien le recomendó hacerse una prueba de concentración de hemoglobina. Los datos de laboratorio fueron los siguientes: GR = $4,2 \times 10^6/\text{mm}^3$ ($3,6$ a $5 \times 10^6/\text{mm}^3$ para las mujeres), hematocritos = 35% (del 36 % al 48% [mujeres] y hemoglobina = 10 g/dl ($12,0$ g/dl a $16,0$ g/dl)¹. Sus índices de eritrocitos señalan una anemia microcítica hemocrómica. Se le dijo que padecía anemia ferropénica y que debía tomar sulfato ferroso 3 veces al día y regresar a una consulta de seguimiento a las 2 semanas.

Elementos formes y el sistema hematopoyético

25

Sheila Grossman

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE Y FORMACIÓN DE LOS ELEMENTOS FORMES

Plasma

Proteínas del plasma

Elementos formes

Eritrocitos

Leucocitos

Trombocitos

Formación de los elementos formes (hematopoyesis)

Precursores de los elementos formes

Regulación de la hematopoyesis

Trastornos de las células madre hematopoyéticas

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Recuento sanguíneo o hemograma

Velocidad de sedimentación globular

Aspiración y biopsia de médula ósea

La Sra. Cretena, una mujer de 48 años, acude a su examen físico anual. Se queja

de fatiga y menstruaciones abundantes en los últimos 6 meses. Tiene 4 hijos y un empleo de tiempo completo por lo que no había pensado mucho en la fatiga hasta que habló con un amigo, quien le recomendó hacerse una prueba de concentración de hemoglobina. Los datos de laboratorio fueron los siguientes: GR = $4,2 \times 10^6/\text{mm}^3$ ($3,6$ a $5 \times 10^6/\text{mm}^3$ para las mujeres), hematocritos = 35% (del 36 % al 48% [mujeres] y hemoglobina = 10 g/dl ($12,0$ g/dl a $16,0$ g/dl)¹. Sus índices de eritrocitos señalan una anemia microcítica hemocrómica. Se le dijo que padecía anemia ferropénica y que debía tomar sulfato ferroso 3 veces al día y regresar a una consulta de seguimiento a las 2 semanas.



COMPOSICIÓN DE LA SANGRE Y FORMACIÓN DE LOS ELEMENTOS FORMES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la composición y funciones del plasma.
- Describir los elementos que forman la sangre y citar sus funciones y el tiempo que viven.
- Seguir el proceso de la hematopoyesis desde la célula madre a la célula sanguínea madura

Cuando la sangre es extraída por medios artificiales del cuerpo para hacer una prueba o cuando sale del cuerpo debido a una lesión vascular, se coagula en menos de 30 min a 60 min. El coágulo contiene los componentes celulares de la sangre enredados en fibrina insoluble formada por polimerización del fibrinógeno soluble de la proteína plasmática. La parte líquida restante de la sangre coagulada es el suero líquido amarillo. Este suero ya no contiene fibrinógeno, porque se consumió en la formación del coágulo. La adición de un anticoagulante (p. ej., heparina o citrato) a la sangre extraída de la circulación por flebotomía genera un espécimen de sangre entera. Cuando un espécimen de sangre entera se centrifuga, se separa en 3 capas distintas (figura 25-1).

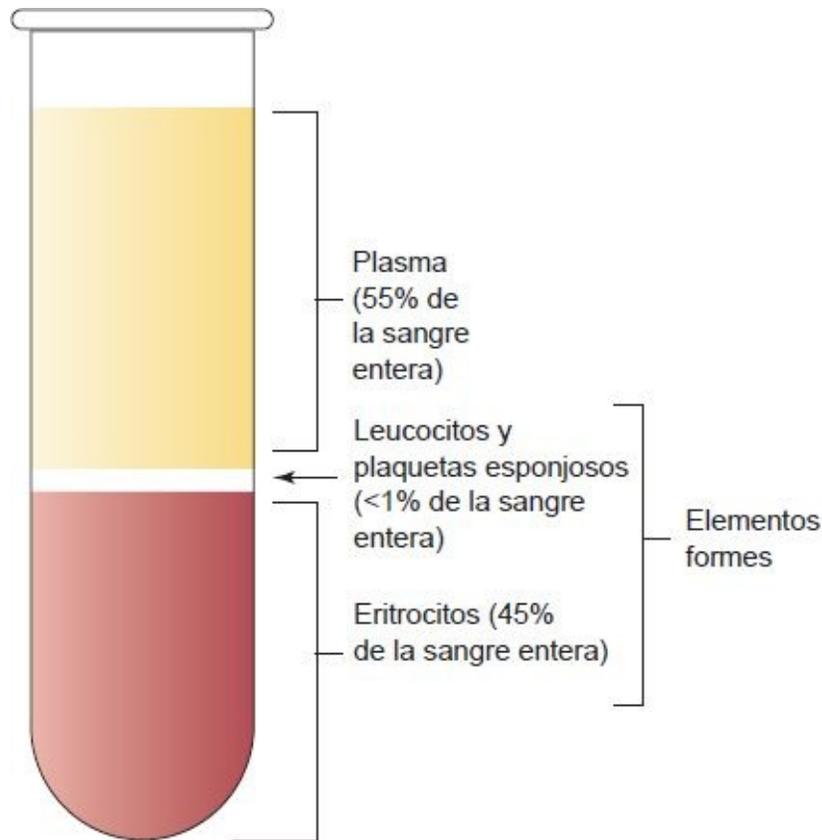


FIGURA 25-1 • Estratificación de los componentes de la sangre en una muestra de sangre anticoagulada y centrifugada.

La capa del fondo (aproximadamente del 42% al 47% del volumen de sangre entera) contiene eritrocitos o glóbulos rojos (GR). El hematocrito, una prueba sanguínea, es la relación entre este volumen de GR empaquetados en la capa del fondo y el volumen total de sangre dentro del tubo de ensayo. La capa intermedia de apariencia esponjosa (alrededor del 1%) que contiene los leucocitos o glóbulos blancos es blanca o gris y se denomina capa leucocítica². Arriba de los leucocitos está una capa delgada de trombocitos o plaquetas que no es discernible a simple vista. El líquido translúcido amarillento que se forma en la parte superior de las células es el plasma, el cual comprende alrededor del 55% del volumen total. La principal diferencia entre plasma y suero es la presencia de fibrinógeno en el plasma de una muestra de sangre entera centrifugada y anticoagulada. El suero no contiene fibrinógeno porque el que estaba presente en la sangre sin coagular se utilizó en la formación del coágulo.

PUNTOS CLAVE

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

- Los más abundantes de los elementos formes, los eritrocitos o GR, se ocupan del transporte de oxígeno y dióxido de carbono.
- Los leucocitos, o glóbulos blancos, cumplen varias funciones en la inmunidad y la inflamación.
- Las plaquetas son pequeños fragmentos que intervienen en la coagulación de la sangre.

Plasma

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 (tabla 25-1). 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 γ -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.

PLASMA	PORCENTAJE DE VOLUMEN DEL PLASMA	DESCRIPCIÓN
Agua	90-91	
Proteínas	6,5-8	
Albúmina		54% de las proteínas del plasma
Globulinas		38% de las proteínas del plasma
Fibrinógeno		7% de las proteínas del plasma
Otras sustancias	1-2	Hormonas, enzimas, carbohidratos, grasa, aminoácidos, gases, electrolitos, productos de excreción

Las globulinas comprenden cerca del 38% de las proteínas plasmáticas. Hay 3 tipos de globulinas: las α -globulinas, que transportan bilirrubina y esteroides; las β -globulinas, que transportan hierro y cobre; y las γ -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 ósea². 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. En la tabla 25-2 se listan los valores normales de los elementos formes.

Eritrocitos

Los eritrocitos, o glóbulos rojos (GR), son los más numerosos de los elementos formes. Son pequeños discos bicóncavos con un diametro promedio de 7,8 μm y un espesor cercano a 2,5 μm ¹. El volumen medio de un GR promedio es de aproximadamente 90 μm^3 ¹. Los GR poseen un area superficial enorme y se deforman con facilidad tomando casi cualquier configuracion para pasar por los pequenos vasos capilares del sistema circulatorio¹. Contienen la proteina

transportadora de oxígeno, *hemoglobina*, cuya función es transportar oxígeno. Los GR puede concentrar hemoglobina en el líquido celular hasta aproximadamente 34 gramos por cada 100 ml de células¹.

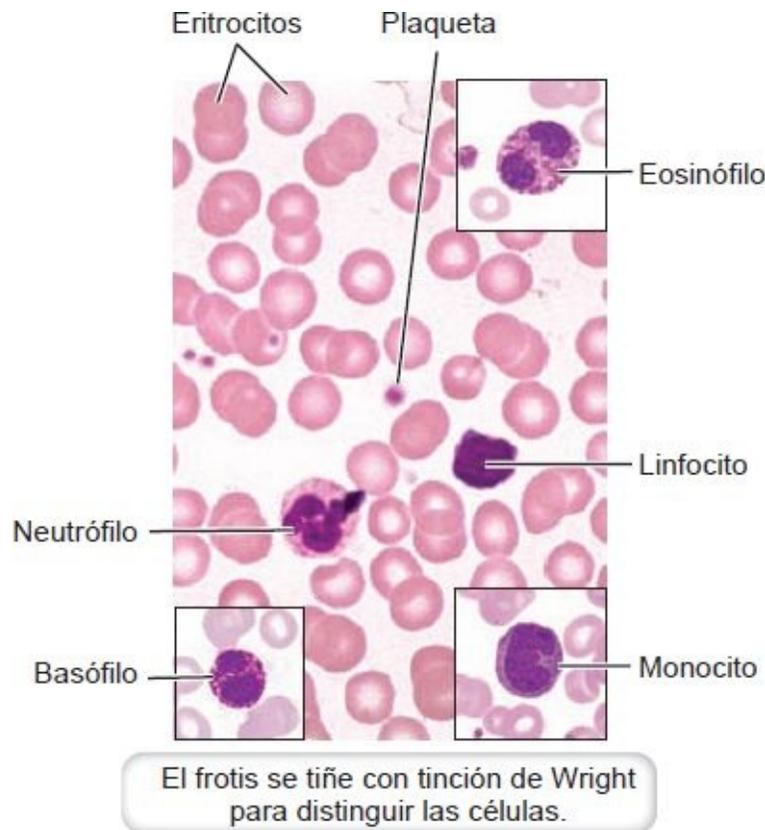


FIGURA 25-2 • Frotis de sangre. Un extendido de sangre permite ver sus componentes (de McConnell T. H., & Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 380, figura 10-2 #3). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

El 90% de los eritrocitos, cuyo origen es la médula ósea, vive alrededor de 120 días en la circulación y luego son fagocitados en la médula ósea, el bazo y el hígado². El otro 10% de GR se descompone y excreta pequeñas cantidades de hemoglobina hacia el sistema circulatorio². Los precursores de los eritrocitos en la médula ósea poseen núcleos, pero no sólo expelen sus núcleos, sino también todos los orgánulos antes de entrar a la circulación. Aunque los eritrocitos carecen de orgánulos, tienen enzimas solubles, incluida anhidrasa carbónica, dentro de su citosol. Esta enzima facilita la formación de ácido carbónico a partir de dióxido de carbono y agua, que a su vez se disocia en bicarbonato e iones de hidrógeno. Por consiguiente, los eritrocitos también contribuyen al transporte de dióxido de carbono y la regulación del equilibrio acidobásico, y se les considera un amortiguador acidobásico superior¹.

Leucocitos

También conocidos como glóbulos blancos, miden de 10 μm a 12 μm de diámetro y por consiguiente son mucho más grandes que los GR². No obstante, constituyen sólo el 1% del volumen total de la sangre. Se originan en la médula ósea y circulan por todos los tejidos linfoides del organismo. Los leucocitos son factores clave en la defensa contra las enfermedades de las siguientes maneras:

- Se encargan de la respuesta inmunitaria que protege contra los microorganismos que causan enfermedades.
- Identifican y destruyen células cancerosas.
- Participan en la respuesta inflamatoria y la curación de heridas.

Por lo general, los leucocitos se clasifican en 2 grupos con base en la presencia o ausencia de gránulos específicos prominentes en su citoplasma (figura 25-3). Los que contienen gránulos específicos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) se clasifican como *granulocitos* y los que carecen de gránulos (linfocitos y monocitos), como *agranulocitos*².

Granulocitos. Son esféricos y tienen núcleos multilobulares distintivos. Son células fagocíticas que se identifican por sus gránulos citoplásmicos. Poseen 2 tipos de gránulos: *gránulos específicos* que enlazan componentes de tinción neutros, básicos o ácidos, y *gránulos azurófilos*. Los gránulos azurófilos se tiñen de color púrpura y son lisosomas¹. Los granulocitos se dividen en 3 tipos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos, según las propiedades de tinción de sus gránulos específicos.

Neutrófilos. Constituyen del 55% al 65% del total de leucocitos; poseen gránulos que son neutros y, por tanto, no se tiñen con tinción ácida o básica². Puesto que estas células tienen núcleos que están divididos en 3 a 5 lóbulos, a menudo se denominan polimorfos o *leucocitos polimorfonucleares* o *PMN*².

TABLA 25-2 HEMOGRAMA

ELEMENTOS FORMES	CANTIDAD DE CÉLULAS/ μ L (UNIDADES SI)	PORCENTAJE DE LEUCOCITOS
Recuentos de eritrocitos	Varón: $4,2-5,4 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($4,25-4 \times 10^{12}/\text{l}$) Mujer: $3,6-5,0 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($3,6-5,0 \times 10^{12}/\text{l}$)	
Leucocitos	$4,8-10,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($4,8-10,8 \times 10^9/\text{l}$)	
Recuento diferencial		
Granulocitos		
Neutrófilos		
Segs		47-63
Células en banda		0-4
Eosinófilos		0-3
Basófilos		0-2
Linfocitos		24-40
Monocitos		4-9
Recuento de plaquetas	$150-400 \times 10^3$	

ÍNDICES DEL HEMOGRAMA

VCM (volumen corpuscular medio) 80 fl a 100 fl.

HCM (hemoglobina corpuscular media) 27 pg/célula 34 pg/célula.

CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) 31 g/dl a 35 g/dl.

Los neutrófilos se ocupan principalmente de mantener normales las defensas del huésped contra bacterias y hongos invasores, desechos celulares y una variedad de sustancias extrañas. El citoplasma de los neutrófilos maduros tiene 3 tipos de gránulos:

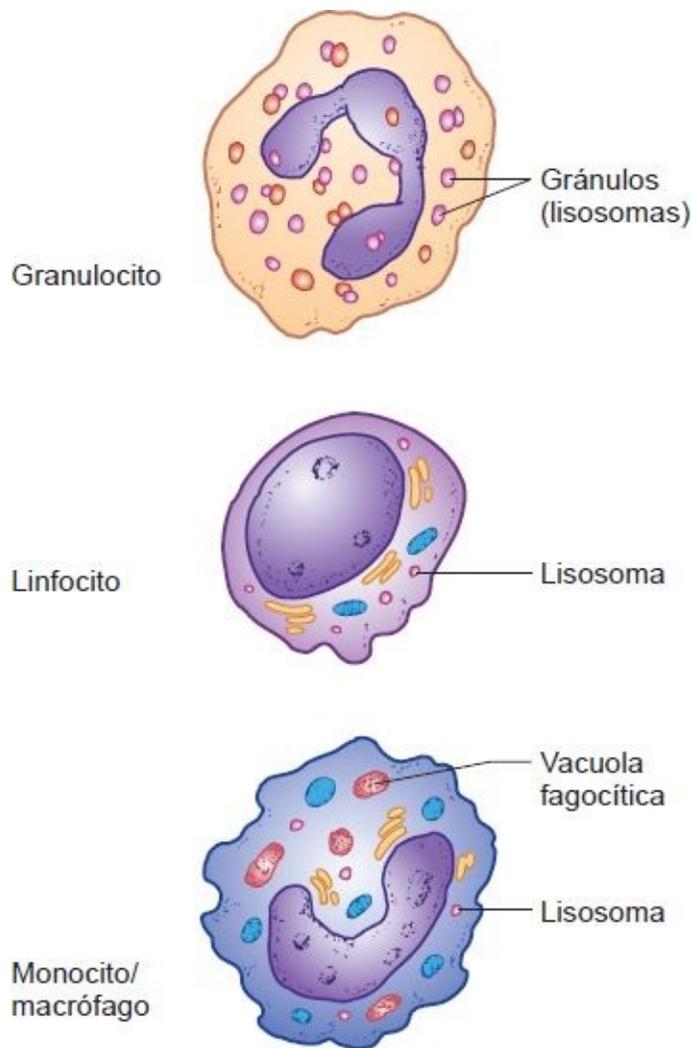


FIGURA 25-3 • Leucocitos.

1. Gránulos específicos pequeños que contienen activadores del complemento y agentes bacteriostáticos y bactericidas.
2. Gránulos más grandes azurófilos que contienen peroxidasa y otras enzimas hidrolíticas.
3. Gránulos terciarios recién descubiertos, los cuales contienen proteínas que, según se cree, facilitan el movimiento y la migración del neutrófilo².

Los neutrófilos son muy móviles y son las primeras células en ir hacia una zona con daño tisular. Su migración es resultado de la liberación de moléculas de adhesión sobre la superficie del neutrófilo, la cual se conecta con ligandos sobre las células endoteliales². Los neutrófilos tienen su origen en los mieloblastos que se encuentran en la médula ósea (figura 25-4). Los mieloblastos son los precursores comprometidos de la vía de los granulocitos y en condiciones

normales no aparecen en la circulación periférica. Su presencia sugiere un trastorno en la proliferación y diferenciación de los elementos formes. Los mieloblastos se diferencian en promielocitos y luego en mielocitos. Una célula no suele llamarse *mielocito* hasta que tiene por lo menos 12 gránulos¹. Los mielocitos maduran y se transforman en metamielocitos, momento en el que pierden su capacidad para la mitosis. El desarrollo posterior del neutrófilo comprende reducción de tamaño, con transformación del núcleo desde un óvalo hasta uno en forma de herradura (es decir, células en banda) y luego en una célula madura con núcleo segmentado. A menudo los neutrófilos maduros se denominan *segs* por su núcleo segmentado. El desarrollo desde célula madre a neutrófilo maduro tarda alrededor de 2 semanas¹. Es el momento en que el neutrófilo entra al torrente sanguíneo. *Neutrofilia* es un incremento de neutrófilos inmaduros (en forma de «banda») que se observa en la sangre periférica. Lo más común es verlos en las infecciones agudas y lesiones de tejidos que favorecen la liberación acelerada de neutrófilos y sus precursores a la circulación.

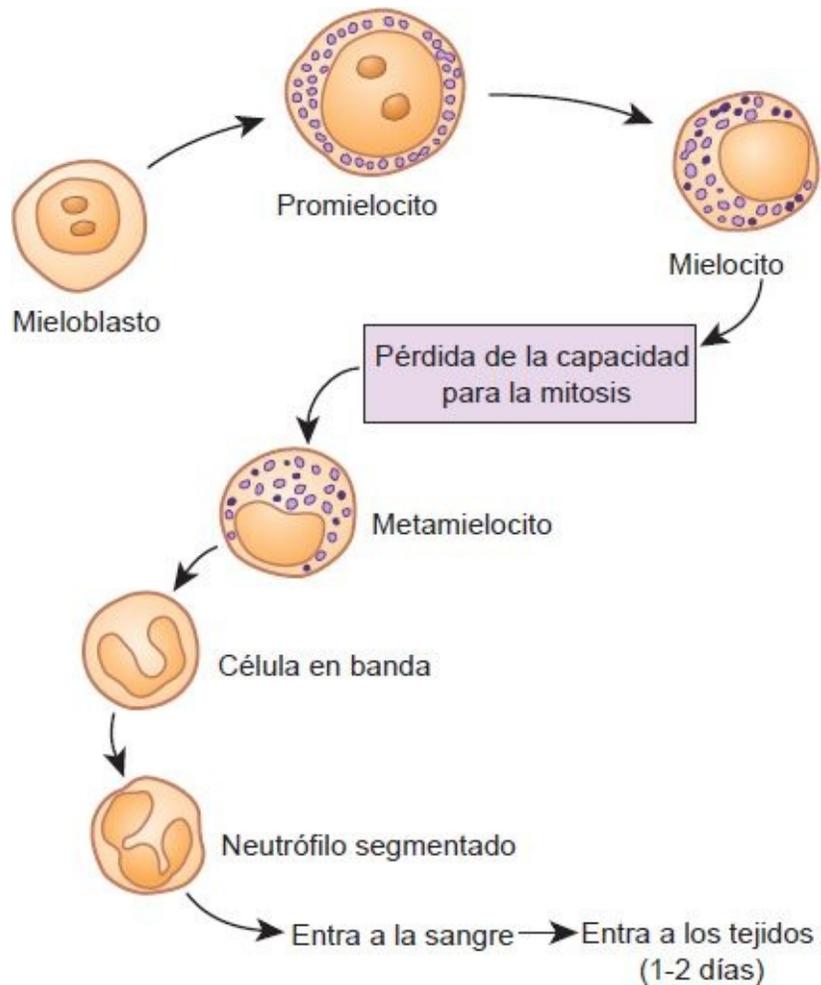


FIGURA 25-4 • Etapas del desarrollo del neutrófilo, el cual inicia su desarrollo en la médula ósea como un mieloblasto.

Una vez que los neutrófilos son liberados desde la médula ósea, pasan alrededor de 4 h a 8 h en la circulación antes de desplazarse hacia los tejidos. Sobreviven en los tejidos aproximadamente de 4 a 5 días¹. Mueren en los tejidos al cumplir su función fagocítica o por senescencia. El total de neutrófilos circulantes (es decir, los que aparecen en el hemograma) está en un equilibrio estrechamente mantenido con un total similar de células que se acomodan a lo largo de las paredes de los vasos sanguíneos pequeños. Éstos son los neutrófilos que responden a factores quimiotácticos y migran a los tejidos hacia el agente problemático. Adrenalina, ejercicio, estrés y tratamiento farmacológico con corticosteroides pueden hacer que la cuenta de neutrófilos circulantes aumente con rapidez porque se desplazan las células que están en las orillas y se mezclan al total que está en la circulación. Las endotoxinas o microorganismos tienen el efecto contrario al producir un decremento momentáneo de neutrófilos por la

atracción de éstos hacia los tejidos.

Eosinófilos. Son similares en cuanto a dimensiones a los neutrófilos². Los gránulos citoplásmicos específicos de los eosinófilos se tiñen de rojo con eosina ácida. Estos leucocitos constituyen del 1% al 3% del total de glóbulos blancos y aumentan en número durante reacciones alérgicas e infecciones parasitarias. En las reacciones alérgicas, se supone que liberan enzimas o mediadores químicos que destoxifican los agentes vinculados con las reacciones alérgicas. Los eosinófilos liberan arilsulfatasa e histaminasas en lugares de reacciones alérgicas y se cree que esto disminuye el potencial efecto negativo de los mediadores que se liberan con la inflamación². En las infecciones parasitarias los eosinófilos usan marcadores de superficie para adherirse al parásito y luego liberar enzimas hidrolíticas que lo matan. Por lo tanto, las personas con reacciones alérgicas o parásitos helmínticos tendrán un incremento de eosinófilos en el hemograma completo². Los individuos con enfermedades gastrointestinales eosinofílicas tienen una concentración de eosinófilos copiosa en la mucosa del tubo digestivo, lo que causa enfermedad según se ha determinado. Sin embargo, aún no se identifica ningún proceso inmunorregulador etiológico específico³.

Basófilos. También de dimensiones similares a las de los neutrófilos, son los menos numerosos de los glóbulos blancos: constituyen sólo del 0,3% al 0,5% del total de leucocitos. Los gránulos específicos de los basófilos se tiñen de azul con tinción básica. Estos gránulos contienen heparina, un anticoagulante; histamina, un vasodilatador; y otros mediadores de inflamación, como leucotrieno que causa broncoconstricción de los músculos lisos de las vías respiratorias pulmonares². Los basófilos, que son elementos formes de la sangre, están relacionados con las células cebadas del tejido conectivo que contienen gránulos similares pero no son idénticas a ellas. Se supone que tanto los basófilos como las células cebadas participan en las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

Linfocitos. Son los agranulocitos más comunes y conforman del 20% al 30% del total de los leucocitos². Se originan en la médula ósea a partir de células madre linfoideas y son las principales células funcionales del sistema inmunitario. Se desplazan entre la sangre y el tejido linfático, donde pueden almacenarse por horas o años. Su función en los ganglios linfáticos o el bazo es defender contra los microorganismos mediante la respuesta inmunitaria.

Hay 3 tipos de linfocitos: linfocitos B₁₂, linfocitos T y células citotóxicas naturales. Los *linfocitos B (células B)* se llaman así porque se identificaron primero como una población separada en la bolsa de Fabricio en aves y órganos

con una bolsa similar (p. ej., médula ósea) en mamíferos. Se diferencian para formar células plasmáticas productoras de anticuerpos y participan en la inmunidad humoral. Los *linfocitos T (células T)* se diferencian en el timo. Activan otras células del sistema inmunitario (células T cooperadoras) y se relacionan con la inmunidad mediada por células (células T citotóxicas). Las *células citotóxicas naturales* participan en la inmunidad innata o natural, y su función es destruir las células extrañas. Los linfocitos de los 3 subconjuntos poseen marcadores de superficie exclusivos que pueden identificarse y ayudan a definir sus funciones y a diagnosticar enfermedades. El fallo de linfocitos incluye un 80% de células T, un 10% de células B y un 10% de células citotóxicas⁴. Los principales antígenos de histocompatibilidad, también conocidos como antígenos leucocitarios humanos (ALH), se expresan en los linfocitos y determinan varios aspectos de la respuesta inmunitaria humana⁴.

Monocitos y macrófagos. Los monocitos son los más grandes de los leucocitos y constituyen entre el 3% y el 8% del total de éstos. Se distinguen por una enorme cantidad de citoplasma y un núcleo oscuro en forma de riñón. El lapso que los monocitos se encuentran en la circulación es de alrededor de 1 a 3 días, 3 o 4 veces más que el de los granulocitos¹. Estas células sobreviven durante meses o años en los tejidos. Los monocitos, que son los precursores del sistema fagocítico mononuclear, a menudo se denominan *macrófagos* cuando entran a los tejidos. Los monocitos engullen cantidades más grandes de material extraño y de mayor tamaño que los neutrófilos. Estos leucocitos desempeñan una función importante en la inflamación crónica y también se relacionan con la respuesta inmunitaria porque activan los linfocitos y presentan antígenos a las células T. Cuando el linfocito abandona el sistema vascular y entra a los tejidos, actúa como macrófago con actividad específica. Los macrófagos se conocen como histiocitos en el tejido conectivo liso, *células de microglia* en el cerebro y *células de Kupffer* en el hígado. Otros macrófagos actúan en los alvéolos, ganglios linfáticos y otros tejidos.

La inflamación granulomatosa es un patrón distintivo de inflamación crónica en el que los macrófagos forman una cápsula alrededor del material insoluble que no puede digerirse. Cuerpos extraños relativamente inertes, como talco o suturas quirúrgicas, propician la formación de granulomas de cuerpo extraño. Los granulomas inmunes son causados por partículas insolubles capaces de incitar una respuesta inmunitaria mediada por células. El tubérculo que se forma en las infecciones tuberculosas primarias es un ejemplo de este tipo de granulomas.

Trombocitos

Los trombocitos, o plaquetas, son fragmentos celulares circulantes de megacariocitos enormes que se derivan de la célula madre mieloide. Su función es formar un tapón de plaquetas para ayudar a controlar la hemorragia después de una lesión en la pared de un vaso (figura 25-5). Sus gránulos citoplásmicos liberan mediadores que la sangre necesita en su proceso de coagulación. Los trombocitos tienen una membrana, pero no núcleo, no se reproducen y, si no se utilizan, duran alrededor de 10 días en la circulación antes que las células fagocíticas del bazo los eliminen².

Formación de elementos formes (hematopoyesis)

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 célula grasa puede verse en la médula ósea de la figura 25-6. 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.

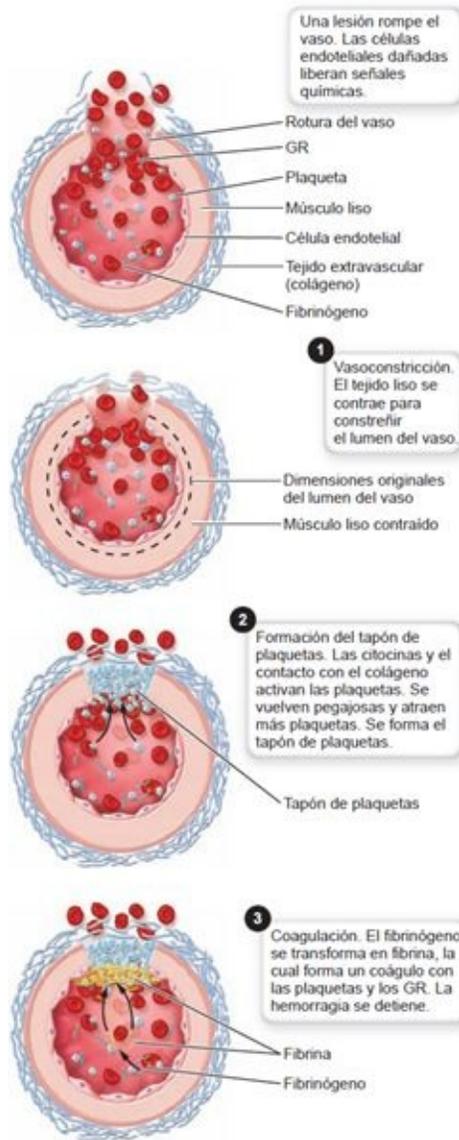


FIGURA 25-5 • Formación de un tapón de plaquetas. Ilustración de los pasos de la hemostasis (de McConnell T.H., & Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 394, figura 10-10). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

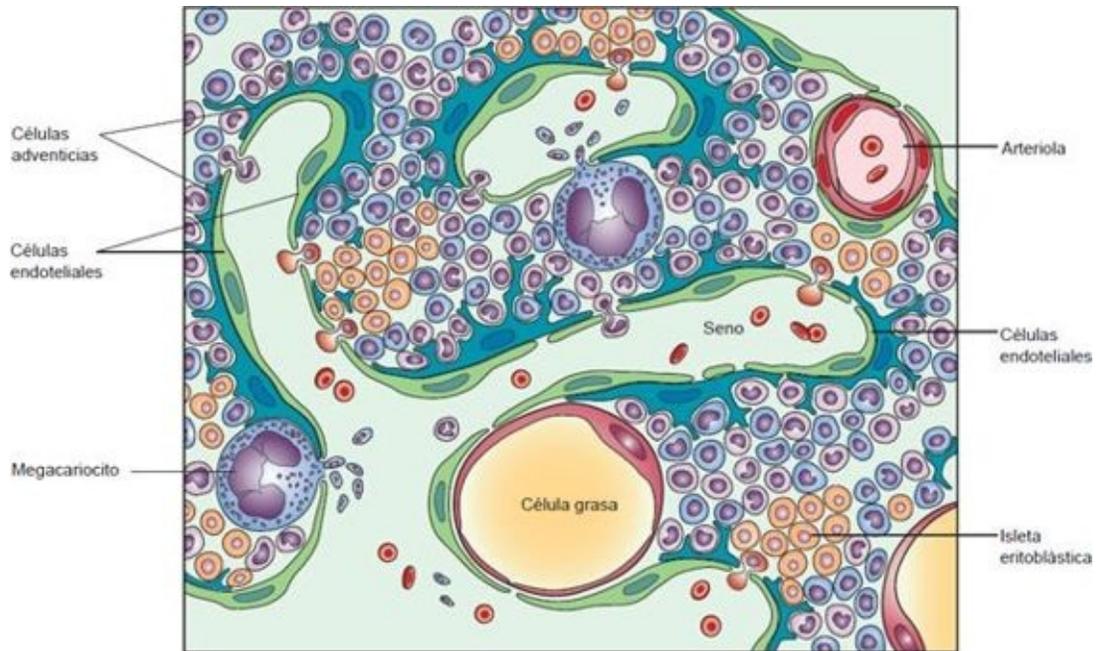


FIGURA 25-6 • Estructura de una médula ósea normal (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 948). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Precursores 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 precursores de los elementos formes de las series de eritocitos (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* (figura 25-7). 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 maduros¹.

PUNTOS CLAVE

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.

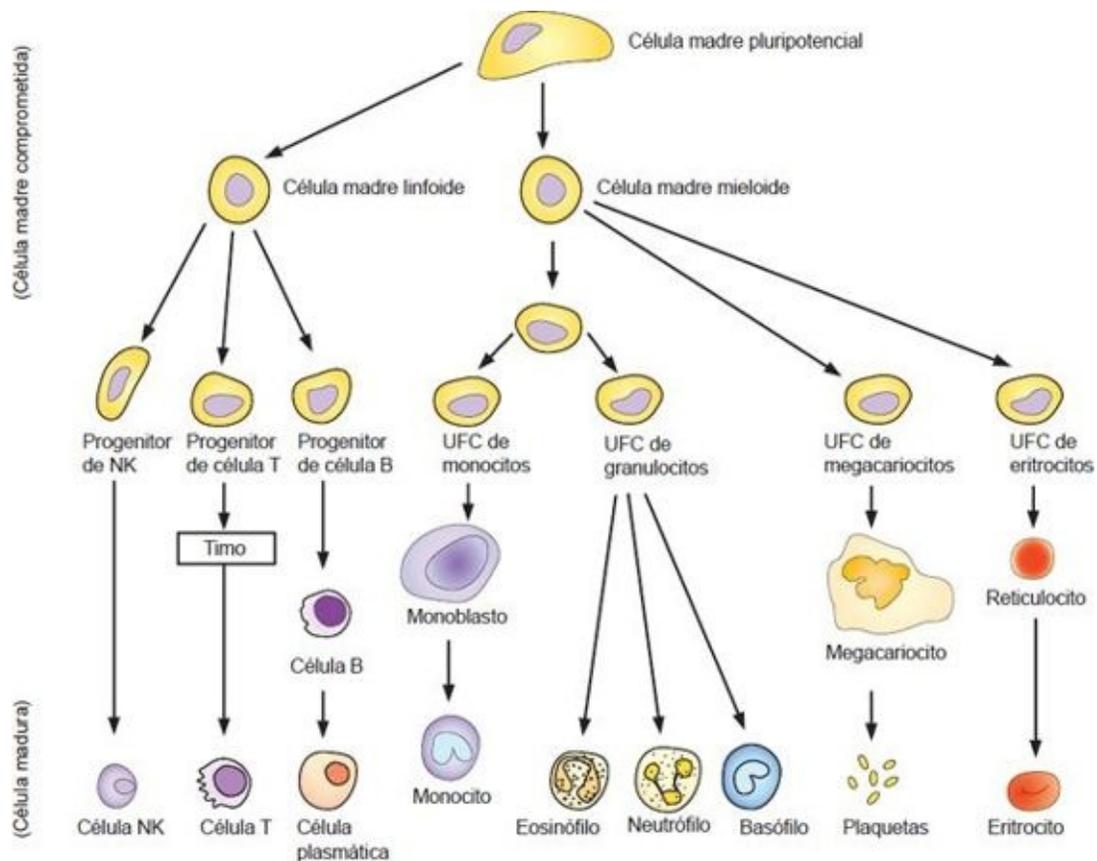


FIGURA 25-7 • Principales etapas de maduración de los elementos formes (UFC, unidades formadoras de colonias; NK, por sus siglas en inglés, células citotóxicas).

Regulación de la hematopoyesis

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.

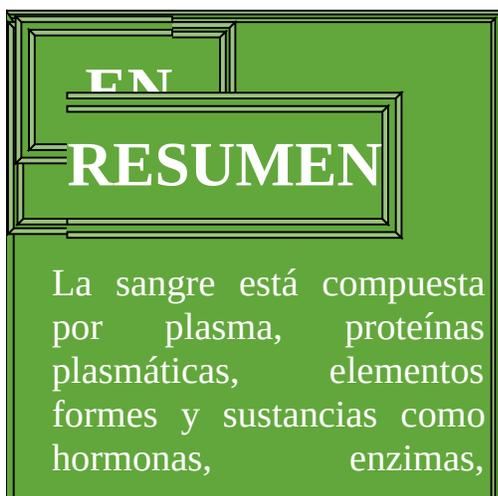
Muchas citocinas que se derivan de linfocitos o de células de estroma de médula ósea estimulan el crecimiento y la producción de nuevos elementos formes. Algunos miembros de esta familia se llaman *factores estimuladores de colonias* (FEC) por su habilidad para promover el crecimiento de colonias de 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 aumentar 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. En los capítulos 26, 27 y 28 se describen con más detalle la patogénesis, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos trastornos de células madre.



EN

RESUMEN

La sangre está compuesta por plasma, proteínas plasmáticas, elementos formes y sustancias como hormonas, enzimas,

electrolitos y subproductos de desechos celulares. Los elementos formes son eritrocitos o glóbulos rojos (GR), leucocitos o glóbulos blancos y trombocitos o plaquetas. Los elementos formes maduros tienen una vida relativamente corta y deben ser reemplazados de manera continua. Todos los diferentes tipos de elementos formes surgen de las células madre pluripotenciales ubicadas en la médula ósea. A su vez, las células madre pluripotenciales se diferencian en UFC unipotenciales, que son los progenitores de cada uno de los tipos de elementos formes. La producción de elementos formes está regulada en gran medida por mensajeros químicos llamados *citocinas* (interleucinas, interferones y otros) y factores de crecimiento (FEC).



PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los componentes de un hemograma con diferencial.
- Describir las distintas pruebas diagnósticas que se utilizan para

determinar los valores de laboratorio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Las pruebas de sangre dan información acerca de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (eritrocitos), la presencia de infección o lesión en los tejidos (leucocitos) y la capacidad de la sangre para coagularse (plaquetas). Las muestras de sangre se obtienen mediante punción cutánea (sangre capilar), venopunción, punción arterial o aspiración de médula ósea. Cada muestra tiene su propio procedimiento que se correlaciona con qué sonda utilizar; si la muestra necesita ser refrigerada, conservada en hielo o no; y otros detalles específicos que tienen que respetarse con objeto de generar hallazgos exactos.

Recuento sanguíneo o hemograma

Los hemogramas brindan información relacionada con la cantidad de elementos formes y sus características estructurales y funcionales. Un hemograma completo es una prueba de detección que se realiza comúnmente para determinar la cantidad de eritrocitos, leucocitos y plaquetas por unidad de sangre. El recuento diferencial de leucocitos es la determinación de las proporciones relativas (porcentajes) de tipos individuales de glóbulos blancos. Las mediciones de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM) suelen incluirse en el hemograma. Estas últimas 3 pruebas, VCM, CHCM y HCM, se denominan índices del hemograma. Los exámenes del frotis de sangre identifican anomalías morfológicas como cambios de dimensiones, forma y color de los elementos formes. A menudo, estos índices se usan para determinar qué tipo de anemia padece una persona.



El hematocrito y la hemoglobina fueron los componentes del hemograma con diferencial que se encontraban en valores bajos e indicaban que la Sra. Cretena tenía anemia. Los índices de GR identificaron después que se trataba de una anemia microcítica hemocrómica, específicamente con insuficiencia de hierro.

Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba de detección para

vigilar las fluctuaciones en el curso clínico de una enfermedad como el síndrome de fatiga crónica, el lupus eritematoso o la polimialgia reumática (PMR). Los síntomas de estos trastornos inflamatorios incluyen fatiga, fiebre y cefalea, todos los cuales son resultado del efecto sistémico de la liberación de citocina. El incremento de la velocidad de sedimentación significa que hay inflamación y se usa como referente e indicador de tendencia en el manejo, por ejemplo, de PMR. Un individuo diagnosticado con PMR tendrá una VSG inicial alta. Si la VSG es >60 a esa persona se le diagnostica PMR más grave que a aquella que tiene una VSE alta de 40. Por lo general, al paciente se le prescribe prednisona y, en las consultas siguientes, la dosis de prednisona se reduce de forma gradual con base en la VSG y los síntomas.

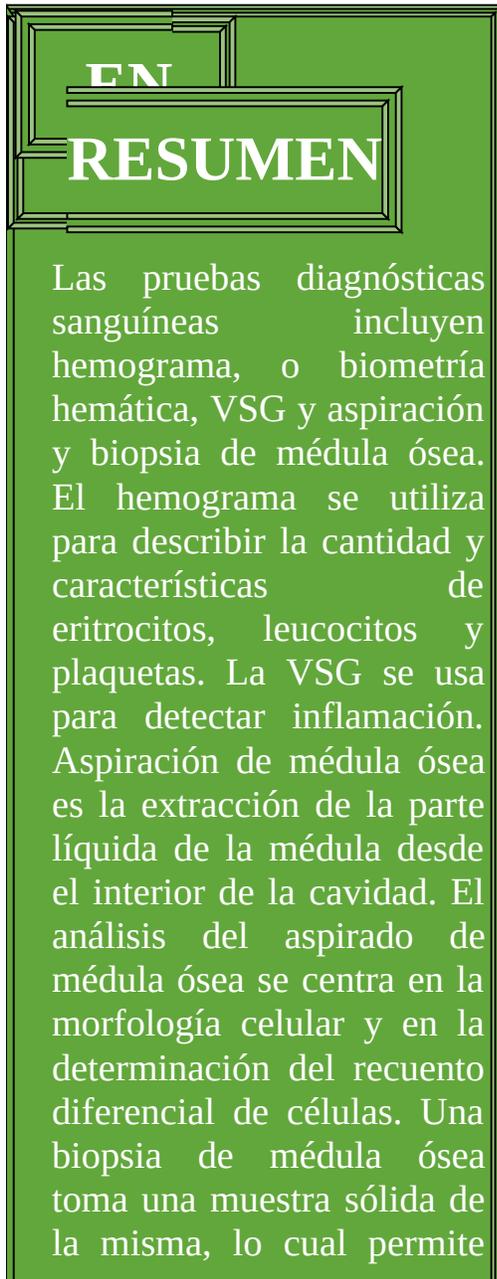
En la sangre con anticoagulante, el agregado de GR y el sedimento se van al fondo del tubo de ensayo. La velocidad de caída del agregado se acelera en presencia de fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas que a menudo se incrementan en las enfermedades inflamatorias. La VSG es la distancia en milímetros que una columna de eritrocitos viaja en 1 h. Los valores normales van de 0 mm/h a 15 mm/h en varones y de 1 mm/h a 20 mm/h en mujeres⁵.

Aspiración y biopsia de médula ósea

Las pruebas de la función de la médula ósea se efectúan en muestras obtenidas por aspiración de médula ósea o biopsia de médula ósea. La aspiración se realiza con una aguja especial insertada en la cavidad de la médula ósea, a través de la cual se extrae una muestra. Por lo regular, se recurre a la cresta ilíaca posterior en todos los pacientes mayores de 12 a 18 meses de edad. Otros lugares son la cresta ilíaca anterior, el esternón y el proceso espinoso T10 a L4. El esternón no suele emplearse en niños porque la cavidad es demasiado somera y hay peligro de perforar el mediastino y el corazón. Como la aspiración altera la arquitectura medular, esta técnica se utiliza sobre todo para determinar el tipo de células presentes y sus cantidades relativas con propósitos diagnósticos. Los frotis con tinción de aspirados de médula ósea suelen someterse a diversos estudios, incluidos determinación de la relación entre células eritroides y mieloides (la razón normal es 1:3), recuento diferencial, búsqueda de células anómalas, evaluación de depósitos de hierro en las células del retículo y tinciones especiales y estudios inmunoquímicos⁵.

La biopsia de médula ósea se realiza con una aguja especial para biopsias que se inserta en la cresta ilíaca posterior. Es probable que sea necesario efectuar biopsia en lugar de aspiración de médula ósea para diagnosticar una leucemia

aguda porque hay tantos leucocitos en la médula ósea que el procedimiento de aspiración podría no obtener una muestra. Quizá esto también sea cierto en personas que padecen pancitopenia y hay poca o ninguna actividad hematopoyética⁵. La biopsia extrae una muestra real del tejido de la médula ósea y permite estudiar la arquitectura del tejido. Se usa para determinar la relación entre médula y grasa, y la presencia de fibrosis, células plasmáticas, granulomas y células cancerosas. El principal riesgo de estos procedimientos es una hemorragia leve. El riesgo aumenta en personas con pocas plaquetas y algún tipo de discrasia sanguínea.



**EN
RESUMEN**

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.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un adolescente de 14 años de edad ingresa a la sala de urgencias con intenso dolor en el abdomen y un diagnóstico tentativo de apendicitis. Su recuento de leucocitos muestra una cantidad elevada de los mismos con un porcentaje incrementado de «células en banda».

A. *Explique el significado de este hallazgo*

2. Muchos de los trastornos primarios de inmunodeficiencia, en los que hay un defecto en el desarrollo de células inmunitarias originadas en linfocitos T o B₁₂, se curan con trasplante de células madre alógenas donadas por una persona que no está afectada.

A. *Explique por qué se usan células madre en lugar de linfocitos maduros. Puede referirse a la figura 12-5.*

B. *Describa cómo las células madre se ocupan del proceso de repoblar la médula ósea.*

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 419–438, 413–422, 423–432). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 268–309). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Hogan S. P. (2009). Functional role of eosinophils in gastrointestinal inflammation. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 29(1), 129–140.
4. Warren J. S., Bennett D. P., Pomerantz R. J. (2008) Immunopathology. In Rubin R., Strayer D. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 99–136). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Fischbach F., Dunning M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la hemostasia

26

Sheila Grossman

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA

- Constricción vascular
- Formación del tapón plaquetario
- Coagulación sanguínea
- Retracción del coágulo
- Disolución del coágulo

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

- Hipercoagulabilidad relacionada con función plaquetaria incrementada
 - Trombocitosis*
- Hipercoagulabilidad relacionada con actividad de coagulación incrementada
 - Trastornos heredados*
 - Trastornos adquiridos*
 - Síndrome antifosfolípido*

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

- Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios
 - Trombocitopenia*
 - Función plaquetaria deteriorada*
- Hemorragia relacionada con insuficiencias del factor de coagulación
 - Trastornos heredados*
 - Trastornos adquiridos*
- Hemorragia relacionada con trastornos vasculares

Coagulación intravascular diseminada

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

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).



MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las 3 etapas de la hemostasia.
- Describir el propósito de la coagulación sanguínea.
- Expresar la función de la retracción y disolución del coágulo.

La hemostasia se divide en 3 etapas:

1. Constricción vascular.
2. Formación del tapón plaquetario.
3. Coagulación sanguínea¹ (figura 26-1).

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.

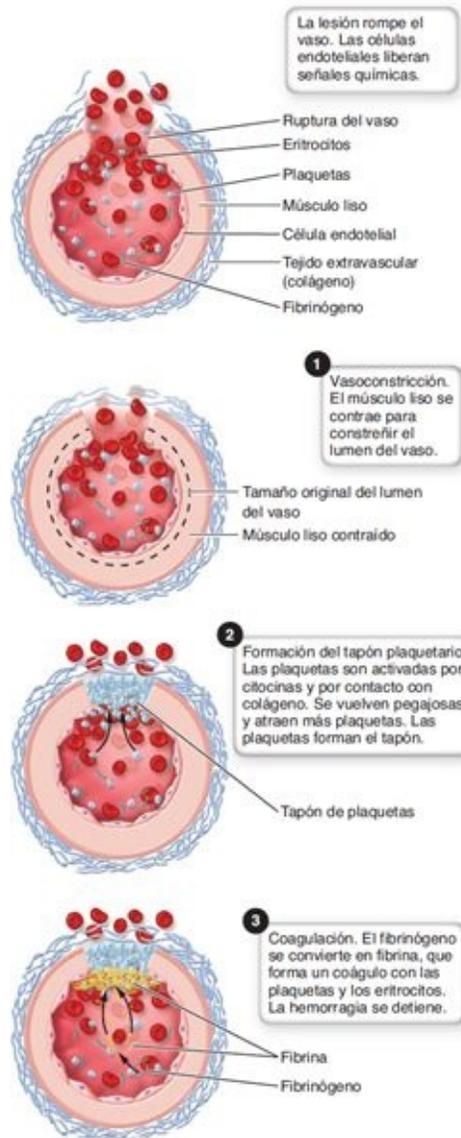


FIGURA 26-1 • Etapa de hemostasia. La hemorragia se detiene por vasoconstricción secuencial del vaso, que forma un tapón plaquetario y un coágulo (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 394). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Constricción vascular

El espasmo de los vasos constriñe el vaso y reduce el flujo sanguíneo. Es un fenómeno transitorio que suele durar minutos u horas². 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, contri-2 2), una prostaglandina liberada de las plaquetas y otros mediadores, como la serotonina, contribuyen a la

vasoconstricción². El vasoconstrictor más poderoso es la endotelina 1¹. La prostaciclina, otra prostaglandina liberada del endotelio del vaso, produce vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria en el endotelio no lesionado circundante².

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*¹.

La plaqueta tiene una vida media cercana a 8 a 12 días y luego los macrófagos se encargan de descomponerla y eliminarla¹. La concentración sérica normal se aproxima a 150 000 a 400 000 plaquetas por microlitro (μl) de sangre¹. La producción de plaquetas está controlada por una proteína, llamada *trombopoyetina*, que causa proliferación y maduración de megacariocitos³. 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 (figura 26-2). Una de las glucoproteínas importantes es GPIIb/IIIa, que se une al fibrinógeno y une las plaquetas entre sí². 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, TXA_2 , que se requiere para su función en la hemostasia.

Las plaquetas tienen 2 tipos específicos de gránulos (α y θ) que liberan mediadores para la hemostasia^{2, 4}. Los α -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- α) y trombospondina⁴. 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 θ -gránulos, o gránulos densos, contienen ADP y ATP, calcio ionizado, histamina, serotonina y adrenalina, los cuales contribuyen a la vasoconstricción⁵.

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 plasma¹. 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 expuestas⁶.

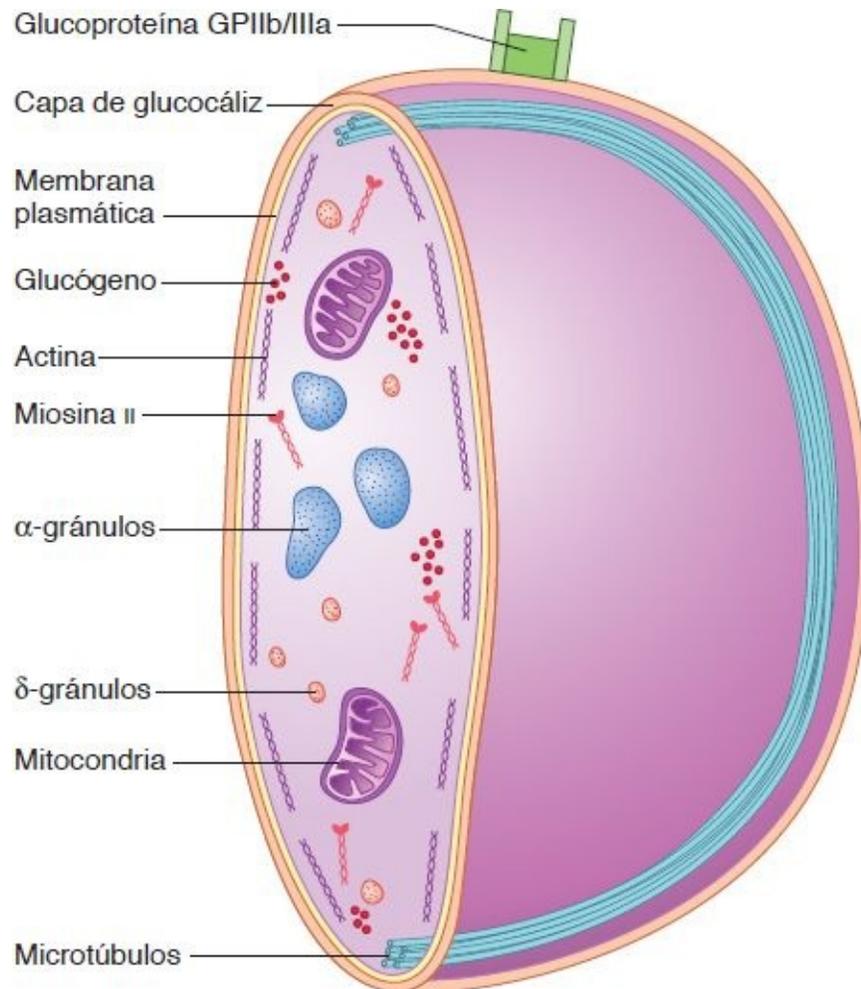


FIGURA 26-2 • Estructura de la plaqueta.

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 TXA₂, que es un estímulo importante para la agregación plaquetaria. Las acciones combinadas de ADP y TXA₂ 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 juntos¹ (figura 26-1). 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 vaso⁴.

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 profundo¹. 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 arteriales¹. Las personas con insuficiencia plaquetaria tienen permeabilidad capilar incrementada y sufren pequeñas hemorragias cutáneas por traumatismos o cambios en la presión arterial⁴.

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 TXA₂. 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 trombótica³. 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 seguros³. 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.

Los fármacos que actúan como inhibidores del receptor GPIIb/IIIa (tirofibán, eptifibatida, abciximab) se desarrollaron para utilizarse en el tratamiento de síndromes coronarios agudos³. Sin embargo, se ha descrito trombocitopenia aguda y retra-

PUNTOS CLAVE

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. Sada 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 complicación³.

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 hemorrágica¹. El calcio (factor IV) es necesario en todos excepto los 2 primeros pasos del proceso de coagulación¹. 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 protrombina¹ (figura 26-3). 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 XII¹. 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 subendoteliales¹. Se compone de fosfolípidos de las membranas junto con un complejo de lipoproteína que actúa como una enzima proteolítica¹. 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 intrínseca¹.

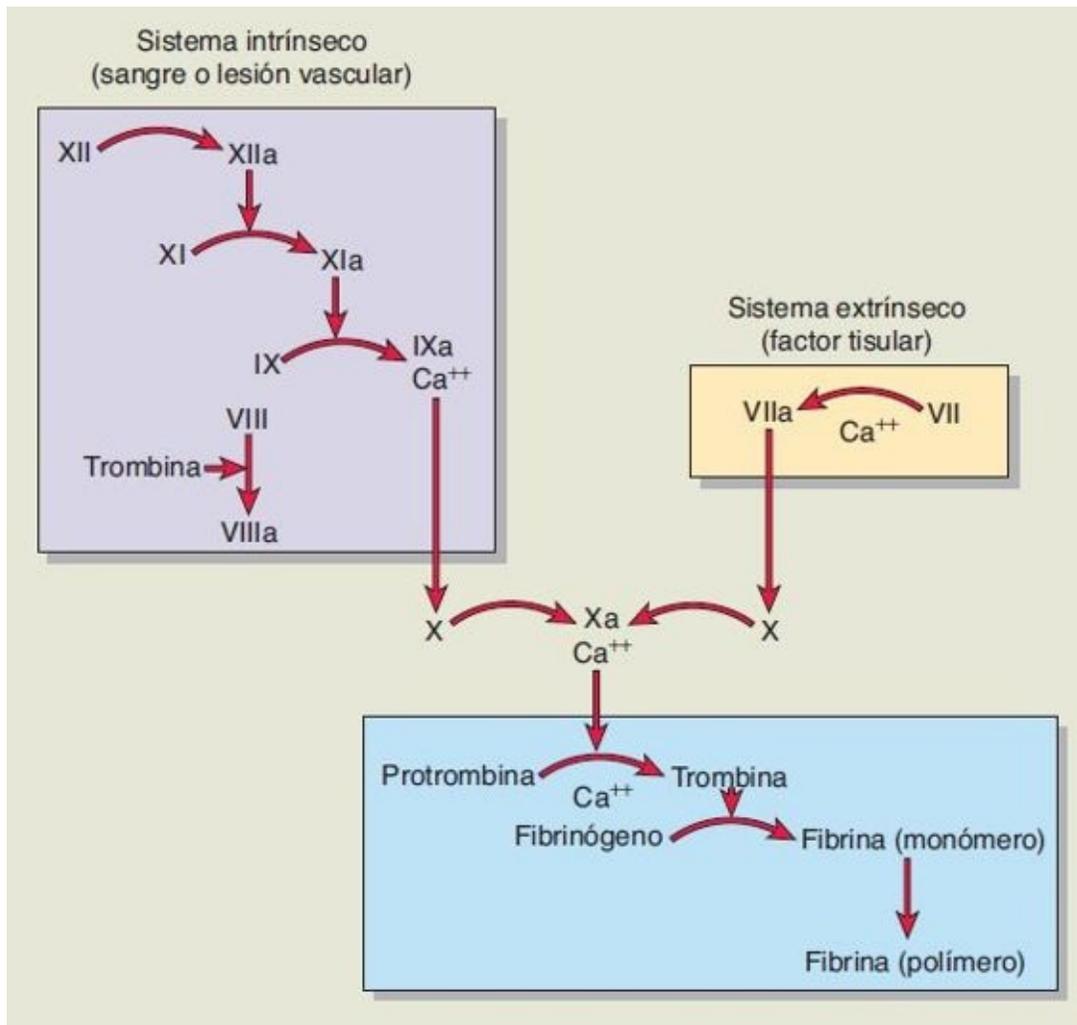


FIGURA 26-3 • Vías de coagulación intrínseca y extrínseca. Los pasos terminales de ambas vías son los mismos. Calcio, factores X y V, y fosfolípidos plaquetarios se combinan para formar el activador de

protrombina, que luego convierte la protrombina en trombina. Esta interacción convierte el fibrinógeno en las hebras de fibrina que crean el coágulo de sangre insoluble.

La coagulación sanguínea está regulada por varios anti-coagulantes naturales. La antitrombina III inactiva los factores de coagulación y neutraliza la trombina, la última enzima en la vía para la conversión de fibrinógeno en fibrina. Cuando la anti-trombina III forma un complejo con la heparina de origen natural, su acción se acelera para inactivar la trombina, el factor Xa y otros factores de coagulación. Esta activación compleja confiere protección contra la formación de trombos no controlada en la superficie endotelial¹.

La proteína C, una proteína plasmática, actúa como un anti-coagulante al inactivar los factores V y VIII. El antígeno de proteína C, o antígeno PC (factor V Leiden), se produce en el hígado y previene la trombosis. La insuficiencia de proteína C es congénita del 35% al 58% de las veces, pero también puede ser adquirida si se tiene insuficiencia hepática grave, insuficiencia de vitamina K o neoplasia⁸. Este trastorno es un defecto hereditario en el factor V y confiere mayor riesgo de coagulación. Puede medirse con una prueba de resistencia de proteína C y el intervalo normal debe estar entre 0,6 y 1,25 de antígeno PC normal⁸. Las mujeres con factor V Leiden combinado con la influencia protrombótica del embarazo están en alto riesgo de tener resultados adversos de la gestación como trastornos de tromboembolia venosa, preeclampsia, pérdida del feto y desprendimiento de la placenta⁹.

La proteína S, otra proteína plasmática, acelera la acción de la proteína C. Una insuficiencia de proteína C o S pone a los individuos en riesgo de trombosis. Se realiza una prueba de proteína S para determinar si la insuficiencia es heredada o adquirida porque a menudo las personas con trastornos autoinmunitarios están en riesgo de tener carencia de proteína S⁸. El intervalo normal para las mujeres es de 0,5 a 1,2 de la actividad normal y para varones, de 0,6 a 1,3⁸.

La plasmina descompone la fibrina en productos de degradación de fibrina que actúan como anticoagulantes. Se sugiere que algunos de estos anticoagulantes naturales podrían desempeñar una función en la hemorragia que se observa con coagulación intravascular diseminada (CID).

Los fármacos anticoagulantes warfarina y heparina se utilizan para prevenir trastornos tromboembólicos, como trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. La warfarina disminuye la protrombina y otros factores de procoagulación. Altera la vitamina K de un modo que reduce su capacidad para participar en la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. La warfarina se absorbe fácilmente después de la

administración oral. Su efecto máximo toma 36 h a 72 h debido a las diferentes semividas de los factores de coagulación preformados que permanecen en la circulación. La heparina se forma de modo natural y es liberada en cantidades pequeñas por los mastocitos en el tejido conectivo que rodea los capilares. Las preparaciones farmacológicas de heparina se extraen de tejidos animales. La heparina se une a antitrombina III, lo que causa un cambio de conformación que incrementa la capacidad de la anti-trombina III para inactivar trombina, factor Xa y otros factores de coagulación. Al promover la inactivación de los factores de coagulación, la heparina, por último, suprime la formación de fibrina. La heparina es incapaz de cruzar las membranas del tubo digestivo y debe administrarse mediante inyección, casi siempre por infusión intravenosa. Las heparinas de bajo peso molecular se desarrollaron para inhibir la activación del factor X, pero tienen poco efecto en la trombina y otros factores de coagulación. Las heparinas de bajo peso molecular se administran por inyección subcutánea y requieren administración y vigilancia menos frecuente que la heparina estándar (no fraccionada).

Las complicaciones potenciales del consumo de warfarina son muchas. Además, la persona necesita someterse a pruebas de laboratorio frecuentes de su tiempo de anticoagulante con una prueba de la International Normalized Ratio (INR)⁸. Un nuevo anticoagulante oral que tiene menos complicaciones y requiere menos control es el dabigatrán, que se emplea de modo gradual en personas que tienen fibrilación auricular. Los Centers for Disease Control (2010) estimaron que en 2050 habrá 12 millones de personas con fibrilación auricular. Por lo tanto, la aparición del dabigatrán es oportuna¹⁰. Además, Freeman (2010) investigó el costo de utilizar dabigatrán en lugar de warfarina y halló que el dabigatrán es más efectivo en cuanto a costo cuando se emplea en personas con fibrilación auricular¹¹.

Retracción del coágulo

En condiciones normales, el coágulo se retrae dentro de los 20 min a 60 min que siguen a su formación, lo que contribuye a la hemostasia al exprimir el suero del coágulo y a unir los bordes del vaso roto¹. Las plaquetas, por efecto de la acción de sus filamentos de actina y miosina, contribuyen también a la retracción del coágulo y la hemostasia. La retracción del coágulo requiere grandes cantidades de plaquetas e indica un recuento bajo de plaquetas cuando no se efectúa.

Disolución del coágulo

La disolución de un coágulo de sangre comienza poco después de su formación. Esto permite que el flujo sanguíneo se restablezca y que la reparación tisular tenga lugar. El proceso por el cual se disuelve un coágulo de sangre se llama *fibrinólisis*. Así como la formación del coágulo, la disolución requiere una secuencia de pasos controlados por activadores e inhibidores. El plasminógeno, la proenzima para el proceso fibrinolítico, normalmente se presenta en la sangre en su forma inactiva. Se convierte en su forma activa, la plasmina, mediante activadores de plasminógeno formados en el endotelio vascular, el hígado y los riñones. La plasmina formada de plasminógeno digiere las hebras de fibrina del coágulo y ciertos factores de coagulación, como fibrinógeno, factor V, factor VIII, protrombina y factor XII. La plasmina circulante es inactivada con rapidez por el inhibidor de α_2 -plasmina, que limita el proceso fibrinolítico al coágulo local y evita que se presente en la circulación completa.

Dos activadores de plasminógeno de origen natural son el activador de plasminógeno tipo tisular y el activador de plasminógeno tipo urocinasa. El hígado, el plasma y el endotelio vascular son las principales fuentes de activadores fisiológicos. Estos activadores se liberan en respuesta a diversos estímulos, incluidos fármacos vasoactivos, oclusión venosa, temperatura corporal alta y ejercicio. Los activadores son inestables e inactivados rápidamente por inhibidores sintetizados por el endotelio y el hígado. Por esta razón, la enfermedad hepática crónica puede alterar la actividad fibrinolítica. Concentraciones altas de un inhibidor principal, el inhibidor activador de plasminógeno 1, se han relacionado con trombosis venosa profunda, enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio¹. Varios activadores de plasminógeno tisular (alteplasa, reteplasa, tecectepasa), producidos mediante tecnología de ADN recombinante, están disponibles para el tratamiento de infarto de miocardio agudo, accidente cerebrovascular isquémico agudo y embolismo pulmonar.

Comprensión

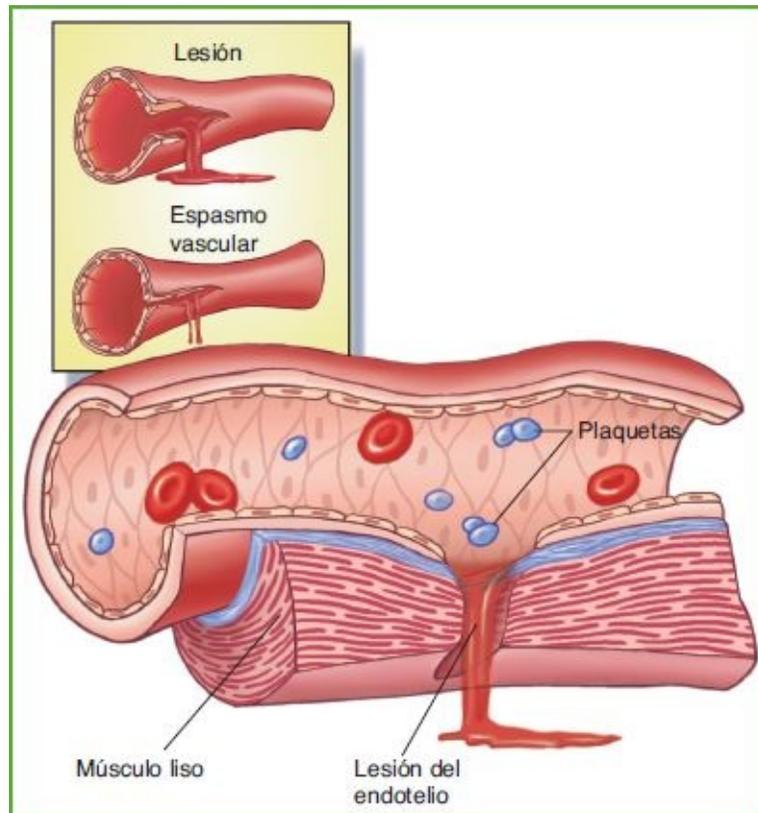
Hemostasia

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

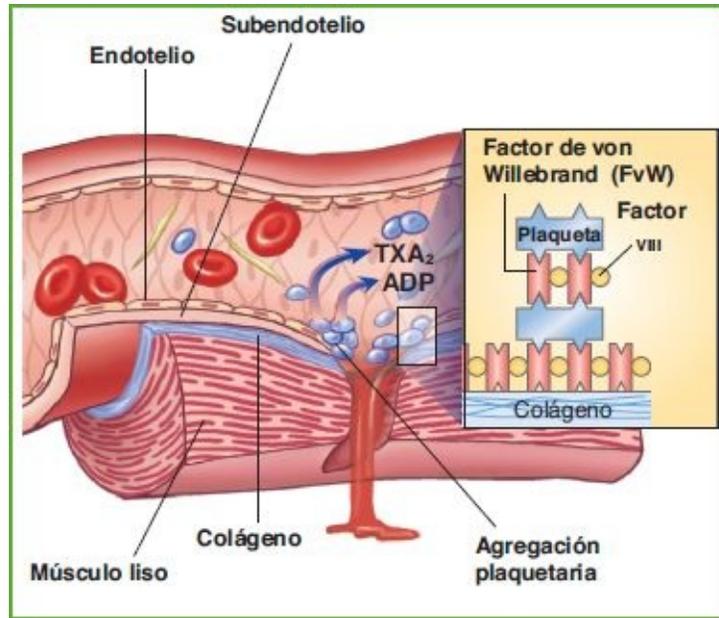
proceso de coagulación.

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.



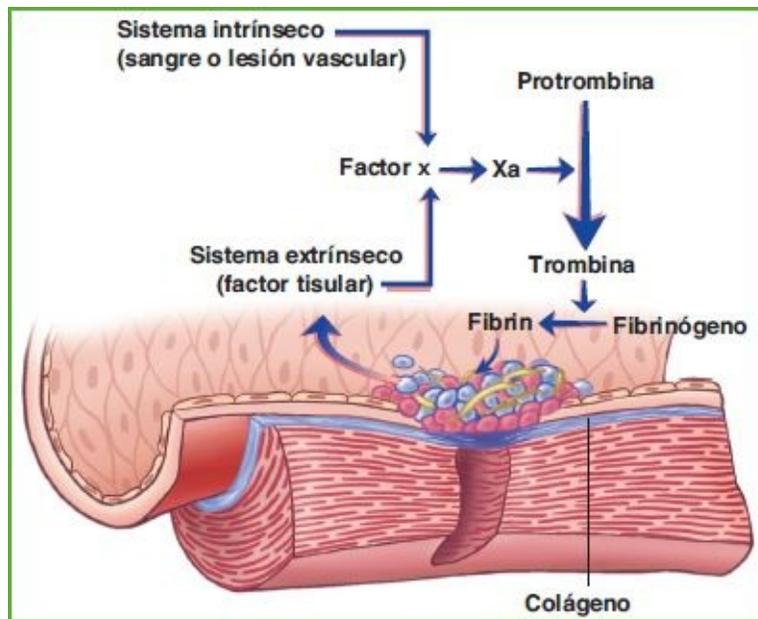
Vasoconstricción del vaso

La lesión de un vaso sanguíneo hace que el músculo liso vascular se contraiga en la pared del vaso. Esto reduce instantáneamente el flujo de sangre desde la ruptura del vaso. Los reflejos nerviosos locales y los factores humorales locales como TXA_2 , que se liberan de las plaquetas, contribuyen a la vasoconstricción.



Formación del tapón de plaquetas

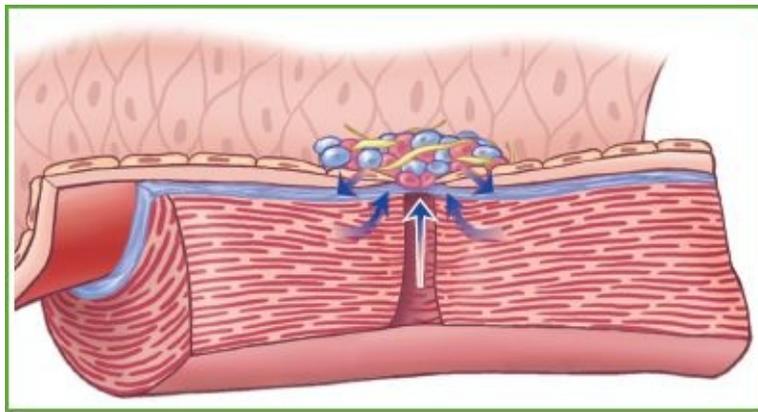
Segundos después de la lesión del vaso, el FvW, que es liberado del endotelio, se une a los receptores plaquetarios y ocasiona la adhesión de las plaquetas a las fibras de colágeno expuestas (**inserto**). Como las plaquetas se adhieren a las fibras de colágeno en la pared vascular dañada, se activan y liberan ADP y TXA₂. El ADP y la TXA₂ atraen plaquetas adicionales, lo que conduce a agregación plaquetaria.



Coagulación sanguínea

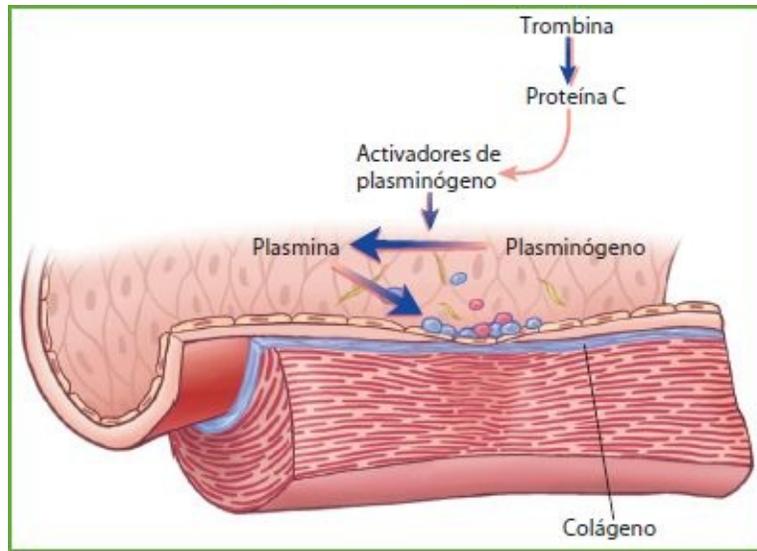
La coagulación sanguínea es un proceso complejo que comprende la activación secuencial de varios factores en la sangre. Hay 2 vías de coagulación: (1) la vía intrínseca comienza en la circulación y se inicia con la activación del factor circulante XII, y (2) la vía extrínseca, que se activa mediante una lipoproteína celular llamada *factor tisular* que se expone cuando los tejidos se lesionan. Ambas vías conducen a la activación del factor X, la conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en las hebras de fibrina insolubles que mantienen unido el coágulo.

Además, tienen lugar los 2 procesos siguientes que permiten la disolución del coágulo recién formado.



Disolución del coágulo o lisis

Pocos minutos después de que se forma el coágulo, la actina y la miosina en las plaquetas atrapadas en el coágulo comienzan a contraerse de una forma similar a la de los músculos. Como resultado, las hebras de fibrina del coágulo son atraídas hacia las plaquetas, lo que extrae el suero (plasma sin fibrinógeno) del coágulo y hace que se contraiga.



Retracción del coágulo

La disolución del coágulo empieza poco después de que se forma. Inicia con la activación de plasminógeno, un precursor inactivo de la enzima proteolítica plasmina. Cuando se forma un coágulo, grandes cantidades de plasminógeno quedan atrapadas en él. La lenta liberación de un poderoso activador llamado activador del plasminógeno tisular (APT) de los tejidos lesionados y el endotelio vascular convierte el plasminógeno en plasmina, que digiere las hebras de fibrina y ocasiona la disolución del coágulo.

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.



ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la coagulación normal con la anómala.
- Describir las causas y efectos de la función plaquetaria incrementada.
- Enunciar 2 padecimientos que contribuyen al aumento de la actividad de coagulación.

La hipercoagulabilidad constituye una forma exagerada de hemostasia que predispone a trombosis y oclusión de vasos sanguíneos. Hay 2 formas generales de estados de hipercoagulabilidad: afecciones que aumentan la función plaquetaria y afecciones que aceleran la actividad del sistema de coagulación. En el recuadro 26-1 se resumen los trastornos comúnmente relacionados con estados

de hipercoagulabilidad. Los trombos arteriales suelen deberse a la turbulencia y se componen en gran parte de agregados plaquetarios. Por otro lado, los trombos venosos por lo general se deben a estasis del flujo y se componen en gran parte de agregados plaquetarios y complejos de fibrina resultantes de la activación de la cascada de coagulación.

Hipercoagulabilidad relacionada con función plaquetaria incrementada

La hipercoagulabilidad debida al aumento de la función plaquetaria produce adhesión de plaquetas, formación de coágulos de plaquetas e interrupción del flujo sanguíneo. Las causas de la función plaquetaria incrementada son perturbaciones del flujo, lesión endotelial y mayor sensibilidad de las plaquetas a factores que producen adhesividad y agregación. Las placas ateroscleróticas perturban el flujo de sangre al causar daño endotelial y promover la adherencia de plaquetas. Las plaquetas que se adhieren a la pared del vaso liberan factores de crecimiento, lo cual promueve la proliferación del músculo liso y, por lo tanto, contribuye al desarrollo de aterosclerosis.

RECUADRO 26-1

PADECIMIENTOS RELACIONADOS CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Incremento de la función plaquetaria

Aterosclerosis.
Diabetes mellitus.
Tabaquismo.
Niveles altos de lípidos y colesterol en sangre.
Aumento de las concentraciones de plaquetas.

Actividad acelerada del sistema de coagulación

Embarazo y puerperio.
Consumo de anticonceptivos orales.
Estado posquirúrgico.
Inmovilidad.

Insuficiencia cardíaca congestiva. Enfermedades malignas.
El tabaquismo, las concentraciones sanguíneas altas de lípidos y colesterol, el estrés hemodinámico y la diabetes mellitus predisponen a lesión vascular, adherencia de plaquetas y, por último, trombosis.

Trombocitosis

El término *trombocitosis* se utiliza para describir elevaciones en el recuento plaquetario por arriba de 1 000 000/ μ l. La trombocitosis puede presentarse como un proceso reactivo (trombocitosis secundaria) o como un proceso esencial (trombocitosis primaria)¹².

Etiología y patogénesis. La trombopoyetina es la hormona clave en la regulación de la diferenciación de megacariocitos y la formación plaquetaria, aunque varias citocinas (p. ej., interleucina-6 e interleucina-11) también pueden desempeñar una función¹². Los megacariocitos y su progenie plaquetaria tienen receptores para trombopoyetina. La trombopoyetina se transporta en el plasma unida a receptores en la superficie de las plaquetas circulantes y en una forma no enlazada que está libre para promover la proliferación de megacariocitos. Cuando el recuento plaquetario baja, más trombopoyetina no unida está disponible para estimular la proliferación de megacariocitos y, si el recuento de plaquetas aumenta, menos trombopoyetina está disponible para estimular la proliferación. Así, en condiciones normales, la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas están bajo el control de un mecanismo de retroalimentación negativa mediante el recuento de plaquetas¹².

La causa más común de trombocitosis secundaria es un estado de enfermedad que estimula la producción de trombopoyetina. El resultado es incremento de la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas. Sin embargo, el recuento plaquetario pocas veces excede 1 000 000/ μ l. Las causas subyacentes más frecuentes de trombocitosis secundaria incluyen daño tisular secundario a intervención quirúrgica, infección, cáncer y padecimientos inflamatorios crónicos como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn¹². Los únicos signos clínicamente evidentes suelen ser los de la enfermedad subyacente. La trombocitosis puede acompañar a otros trastornos mieloproliferativos, como policitemia vera y leucemia mixta.

La trombocitosis primaria o esencial es un trastorno mieloproliferativo (médula ósea) de las células madre hematopoyéticas¹². Aunque los niveles de trombopoyetina a menudo son normales en la trombocitosis esencial, las anomalías en el receptor de trombopoyetina y el enlace de plaquetas causan

niveles más altos de lo esperado de trombopoyetina libre. Esto conduce a que la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas aumenten. La disfunción de las plaquetas producidas contribuye a las principales características clínicas de hemorragia y trombosis.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas habituales de la trombocitosis esencial son trombosis y hemorragia. Los fenómenos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de las venas porta y hepática. Algunas personas experimentan eritromelalgia, palpitación y ardor de los dedos causados por oclusión de las arteriolas por agregados plaquetarios. Por lo común, el trastorno se caracteriza por períodos asintomáticos largos interrumpidos por episodios trombóticos ocasionales y crisis hemorrágicas, que se presentan en personas con recuentos plaquetarios muy altos. El tratamiento comprende la administración de fármacos que disminuyen las plaquetas (p. ej., hidroxiurea) en casos de alto riesgo¹². El ácido acetilsalicílico puede ser un tratamiento complementario muy efectivo en individuos con complicaciones trombóticas recurrentes.

PUNTOS CLAVE

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

- Los trombos arteriales se relacionan con padecimientos que producen flujo sanguíneo turbulento y adherencia plaquetaria.
- Los trombos venosos se vinculan con afecciones que causan estasis del flujo sanguíneo con concentraciones incrementadas de factores de coagulación.

Hipercoagulabilidad relacionada con actividad de coagulación incrementada

La formación de trombos debida a la activación del sistema de coagulación puede ser resultado de trastornos primarios (genéticos) o secundarios (adquiridos) que afectan los componentes de coagulación del proceso de coagulación de la sangre (es decir, incremento de los factores procoagulantes o disminución de los factores anticoagulantes).

Trastornos heredados

De las causas heredadas de hipercoagulabilidad, las mutaciones en el gen del factor v y el gen de protrombina son las más frecuentes⁹. Cerca del 2% al 15% de las personas caucásicas porta una mutación específica del factor v (denominada *mutación de Leiden*, en honor a la ciudad de Países Bajos donde se descubrió)⁴. En las personas con defectos heredados en el factor v, la proteína C no puede inactivar el factor mutante VA. En consecuencia, un importante mecanismo contrarregulador antitrombótico se pierde.

El defecto predispone a trombosis venosa. La frecuencia de la mutación puede ser de hasta el 60% entre las personas con trombosis venosa profunda recurrente.

Un simple cambio de nucleótidos en el gen de protrombina, que afecta del 1% al 2% de la población, se relaciona con altos niveles de protrombina y un incremento de casi el triple de las trombosis venosas. Los estados hipercoagulables primarios menos frecuentes incluyen las carencias heredadas de anticoagulantes como antitrombina III, proteína C y proteína S¹². Otro defecto hereditario produce concentraciones circulatorias altas de homocisteína, que predispone a trombosis venosa y arterial al activar las plaquetas y alterar los mecanismos antitrombóticos⁴.

Trastornos adquiridos

Entre los factores adquiridos o secundarios que conducen a coagulación y trombosis incrementadas se encuentran estasis venosa por reposo prolongado en cama e inmovilidad, infarto al miocardio, cáncer, estados hiperestrogénicos y anticonceptivos orales. El tabaquismo y la obesidad promueven la hipercoagulabilidad por razones que se desconocen.

La estasis del flujo sanguíneo causa acumulación de factores de coagulación activados y plaquetas, y evita sus interacciones con inhibidores. El flujo lento y perturbado es una etiología común de trombosis venosa en personas inmovilizadas o postoperadas. Es importante asegurarse de que las personas inmovilizadas reciban tratamiento de heparina, si no está contraindicada, para prevenir la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. Además, la evidencia sugiere que los dispositivos de compresión neumática intermitente son muy útiles para evitar complicaciones tromboembólicas con la inmovilidad¹³. Las personas con enfermedad inflamatoria intestinal están en alto riesgo de tromboembolismo venoso y arterial, pero también pueden sufrir efectos adversos, como hemorragia gastrointestinal, si se les administran anticoagulantes¹⁴. Por lo tanto, es importante minimizar los factores que promueven efectos trombóticos, como inflamación, tratamiento con esteroides,

hospitalización, anticoncepción oral, insuficiencia de vitaminas B y folato, tabaquismo y empleo de catéteres intravenosos centrales con el fin de que se requiera poca o ninguna anticoagulación¹⁴. La insuficiencia cardíaca también contribuye a congestión venosa y trombosis. Los síndromes de hiperviscosidad (policitemia) y los eritrocitos deformados en la enfermedad de células falciformes incrementan la resistencia al flujo y causan estasis de vasos pequeños.

La incidencia de accidente cerebrovascular, tromboémbolos e infarto al miocardio es mayor en mujeres que utilizan anticonceptivos orales, en particular en las mayores de 35 años de edad y las que fuman mucho. Los factores de coagulación se incrementan también durante el embarazo normal. Estos cambios, junto con la actividad limitada durante el puerperio (período posparto inmediato), predisponen a trombosis venosa.

Asimismo, la hipercoagulabilidad es común en el cáncer y la septicemia. Se cree que muchas células tumorales liberan moléculas de factor tisular, que, junto con el incremento de la inmovilidad y la septicemia que se observan en personas con enfermedad maligna, contribuyen a la trombosis en estas personas.

Síndrome antifosfolípido

Otra causa de trombosis venosa y arterial incrementada es el *síndrome antifosfolípido*. Esta afección se relaciona con autoanticuerpos (sobre todo inmunoglobulina G [IgG]) dirigidos contra fosfolípidos de enlace a proteínas, cuyo resultado es aumento de la actividad de coagulación¹⁵. Las características comunes del síndrome antifosfolípido son trombos venosos y arteriales, pérdida fetal recurrente y trombocitopenia. El trastorno puede ser un padecimiento primario que se presenta aislado con signos de hipercoagulabilidad o una afección secundaria algunas veces relacionada con lupus eritematoso sistémico⁴.

Etiología y patogénesis. Aunque los mecanismos para este síndrome se desconocen, se identifican varias vías posibles:

- Es posible que los anticuerpos interfieran en la cascada de coagulación y conduzcan a un estado de hipercoagulabilidad.
- Los anticuerpos podrían unirse directamente a la superficie celular endotelial y causar secreción de citocinas que producen activación y agregación plaquetarias.
- Los anticuerpos pueden dirigirse a una proteína sérica de enlace a fosfolípidos que funciona como un anticoagulante.

Además de la acción de los anticuerpos, parece probable que otros factores desempeñen la función de determinar si una persona presenta manifestaciones clínicas del trastorno. Aunque sólo se especula, estos factores podrían incluir traumatismo vascular o la presencia de infección que da lugar a la producción de citocina y la activación de células endoteliales⁴.

Manifestaciones clínicas. Las personas con la enfermedad presentan diversas manifestaciones clínicas, por lo general, las que se caracterizan por trombos venosos y arteriales recurrentes. También podrían ocurrir vegetaciones valvulares cardíacas relacionadas con la adhesión de trombos y trombocitopenia debida al consumo excesivo de plaquetas. La trombosis venosa, sobre todo en las venas profundas de las piernas, se observa hasta en el 50% de las personas con el síndrome y la mitad de ellas desarrolla embolismo pulmonar. La trombosis arterial afecta el cerebro hasta en el 50% de los casos y causa ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares¹⁵. Otros sitios de trombosis arterial son las arterias coronarias del corazón y las arterias retiniana, renal y periférica. Las mujeres con el trastorno por lo común tienen antecedentes de pérdidas de embarazo recurrentes por isquemia y trombosis de los vasos placentarios. Estas mujeres tienen también mayor riesgo de dar a luz a un lactante prematuro debido a hipertensión relacionada con el embarazo e insuficiencia uteroplacentaria.

En la mayoría de las personas con síndrome antifosfolípido, los accidentes trombóticos se presentan con un solo episodio en un sitio anatómico. Meses o años más tarde, algunas personas pueden tener recurrencias que imitan al accidente inicial. Ocasionalmente, alguien tiene múltiples oclusiones vasculares relacionadas con muchos sistemas orgánicos. Esta afección de inicio rápido se denomina *síndrome antifosfolípido catastrófico* y su tasa de mortalidad es alta¹⁶.

Tratamiento. El tratamiento del síndrome se enfoca en suprimir o reducir los factores que predisponen a trombosis, incluidas la recomendación de abandonar el tabaquismo y asesoría contra el consumo de anticonceptivos orales que contienen estrógeno. El accidente trombótico agudo se trata con anticoagulantes (heparina y warfarina) y supresión inmunitaria en casos refractarios. Puede consumirse ácido acetilsalicílico y fármacos anticoagulantes para prevenir trombosis futuras¹⁵.



RESUMEN

La hipercoagulabilidad causa coagulación excesiva y contribuye a la formación de trombos. Es resultado de afecciones que promueven un incremento del número o la función de las plaquetas, o actividad acelerada del sistema de coagulación. La trombocitosis, una elevación del recuento de plaquetario, puede presentarse como un proceso reactivo (trombocitosis secundaria) o un proceso esencial (trombocitosis primaria). El aumento de la función plaquetaria suele deberse a trastornos, como la aterosclerosis, que dañan el endotelio vascular y perturban el flujo sanguíneo, o a condiciones que incrementan la sensibilidad de las plaquetas a factores que promueven la adhesividad y agregación, como el tabaquismo.

Los factores que aceleran la actividad del sistema de coagulación incluyen estasis del flujo sanguíneo, cuyo resultado es una acumulación de

factores de coagulación y alteraciones en los componentes del sistema de coagulación (es decir, incremento de los factores procoagulantes o disminución de los factores anticoagulantes). El síndrome antifosfolípido, un trastorno de coagulación venosa y arterial adquirido, se manifiesta como trastorno primario o como trastorno secundario vinculado con lupus eritematoso sistémico. Se relaciona con anticuerpos antifosfolípidos, que promueven la trombosis que puede afectar muchos órganos.



TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar los mecanismos de la trombocitopenia inducida por fármacos y la trombocitopenia idiopática.
- Describir las manifestaciones de la trombocitopenia.
- Enunciar 3 defectos comunes de los factores de coagulación y sus causas.
- Diferenciar entre los mecanismos de la hemorragia en la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand.
- Describir el efecto de los trastornos vasculares en la hemostasia.
- Explicar la base fisiológica de la coagulación intravascular diseminada aguda.

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.

Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios

La hemorragia debida a trastornos plaquetarios refleja un 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 (figura 26-4). 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.

Trombocitopenia

Una reducción del número de plaquetas, también conocida como *trombocitopenia*, es una causa importante de hemorragia generalizada. Trombocitopenia suele referirse a disminución del número de plaquetas circulantes a un nivel menor de $150\,000/\mu\text{l}^8$. Entre mayor sea la disminución del recuento de plaquetas, mayor será el riesgo de hemorragia. La trombocitopenia puede ser consecuencia de descenso de la producción de plaquetas, aumento del secuestro de plaquetas en el bazo o reducción de la supervivencia de plaquetas.

La disminución de la producción de plaquetas por pérdida de la función de la médula ósea tiene lugar en la anemia aplásica. El reemplazo de médula ósea por células malignas, como se observa en la leucemia, también ocasiona una menor producción de plaquetas. La radioterapia y fármacos como los que se emplean en el tratamiento del cáncer pueden deprimir la función de la médula ósea y disminuir la producción plaquetaria. Es posible que la infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o citomegalovirus suprima la producción de megacariocitos, los precursores de plaquetas.



FIGURA 26-4 • Pie con púrpura aguda y petequias (de Hall J. C. (2000). *Sauer's manual of skin diseases* (8ª ed., p. 112). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La producción de plaquetas puede ser normal, pero es factible que se acumulen de modo excesivo en el bazo. Aunque el bazo normalmente secuestra del 30% al 40% de las plaquetas antes de liberarlas a la circulación, la proporción puede ser de hasta el 90% cuando se agranda en la esplenomegalia¹. Si es necesario, la trombocitopenia hiperesplénica puede tratarse con esplenectomía.

La reducción de la supervivencia plaquetaria se debe a diversos mecanismos inmunitarios y autoinmunitarios. Anticuerpos antiplaquetarios pueden destruir plaquetas. Los anticuerpos pueden dirigirse contra los autoantígenos plaquetarios o contra antígenos en las plaquetas de transfusiones sanguíneas o embarazo. Los anticuerpos se dirigen a las glucoproteínas de la membrana plaquetaria GPIIb/IIIa y GPIb/IX. La destrucción no inmunitaria de plaquetas es consecuencia de lesión mecánica por válvulas cardíacas prostéticas o hipertensión maligna, que estrechan vasos pequeños. En CID aguda o púrpura trombocitopénica trombótica, el consumo excesivo de plaquetas da lugar a insuficiencia⁴.

Trombocitopenia inducida por fármacos. Algunos fármacos, como quinina, quinidina y ciertos antibióticos que contienen sulfas, pueden inducir la trombocitopenia⁴. Estos medicamentos inducen una respuesta antígeno-anticuerpo y la formación de complejos inmunes que ocasionan destrucción de plaquetas por lisis mediada por complemento. Las personas con trombocitopenia relacionada con fármacos experimentan una caída rápida del recuento plaquetario de 2 a 3 días de volver a tomar el medicamento o 7 o más días (es decir, el tiempo necesario para preparar una respuesta inmunitaria) después de empezar uno por primera vez. El recuento plaquetario aumenta con rapidez tras discontinuar el fármaco.

Trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se relaciona con la heparina farmacológica anticoagulante. El 10% de las personas tratadas con heparina manifiesta trombocitopenia transitoria leve en 2 a 5 días de empezar el fármaco⁴. Sin embargo, alrededor del 1% al 5% de quienes reciben heparina sufre accidentes trombóticos que ponen en riesgo la vida 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento⁴. La TIH se debe a una reacción inmunitaria dirigida contra un complejo de heparina y factor plaquetario 4, un componente normal de los gránulos plaquetarios que se une con firmeza a la heparina. El enlace de un anticuerpo con el factor plaquetario 4 produce complejos inmunitarios que activan las plaquetas restantes, lo que da lugar a trombosis. Además, las partículas de plaquetas protrombóticas y la inducción del factor tisular continúan promoviendo la coagulación⁴.

El tratamiento de la TIH requiere discontinuar de inmediato el tratamiento con heparina y el consumo alternativo de anticoagulantes para evitar que la trombosis recurra. Se ha demostrado que la heparina más reciente de peso molecular bajo es efectiva para reducir la incidencia de complicaciones inducidas por heparina en comparación con la forma anterior del fármaco de alto peso molecular.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria. La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria que causa formación de anticuerpos plaquetarios y destrucción excesiva de plaquetas. La enfermedad puede tener lugar en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido (PTI primaria o idiopática) o como un trastorno secundario debido a una alteración subyacente y como una enfermedad aguda (duración de 6 meses o menos) o crónica. Algunas formas secundarias de PTI se relacionan con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, leucemia linfocítica crónica, linfoma, hepatitis C y

medicamentos como heparina y quinidina.

Un trastorno de PTI aguda ocurre en niños pequeños (5 años de edad) y, por lo general, sigue a una infección viral. Se caracteriza por inicio repentino de petequias y púrpura, y suele ser un trastorno autolimitado que no requiere tratamiento. La mayoría de niños se recupera en pocas semanas. En contraste, la PTI primaria a menudo es un trastorno crónico en adultos con un inicio insidioso que pocas veces sigue a una infección.

Etiología y patogénesis. Se cree que la trombocitopenia que acompaña al PTI es resultado de múltiples mecanismos que incluyen anticuerpos antiplaquetarios contra glucoproteínas (IIb/IIIa y Ib/IX) en la membrana plaquetaria. Las plaquetas, que se hacen más susceptibles a la fagocitosis por el anticuerpo, se destruyen en el bazo. Los niveles plasmáticos de trombopoyetina, el factor principal que estimula el crecimiento y desarrollo de megacariocitos, no son altos en personas con PTI². Las pruebas indican que el PTI es causado por disfunción de células T, en específico células reguladoras CD4 y T, que activan la respuesta inmunitaria y pasan a trombocitopenia¹⁷.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de PTI incluyen antecedentes de equimosis, sangrado de encías, epistaxis (es decir, hemorragia nasal), melena y hemorragia menstrual anómala en quienes tienen recuento plaquetario moderadamente reducido. Ya que el bazo es el sitio donde las plaquetas se destruyen, puede observarse agrandamiento esplénico. La afección se descubre de modo incidental o como resultado de signos de hemorragia, a menudo hacia la piel (es decir, púrpura y petequias) o la mucosa bucal.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la PTI suele basarse en trombocitopenia grave (recuento plaquetario <20 000/ μ l a 30 000/ μ l) y exclusión de otras causas. Existen pruebas para los anticuerpos unidos a plaquetas, pero carecen de especificidad (p. ej., reaccionan con anticuerpos plaquetarios de otras fuentes). La forma secundaria de PTI a veces imita la forma idiopática del trastorno, por lo tanto, el diagnóstico se establece sólo después de excluir otras causas conocidas de trombocitopenia.

La decisión de tratar la PTI se basa en el recuento de plaquetas y el grado de hemorragia. Muchas personas con PTI están bien sin tratamiento. Los corticoesteroides casi siempre se utilizan como tratamiento inicial. Otros tratamientos iniciales efectivos incluyen globulina inmune intravenosa. Sin embargo, este tratamiento es costoso y el efecto beneficioso dura sólo 1 a 2 semanas.

Púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una combinación de trombocitopenia, anemia hemolítica,

insuficiencia renal, fiebre y anomalías neurológicas⁴. Es un trastorno raro que probablemente resulta de la introducción de sustancias de agregación plaquetaria a la circulación⁴. La etiología subyacente de muchos casos es la insuficiencia de una enzima (designada ADAMTS 13, por sus siglas en inglés) que degrada multímeros de peso molecular grande de FvW, lo que permite que se acumulen y causen agregación plaquetaria y adhesión al endotelio⁴.

Etiología y patogénesis. Es posible que la insuficiencia enzimática sea heredada o adquirida como una consecuencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima. La PTT suele afectar a personas previamente sanas, pero también se relaciona con enfermedades del colágeno autoinmunitarias, fármacos, infecciones como VIH y embarazo⁴. El trastorno es similar a la CID, pero no se vincula con el sistema de coagulación. Las toxinas producidas por algunas cepas de *Escherichia coli* (p. ej., *E. coli* O157: H7) causan lesión endotelial y producen una afección similar, el *síndrome urémico hemolítico (SUH)*.

El inicio de la PTT es abrupto y el resultado final puede ser fatal. Las oclusiones vasculares diseminadas se deben a trombos en arteriolas y capilares de muchos órganos, incluido corazón, cerebro y riñones. Los eritrocitos se fragmentan conforme circulan por los vasos parcialmente ocluidos, lo que ocasiona anemia e ictericia.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas comprenden púrpura, petequias, hemorragia vaginal y síntomas neurológicos que van desde cefalea hasta convulsiones y conciencia alterada. El tratamiento de urgencia para la PTT implica *plasmaféresis*, un procedimiento que conlleva la remoción de plasma de la sangre extraída y reemplazo con plasma recién congelado. La infusión de plasma proporciona la enzima insuficiente. Con la plasmaféresis y el tratamiento de infusión de plasma, la recuperación es completa en 80% de los casos⁴.

Función plaquetaria deteriorada

El trastorno de la función plaquetaria (denominado también *trombocitopatía*) puede deberse a enfermedades de adhesión heredadas (p. ej., enfermedad de von Willebrand) o defectos adquiridos ocasionados por fármacos, enfermedad o intervención quirúrgica que requiere circulación extracorpórea (es decir, derivación cardiopulmonar). La función plaquetaria insuficiente también es común en la uremia, tal vez como resultado de productos de desecho no excretados.

La administración de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es la causa más frecuente de disfunción

plaquetaria. El ácido acetilsalicílico produce acetilación irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y, en consecuencia, la síntesis de TXA₂ necesaria para la agregación plaquetaria. En contraste con los efectos del ácido acetilsalicílico, la inhibición de ciclooxigenasa por otros AINE es reversible y dura sólo el tiempo que la acción del fármaco persiste. Se recurre al ácido acetilsalicílico (81 mg al día) para evitar la formación de trombos arteriales y reducir el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. En el recuadro 26-2 se enumeran otros medicamentos que afectan la función plaquetaria.

RECUADRO 26-2

FÁRMACOS QUE PUEDEN PREDISPONER A HEMORRAGIA

Interferencia con la producción o función plaquetarias

Acetazolamida.
Antimetabolitos y fármacos anticáncer.
Antibióticos, como penicilina y cefalosporinas.
Ácido acetilsalicílico y salicilatos.
Carbamacepina.
Clofibrato.
Colchicina.
Dipiradamol.
Diuréticos tiacídicos.
Sales de oro.
Heparina.
AINE.
Derivados de quinina (quinidina e hidroxiclороquina).
Sulfonamidas.

Interferencia con factores de coagulación

Amiodarona.
Esteroides anabólicos.
Warfarina.
Heparina.

Disminución de las concentraciones de vitamina K

Antibióticos.

Clofibrato.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

- Los trastornos de formación del tapón plaquetario incluyen una disminución en la cantidad de plaquetas debida a su producción inadecuada de éstas (disfunción de médula ósea), exceso de destrucción de plaquetas (trombocitopenia), función plaquetaria anómala (trombocitopatía) o defectos en el FvW.
- La alteración de la etapa de coagulación de la hemostasia se debe a una insuficiencia de uno o más de los factores de coagulación.
- Los trastornos de la integridad de los vasos sanguíneos son resultado de vasos estructuralmente débiles o lesión del vaso por inflamación y mecanismos inmunitarios.

Hemorragia relacionada con insuficiencias del factor de coagulación

Los defectos de coagulación sanguínea pueden ser consecuencia de insuficiencia o función alterada de uno o más de los factores de coagulación, incluido el FvW. Las insuficiencias surgen como resultado de enfermedad heredada o síntesis defectuosa o incremento del consumo de factores de coagulación. La hemorragia secundaria a las insuficiencias del factor de coagulación suelen tener lugar después de lesión o traumatismo. Son comunes las magulladuras grandes, hematomas y hemorragia prolongada hacia el tracto gastrointestinal, el urinario o las articulaciones.

Trastornos heredados

La enfermedad de von Willebrand y la hemofilia (A y B) son 2 de los trastornos hemorrágicos heredados más frecuentes. La enfermedad de von Willebrand se

considera la coagulopatía hereditaria más común y afecta a cerca del 1% al 2% de la población⁴. La hemofilia A (insuficiencia del factor VIII) afecta a 1 de 5 000 nacimientos vivos de varones. La hemofilia B (insuficiencia del factor IX) ocurre en alrededor de 1 de 20 000 personas, lo que explica 15% de personas con hemofilia⁴. Es genética y clínicamente similar a la hemofilia A. La enfermedad de von Willebrand y la hemofilia A se deben a defectos relacionados con el complejo del factor VIII-FvW. El FvW, que es sintetizado por el endotelio y los megacariocitos, se requiere para la adhesión de plaquetas a la matriz subendotelial del vaso sanguíneo. Sirve también como portador del factor VIII y es importante para la estabilidad del factor VIII en la circulación al prevenir su proteólisis. El hígado y las células endoteliales producen la proteína coagulante de la porción funcional del factor VIII. Así, los factores VIII y FvW, que se sintetizan por separado, entran juntos al plasma y circulan en él como una unidad que promueve la coagulación y la adhesión plaquetaria a la pared del vaso⁴.

Enfermedad de von Willebrand. La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario frecuente que se caracteriza por una insuficiencia o un defecto en FvW. Se han descrito hasta 20 variantes de la enfermedad de von Willebrand⁴. Estas variantes pueden agruparse en 2 categorías: tipos 1 y 3, que se relacionan con bajos niveles de FvW y tipo 2, que se distingue por defectos en el FvW.

Clasificación. El tipo 1, un *trastorno autosómico dominante*, constituye cerca de 70% de los casos y es relativamente leve. El tipo 2, también un trastorno autosómico dominante, explica cerca del 25% de los casos y se relaciona con hemorragia leve a moderada. El tipo 3, que es un *trastorno autosómico recesivo* más o menos raro, se relaciona con niveles en extremo bajos de FvW funcional y, por consiguiente, manifestaciones clínicas graves⁴. Las personas con enfermedad de von Willebrand tienen un defecto compuesto que compromete la función plaquetaria y la vía de la coagulación.

Manifestaciones clínicas. Incluyen hemorragia espontánea nasal, bucal y del tubo digestivo, flujo menstrual excesivo y tiempo de hemorragia prolongado en presencia de un recuento plaquetario normal. Casi todos los casos (es decir, los tipos 1 y 2) son leves y no requieren tratamiento, y muchas personas con el trastorno se diagnostican cuando una intervención quirúrgica o extracción dental produce hemorragia prolongada. En casos graves (es decir, tipo 3), la hemorragia gastrointestinal que pone en riesgo la vida y la hemorragia de las articulaciones pueden ser similares a la que se observa en la hemofilia⁴. La hemorragia

relacionada con la enfermedad de von Willebrand suele ser leve y no se administra ningún tratamiento sistemático distinto a la evasión del ácido acetilsalicílico.

Hemofilia A. La hemofilia A es un trastorno recesivo ligado a x que afecta sobre todo a los varones. Aunque es hereditario, no hay antecedentes familiares del trastorno en casi el 30% de los casos recién diagnosticados, lo que sugiere que surgió como una nueva mutación en el gen del factor VIII⁴. Alrededor del 90% de las personas con hemofilia produce cantidades insuficientes del factor y 10% produce una forma defectuosa. El porcentaje de actividad normal del factor VIII en la circulación depende del defecto genético y determina la gravedad de la hemofilia (es decir, del 6% al 30% en la hemofilia leve, del 2% al 5% en la hemofilia moderada y el 1% o menos en formas graves de hemofilia). En las formas leve o moderada de la enfermedad, la hemorragia no suele presentarse a menos que haya una lesión local o traumatismo como intervención quirúrgica o procedimiento dental. Es posible que el trastorno leve no se detecte en la infancia. En la hemofilia grave, la hemorragia casi siempre ocurre en la infancia (p. ej., puede advertirse en el momento de la circuncisión), es espontánea, grave y a menudo se presenta varias veces al mes.

Manifestaciones clínicas. De manera característica, la hemorragia tiene lugar en tejidos blandos, tubo digestivo y cadera, rodilla, codo y articulaciones del tobillo. La hemorragia espontánea de las articulaciones suele iniciar cuando un niño comienza a caminar. Con frecuencia, la articulación objetivo es propensa a hemorragia repetida. La hemorragia causa inflamación de la membrana sinovial, con dolor agudo e hinchazón. Sin el tratamiento adecuado, la hemorragia crónica y la inflamación producen fibrosis articular y contracturas, cuyo resultado es incapacidad mayor.

Tratamiento. La prevención del traumatismo es importante en personas con hemofilia. Debe evitarse el ácido acetilsalicílico y otros AINE que afectan la función plaquetaria. El tratamiento de restitución del factor VIII que se administra en casa reduce el daño musculoesquelético característico. Se inicia cuando la hemorragia se presenta o como profilaxis con episodios hemorrágicos repetidos. Es posible que los productos recombinantes y las bombas de infusión continua sean preventivos más que terapéuticos. El desarrollo de anticuerpos inhibidores para el factor recombinante VIII aún es una complicación importante del tratamiento.

La clonación del gen del factor VIII y el avance en los sistemas de creación

de genes son esperanzadores con respecto a que la hemofilia A pueda curarse con el tratamiento de restitución génica. La detección del portador y el diagnóstico parental pueden realizarse ahora mediante análisis de mutación directa de genes o estudios de enlace de ADN. La amniocentesis prenatal o muestreo de vellosidades coriónicas se utiliza para predecir complicaciones y determinar el tratamiento. Por último, puede emplearse para seleccionar a pacientes para la adición de genes.

Trastornos adquiridos

Los factores de coagulación V, VII, IX, X, XI y XII, la protrombina y el fibrinógeno se sintetizan en el hígado. En la enfermedad hepática, la síntesis de factores de coagulación se reduce, lo que podría producir hemorragia. De los factores de coagulación que se sintetizan en el hígado, los factores II, VII, IX y X, y la protrombina requieren la presencia de vitamina K para su actividad normal. En la insuficiencia de vitamina K, el hígado produce el factor de coagulación, pero en una forma inactiva. La vitamina K es una vitamina liposoluble que bacterias intestinales sintetizan de manera continua. Esto significa que la insuficiencia de vitamina K es improbable a menos que la síntesis intestinal se interrumpa o la absorción de la vitamina se afecte. La insuficiencia de vitamina K puede presentarse en el neonato antes que la flora intestinal se establezca. También puede ocurrir como resultado del tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora intestinal. Como la vitamina K es liposoluble, su absorción requiere sales biliares. Es posible que la insuficiencia de vitamina K sea consecuencia de absorción alterada de grasa secundaria a la enfermedad hepática o de la vesícula biliar.

Hemorragia relacionada con trastornos vasculares

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 envejecimiento⁴. Los defectos vasculares también tienen lugar en el curso de la CID o como consecuencia de microtrombos y tratamiento con corticoesteroides.

Coagulación intravascular diseminada

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 (figura 26-5). 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.

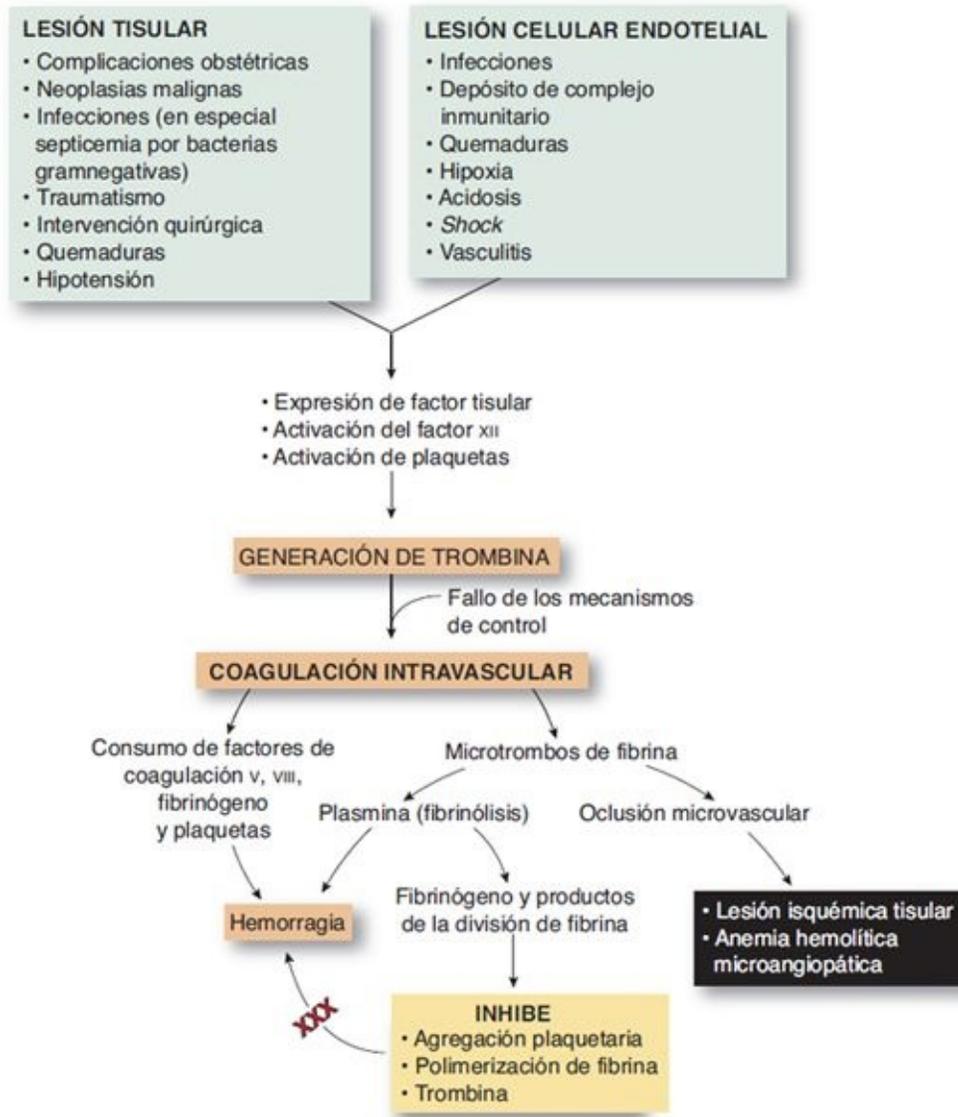


FIGURA 26-5 • Fisiopatología de la CID. El síndrome de CID es desencadenado por lesión tisular, lesión de células endoteliales o una combinación de ambos procesos. Debido al fallo de los mecanismos normales que controlan la hemostasia, la coagulación intravascular se presenta (de Valdez R., Zutter M., Florea A. D., y cols. (2012). Hematopathology. In Rubin R., Strayer D. (Ed.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

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 desencadenantes¹⁸. 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 trombomodulina. La trombomodulina, 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 maligna¹⁸. En el recuadro 26-3 se resumen las afecciones relacionadas con CID.

RECUADRO 26-3

PADECIMIENTOS QUE SE RELACIONADO CON CID

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 C¹⁴.

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 trombos⁴.

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.

EN

RESUMEN

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 compartimento 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.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 55 años comenzó a tomar una tableta de ácido acetilsalicílico de 81 mg a diario por recomendación de su médico. El médico le dijo que esto ayudaría a prevenir un ataque cardíaco y un accidente cerebrovascular.
 - A. *¿Cuál es la acción deseada del ácido acetilsalicílico en términos de prevención de ataque al corazón y accidente cerebrovascular?*
 - B. *El fármaco clopidogrel a menudo se prescribe junto con ácido acetilsalicílico para prevenir la trombosis en personas con enfermedad aterosclerótica que están en riesgo de infarto al miocardio o accidente cerebrovascular. Explique el fundamento del consumo de los 2 medicamentos juntos.*
2. El fármaco acetato de desmopresina, que es un análogo sintético de la vasopresina de arginina, incrementa la semivida del factor VIII y en ocasiones se utiliza para tratar la hemorragia en varones con hemofilia leve.
 - A. *Explique.*
3. Una mama primeriza de 29 años de edad, que dio a luz a su lactante hace 3 días, es admitida al hospital con dolor de pecho y se le diagnostica trombosis venosa con émbolos pulmonares.
 - A. *¿Qué factores contribuirían al riesgo de esta mujer de presentar tromboémbolos?*
4. La madre primeriza es admitida a la unidad de cuidados intensivos y se le administra heparina de bajo peso molecular y warfarina. Se le dijo que será dada de alta en 1 o 2 días y permanecerá con heparina durante 5 días y con warfarina durante por lo menos 3 meses.
 - A. *Explique la acción de la heparina y la warfarina. ¿Por qué se administra heparina por 5 días durante el inicio del tratamiento con warfarina?*
 - B. *La anticoagulación con heparina y warfarina no es un tratamiento definitivo para la remoción del coágulo en el embolismo pulmonar pero sí una forma de prevención secundaria. Explique.*

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 451–461). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
3. Devabhakthuni S., Seybeit A. (2011). Oral antiplatelet treatment for the management of coronary syndrome: Defining the role of prasugrel. *Critical Care Nurse* 31(1), 51–63.
4. Valdez R., Zutter M., Florea A. D., et al. (2012). Hematopathology. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 286–289). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Tsai Y. W., Wen Y. W., Huang W. F., et al. (2011). Cardiovascular effects and gastrointestinal events of three antiplatelet therapies: clopidogrel, clopidogrel plus proton-pump inhibitors, and aspirin plus proton-pump inhibitors in patients with previous gastrointestinal bleeding. *Journal of Gastroenterology* 46, 39–45.
8. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Franchini M., Lippi G. (2011). Factor v Leiden in women: A thrombotic risk factor or an evolutionary advantage? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 275–279.
10. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Atrial fibrillation fact sheet. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm. Retrieved April 21, 2011.
11. Freeman J. V., et al. (2011). Cost-Effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke: Prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 154(1), 1–11.
12. Spivak J. L. (2010). A narrative review: Thrombocytosis, polycythemia vera, and JAK2 mutations: The phenotypic mimicry of chronic myeloproliferation. *Annals of Internal Medicine* 152, 300–306.
13. Lippi G., Falavero E. J., Cervellini G. (2011). Prevention of venous thromboembolism: Focus on mechanical prophylaxis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 237–251.
14. Di Fabio F., Iyokoudis P., Gordon P. (2011). Thromboembolism in inflammatory bowel disease: An insidious association requiring a high degree of vigilance. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Part IV* 37(3), 220–225.
15. Harper B. E., Willis R., Pierangeli S. (2011). Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *International Journal of Clinical Rheumatology* 6(2), 157–171.
16. Miesbach W. (2009). Malignancies and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 36(2–3), 91–97.
17. Semple J. W., Provan D., Garvey M. B., et al. (2010). Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology* 17(6), 590–595.
18. McCraw B. (2008). Diagnosing disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(3), 717–720.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de los eritrocitos

27

Sheila Grossman

ERITROCITOS

- Síntesis de hemoglobina
- Producción de eritrocitos
- Destrucción de eritrocitos
- Metabolismo de eritrocitos y oxidación de hemoglobina
- Pruebas de laboratorio

TIPOS SANGUÍNEOS Y TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN

- Grupos sanguíneos ABO
- Tipos de Rh
- Reacciones a transfusión sanguínea

ANEMIA

- Anemia por pérdida de sangre
- Anemias hemolíticas
 - Anemias hemolíticas heredadas*
 - Anemias hemolíticas adquiridas*
- Anemias por producción insuficiente de eritrocitos
 - Anemia por insuficiencia de hierro*
 - Anemias megaloblásticas*
 - Anemia aplásica*
 - Anemias por enfermedad crónica*

POLICITEMIA

Policitemia absoluta primaria
Policitemia absoluta secundaria

CAMBIOS ERITROCÍTICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

Cambios eritrocíticos en el neonato

Hiperbilirrubinemia en el neonato

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Cambios eritrocíticos con el envejecimiento

Aunque los pulmones aportan los medios para el intercambio de gas entre los ambientes externo e interno, es la hemoglobina en los eritrocitos la que transporta oxígeno a los tejidos. Los eritrocitos funcionan también como portadores de dióxido de carbono y participan en el equilibrio acidobásico. La función de los eritrocitos, en términos de transporte de oxígeno, se analiza en el capítulo 35 y el equilibrio acidobásico, en el capítulo 40. Este capítulo se centra en el eritrocito, los tipos de sanguíneos y el tratamiento de transfusión, la anemia, la policitemia y los cambios eritrocíticos relacionados con la edad.



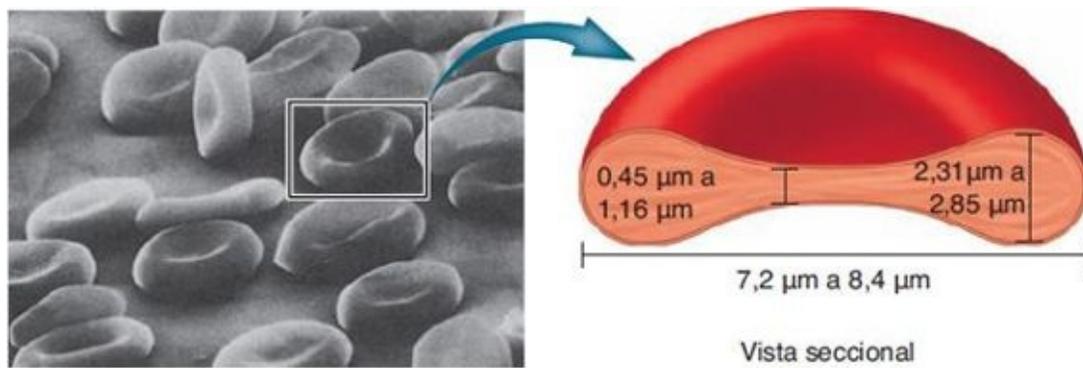
ERITROCITOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

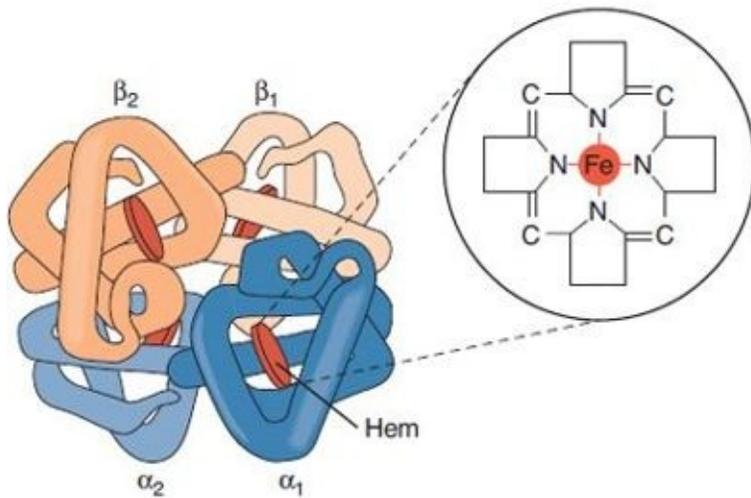
- Analizar la función del hierro en la formación de hemoglobina.
- Describir la formación, transporte y eliminación de bilirrubina.
- Describir recuento de eritrocitos, porcentaje de reticulocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y concentración promedio de hemoglobina corpuscular en cuanto a su relación con el diagnóstico de anemia.

Los eritrocitos, 500 a 1000 veces más numerosos que otras células sanguíneas, son el tipo más común de glóbulo¹. El eritrocito maduro, el glóbulo rojo, es un disco bicóncavo, no nucleado (figura 27-1A). Esta forma única contribuye de 2 maneras a la función de transporte de oxígeno del eritrocito. La forma bicóncava proporciona un área superficial más grande para la difusión de oxígeno de lo que lo haría una célula esférica del mismo volumen y la delgadez de la membrana celular permite que el oxígeno se difunda rápidamente entre las regiones exterior e interior de la célula (figura 27-1).

Otra característica estructural que facilita la función de transporte del eritrocito es la flexibilidad de su membrana. Puede fluir capilares con facilidad y por lo tanto llegar al tejido corporal periférico². Una red compleja de proteínas fibrosas, en especial la llamada espectrina, mantiene la forma bicóncava y la flexibilidad de la membrana eritrocítica (figura 27-2). La espectrina forma una unión con otra proteína, llamada *anquirina*, que reside en la superficie interna de la membrana y está anclada a una proteína integral que abarca la membrana. Esta configuración singular de proteínas confiere elasticidad y estabilidad a la membrana y le permite deformarse fácilmente.



A Eritrocitos



B Hemoglobina

FIGURA 27-1 • Características físicas de los eritrocitos. (A) Los eritrocitos son discos bicóncavos sin núcleo. (B) Molécula de hemoglobina que muestra las 4 subunidades hem que contienen hierro (Fe) y su estructura (tomada de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form-human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La función del eritrocito, facilitada por la molécula de hemoglobina, es

transportar oxígeno a los tejidos. Ya que el oxígeno es escasamente soluble en plasma, cerca del 95% al 98% se transporta ligado a hemoglobina. La molécula de hemoglobina se compone de 2 pares de cadenas polipeptídicas alfa (α) y beta (β) (figura 27-1B). Cada una de las 4 cadenas polipeptídicas consta de una porción de globina (proteína) y una unidad hem¹. Por lo tanto, cada molécula de hemoglobina puede llevar 4 moléculas de oxígeno. La hemoglobina es un pigmento natural. Por su contenido de hierro, se ve rojiza cuando el oxígeno se une y tiene un matiz azulado cuando se desoxigena. La producción de cada tipo de cadena de globina es controlada por genes estructurales individuales con 5 locus de genes diferentes. Las mutaciones, que pueden ocurrir en cualquier parte de estos 5 locus, han originado más de 550 tipos de moléculas de hemoglobina anómalas³.

Los 2 tipos principales de hemoglobina normal son hemoglobina adulta (HbA) y hemoglobina fetal (HbF). La HbA consta de un par de cadenas α y un par de cadenas β . La HbF es la hemoglobina predominante en el feto desde el tercer hasta el noveno mes de gestación. Tiene un par de cadenas gamma (γ) que sustituyen a las cadenas α . Como resultado de la sustitución de cadenas, HbF tiene mayor afinidad por el oxígeno que HbA³. Esta afinidad facilita la transferencia de oxígeno a través de la placenta de la HbA de la sangre materna hasta la HbF de la sangre fetal. Por lo general HbF es reemplazada dentro de los 6 meses que siguen al nacimiento por HbA.

PUNTOS CLAVE

ERITROCITOS

- La función de los eritrocitos, facilitada por la molécula de hemoglobina que contiene hierro, es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos.
- Eritrocito, que tiene un lapso aproximado de vida de 120 días, se descompone en el bazo; los productos de degradación como hierro y aminoácidos se reciclan.

Síntesis de hemoglobina

La tasa a la que la hemoglobina se sintetiza depende de la disponibilidad de

hierro para la síntesis de hem. Una insuficiencia de hierro produce cantidades de hemoglobina relativamente pequeñas en los eritrocitos. La cantidad de hierro en el cuerpo escercana a 2 g en las mujeres y hasta de 6 g en los varones². El hierro corporal se halla en varios compartimientos. La mayor parte del hierro (casi el 180%) forma un complejo con hem en la hemoglobina, con pequeñas cantidades en la mioglobina del músculo, los citocromos y otras enzimas que contienen hierro. El otro 20% se almacena en médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. El hierro en el compartimiento de hemoglobina se recicla. Cuando los eritrocitos envejecen y se destruyen en el bazo, el hierro de su hemoglobina se libera hacia la circulación y vuelve a la médula ósea para incorporarse en nuevos eritrocitos o va al hígado y otros tejidos para su almacenamiento.

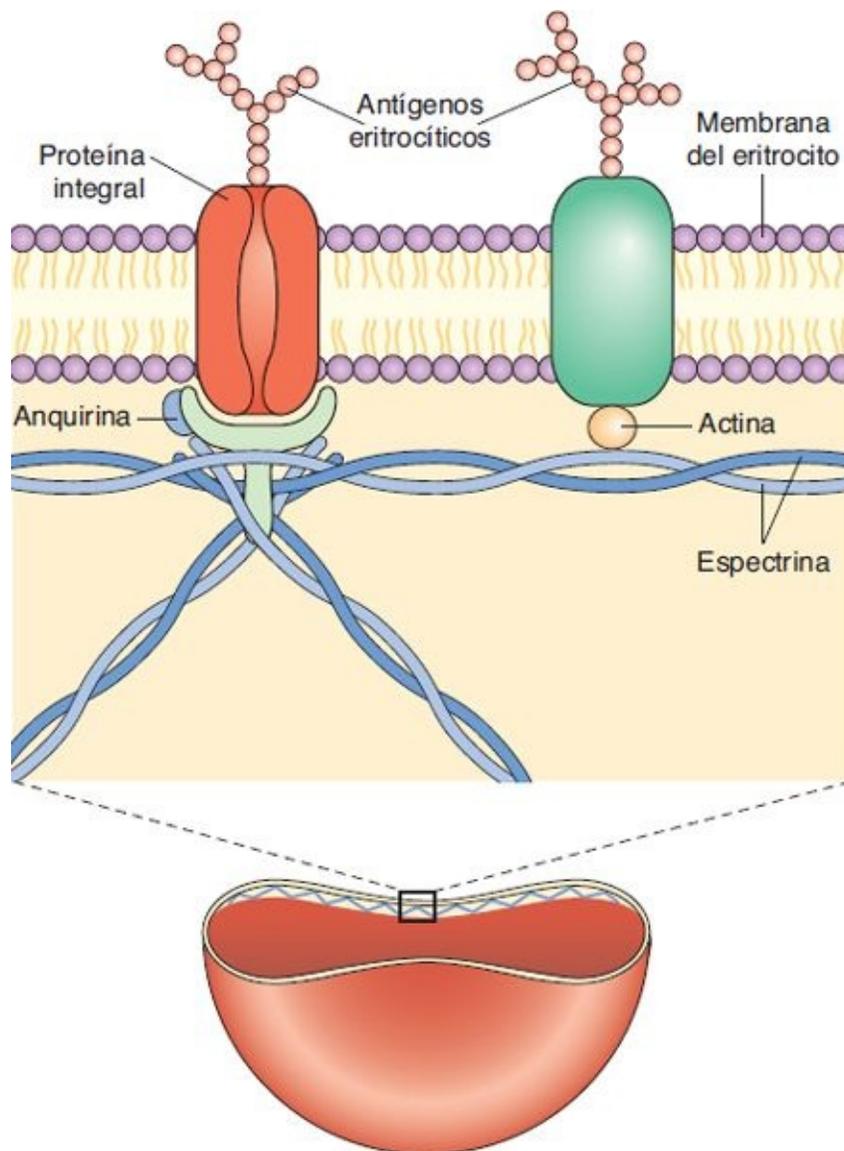


FIGURA 27-2 • Vista lateral transversal de la estructura bicóncava del eritrocito y diagrama que muestra el citoesqueleto y la red flexible de proteínas espectrina que se unen a la proteína anquirina, una proteína transmembrana que reside en la superficie interna de la membrana y se ancla a una proteína integral que abarca la membrana.

El hierro de la dieta también ayuda a mantener las reservas corporales. El hierro, que se obtiene sobre todo de la carne, se absorbe en el intestino delgado, en particular el duodeno (figura 27-3). Cuando las reservas corporales de hierro se agotan o la eritropoyesis se estimula, la absorción se incrementa. En la sobrecarga de hierro, la excreción del mismo se acelera. En condiciones normales, parte del hierro es secuestrado en las células epiteliales intestinales y se pierde por las heces cuando estas células se eliminan. El hierro absorbido entra a la circulación, donde se combina de inmediato con una β -globulina, *apotransferrina*, para formar *transferrina*, que después es transportada en el plasma¹. Desde el plasma, el hierro puede depositarse en tejidos como los del hígado, donde se almacena como *ferritina*, un complejo proteína-hierro, que puede volver a la circulación con facilidad. Las concentraciones de ferritina sérica, que pueden medirse en el laboratorio, proporcionan un índice de las reservas de hierro corporal. Clínicamente, la reducción de las concentraciones de ferritina indica la necesidad de prescribir complementos de hierro como sulfato ferroso. La transferrina también puede aportar hierro al eritrocito en desarrollo en la médula ósea al unirse a los receptores de membrana. Este hierro es captado por el eritrocito en desarrollo, que lo utiliza en la síntesis de hem.

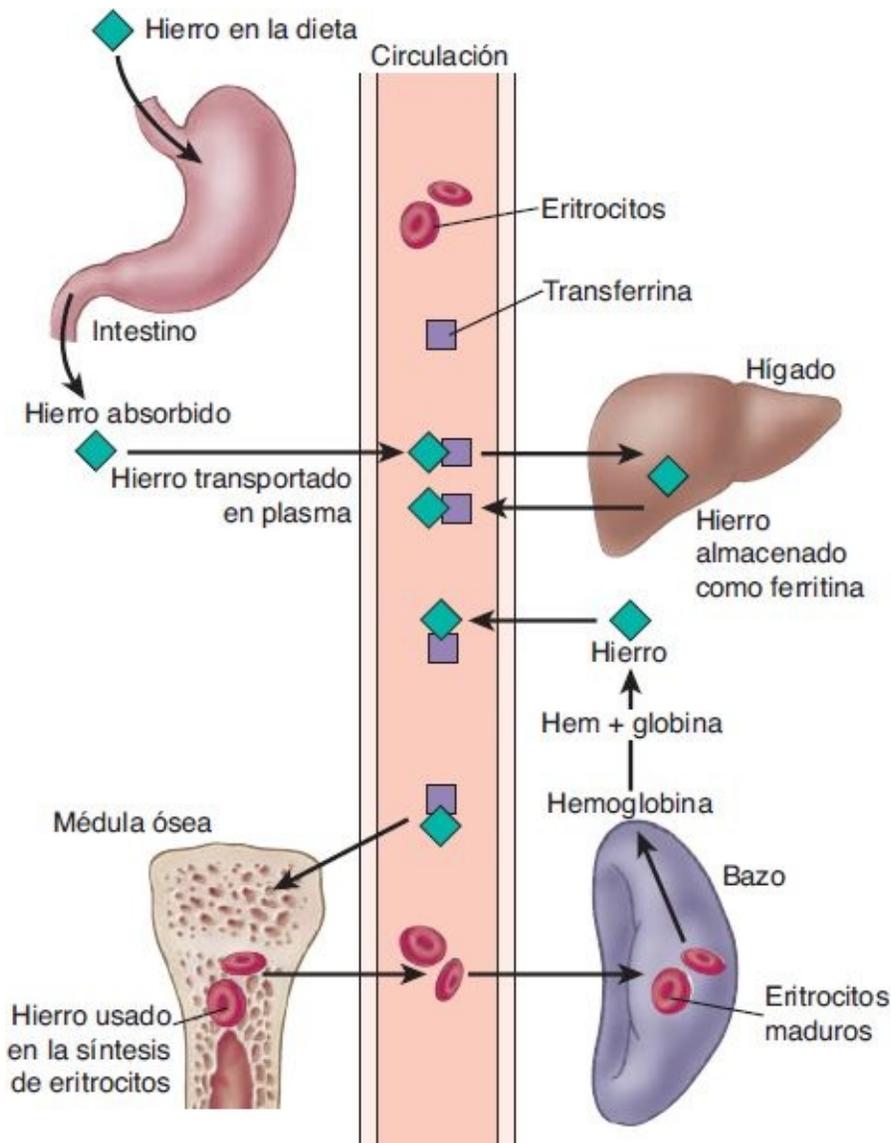


FIGURA 27-3 • Esquema del ciclo del hierro, que incluye su absorción desde el tubo digestivo, transporte en la circulación, almacenamiento en el hígado, reciclado de eritrocitos maduros destruidos en el bazo y empleo en la síntesis de eritrocitos en la médula ósea.

Producción de eritrocitos

Eritropoyesis se refiere a la producción de eritrocitos. Después del nacimiento, los glóbulos rojos se sintetizan en la médula ósea roja. Hasta los 5 años de edad, casi todos los huesos producen glóbulos rojos para satisfacer las necesidades de crecimiento de un niño, tras lo cual la actividad de la médula ósea disminuye de modo gradual. Después de los 20 años de edad, la producción de eritrocitos tiene lugar principalmente en los huesos membranosos de vértebras, esternón, costillas

y pelvis. Con esta reducción de actividad, la médula ósea es sustituida por médula ósea amarilla adiposa.

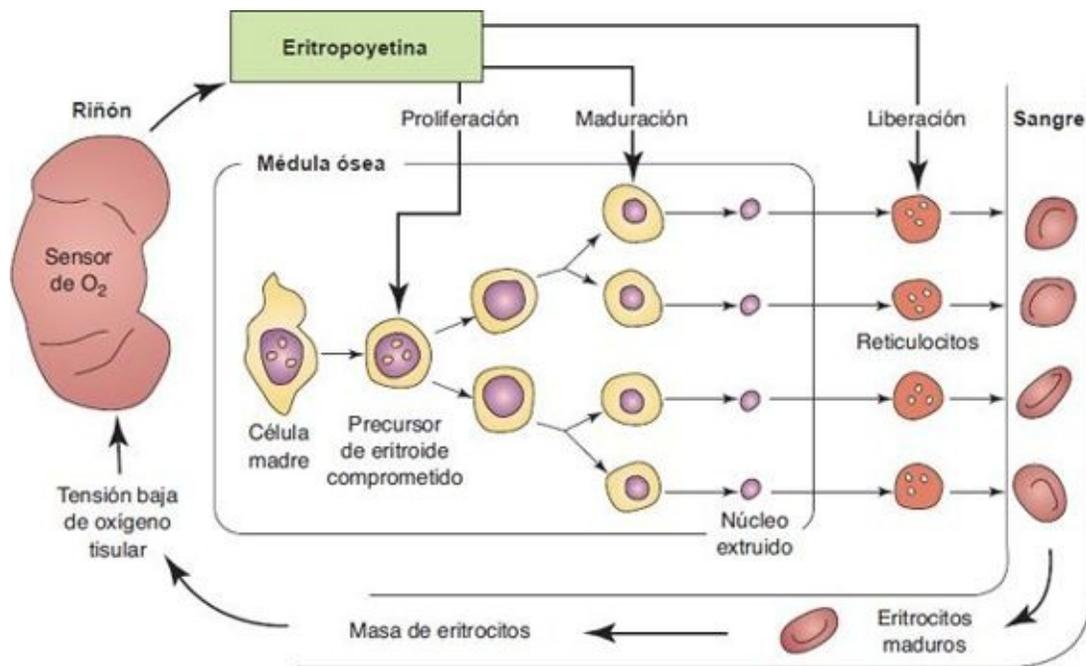


FIGURA 27-4 • El desarrollo de eritrocitos implica proliferación y diferenciación de células de la médula ósea comprometidas en las etapas de eritroblasto y normoblasto a reticulocitos, que se liberan al torrente sanguíneo y por último se convierten en eritrocitos.

Los eritrocitos se derivan de células precursoras llamadas *eritroblastos*, que se forman de modo continuo de las células madre pluripotenciales en la médula ósea (figura 27-4). Los precursores de eritrocitos pasan por una serie de divisiones, cada una de las cuales produce una célula más pequeña conforme el desarrollo hacia eritrocitos maduros continúa. La síntesis de hemoglobina comienza en la etapa temprana de eritroblasto y sigue hasta que la célula se convierte en un eritrocito maduro. Durante su transformación de normoblasto en reticulocito, el eritrocito acumula hemoglobina conforme el núcleo se condensa y por último se pierde. El período de célula madre a surgimiento del reticulocito en la circulación suele tomar alrededor de una semana. La maduración de reticulocito en eritrocito lleva casi 24 h a 48 h. Durante este proceso, el glóbulo rojo pierde sus mitocondrias y ribosomas, junto con su capacidad para producir hemoglobina y participar en el metabolismo oxidativo. La mayor parte de eritrocitos en maduración entra a la sangre como reticulocitos. Alrededor del 1% del complemento total del cuerpo de eritrocitos se genera en la médula ósea cada día y por lo tanto el recuento de reticulocitos es un índice de la actividad eritropoyética de dicha médula².

La mayor parte de la eritropoyesis está gobernada por las necesidades tisulares de oxígeno. Cualquier padecimiento que cause una disminución de la cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre produce un incremento de la producción de glóbulos rojos. El contenido de oxígeno de la sangre no actúa directamente en la médula ósea para estimular la producción de eritrocitos. En cambio, las células peritubulares de los riñones detectan el contenido reducido de oxígeno y entonces producen una hormona llamada *eritropoyetina*. En condiciones normales, cerca del 90% de toda la eritropoyetina es producida por los riñones y el restante 10% se forma en el hígado. Aunque la eritropoyetina es el regulador clave de la eritropoyesis, diversos factores de crecimiento, como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), de granulocitos-macrófagos (FEC-(GM)) y el factor 1 de crecimiento similar a insulina (FCI-1), participan en las primeras etapas de la eritropoyesis². La eritropoyetina actúa sobre todo en las etapas posteriores de la eritropoyesis para inducir a las unidades formadoras de colonias de eritrocitos a proliferar y madurar por la etapa de normoblasto hacia reticulocitos y eritrocitos maduros. En ausencia de eritropoyetina, como en la insuficiencia renal, la hipoxia tiene poco o ningún efecto en la producción de eritrocitos. La eritropoyetina humana puede producirse mediante tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (ADN). Se emplea para el manejo de la anemia en casos de insuficiencia renal crónica, para anemias inducidas por quimioterapia en personas con tumores malignos y en el tratamiento de la anemia en individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)².

Como los eritrocitos se liberan hacia la sangre como reticulocitos, el porcentaje de las células es mayor cuando hay un marcado incremento de la producción de eritrocitos. En algunas formas graves de anemia, los reticulocitos (casi siempre alrededor del 1%) podrían constituir un 30% del recuento total de eritrocitos. En algunas situaciones, la producción de glóbulos rojos es tan acelerada que numerosos eritroblastos aparecen en la sangre².

Destrucción de eritrocitos

Los eritrocitos maduros tienen un lapso de vida que se aproxima a 4 meses, o 120 días. Conforme el eritrocito envejece, tienen lugar diversos cambios: la actividad metabólica en el glóbulo disminuye, la actividad enzimática declina y el trifosfato de adenosina (ATP) decrece. La cantidad de lípidos en la membrana se reduce y la membrana celular se vuelve más frágil, lo que hace que el glóbulo rojo se autodestruya cuando pasa por lugares estrechos en la circulación y

espacios trabeculares pequeños en el bazo². La tasa de destrucción de eritrocitos (1% por día) normalmente es igual a su tasa de producción, pero en padecimientos como la anemia hemolítica su período de vida puede ser más corto.

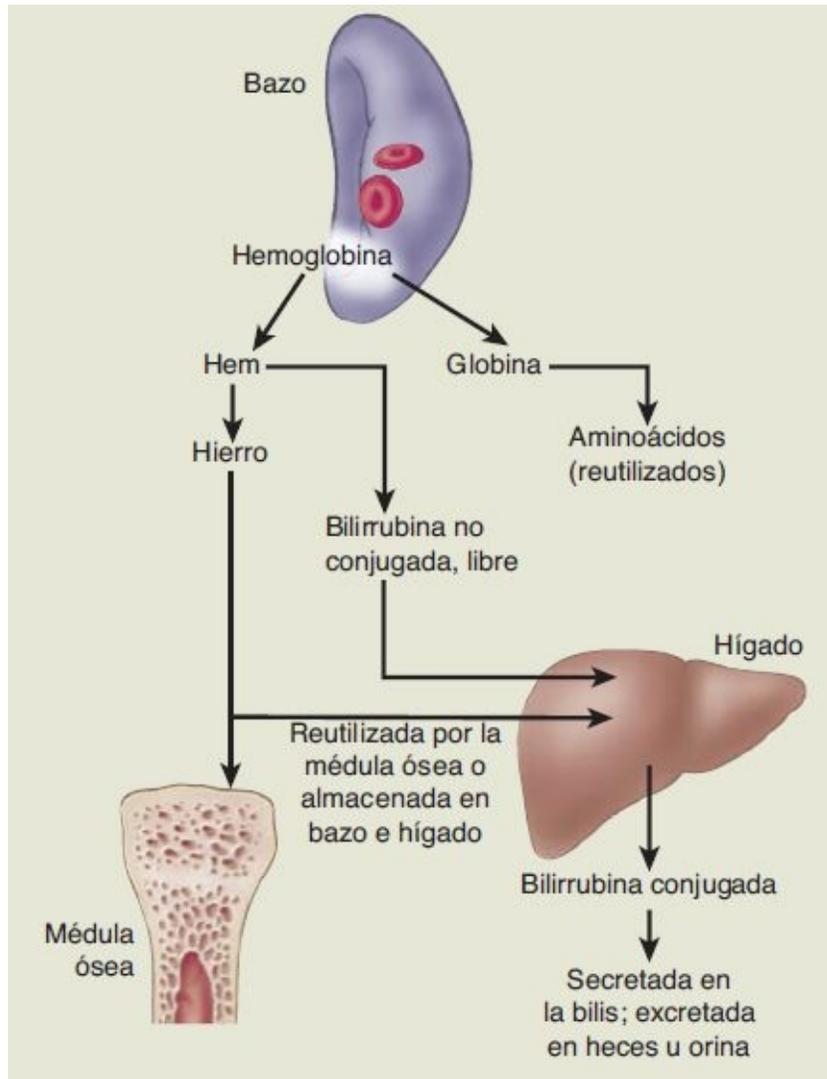


FIGURA 27-5 • Destrucción de eritrocitos y destino de la hemoglobina.

Un grupo de células fagocíticas grandes que se encuentran en el bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos facilita la destrucción de eritrocitos. Estas células fagocíticas reconocen glóbulos rojos viejos y defectuosos, y luego los ingieren y destruyen en una serie de reacciones enzimáticas. Durante estas reacciones, los aminoácidos de las cadenas de globulina y el hierro de las unidades hem se salvan y reutilizan (figura 27-5). La mayor parte de la unidad hem se convierte en bilirrubina, el pigmento de la

bilis, que es insoluble en plasma y se une a proteínas plasmáticas de transporte. La bilirrubina es eliminada de la sangre por el hígado y se conjuga con glucurónido para hacerse hidrosoluble de modo que pueda excretarse en la bilis. La eliminación excesiva de bilirrubina en la bilis debido a un aumento de la destrucción de eritrocitos puede conducir al desarrollo de cálculos de bilirrubina. La forma insoluble en plasma de la bilirrubina se denomina *bilirrubina no conjugada* y la forma hidrosoluble *bilirrubina conjugada*. Las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada y no conjugada pueden medirse en el laboratorio y se reportan como directa e indirecta, respectivamente. Si la destrucción de glóbulos rojos y la consiguiente producción de bilirrubina son excesivas, se acumula bilirrubina no conjugada en la sangre. Esto da como resultado una decoloración amarilla en la piel, llamada *ictericia*².

Cuando la destrucción de eritrocitos tiene lugar en la circulación, como en la anemia hemolítica, la hemoglobina permanece en el plasma. El plasma contiene una proteína de enlace a hemoglobina llamada *haptoglobina*⁴. Otras proteínas plasmáticas, como la albúmina, también pueden unirse a hemoglobina. Con la destrucción intravascular extensa de eritrocitos, las concentraciones de hemoglobina podrían exceder la capacidad de enlace de la hemoglobina con haptoglobina y otras proteínas plasmáticas. Cuando esto sucede, la hemoglobina libre aparece en la sangre (es decir, hemoglobinemia) y se excreta en la orina (es decir, hemoglobinuria)⁴. Ya que puede ocurrir destrucción excesiva de eritrocitos en las reacciones a transfusión hemolíticas, las muestras de orina se prueban para hemoglobina libre después de una reacción a transfusión.

Metabolismo de eritrocitos y oxidación de hemoglobina

El eritrocito, que carece de mitocondria, depende de la glucosa y la vía glucolítica para satisfacer sus necesidades metabólicas. El metabolismo anaeróbico de la glucosa mediado por enzimas genera el ATP necesario para la función normal de la membrana y el transporte de iones. El agotamiento de glucosa y la insuficiencia funcional de una de las enzimas glucolíticas conducen a la muerte súbita del eritrocito. Una ramificación de la vía glucolítica es la producción de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que se une a la molécula de hemoglobina y reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Esto facilita la liberación de oxígeno a nivel tisular. Condiciones de hipoxia crónica como enfermedad pulmonar crónica, anemia y vivir en lugares de gran altitud se acompañan de un incremento de la concentración de 2,3-DPG¹.

Ciertas sustancias químicas (p. ej., nitratos y sulfatos) y fármacos que oxidan la hemoglobina a una forma inactiva interrumpen su oxidación (la combinación de hemoglobina con oxígeno). El ion nitrito reacciona con hemoglobina para producir metahemoglobina, que tiene una baja afinidad por el oxígeno. Las dosis grandes de nitritos pueden producir concentraciones altas de metahemoglobina, lo que causa seudocianosis e hipoxia tisular. Por ejemplo, el nitrato de sodio, utilizado para curar carnes, puede producir metahemoglobina cuando se ingiere en grandes cantidades. Con la lactancia materna, la flora intestinal puede convertir cantidades significativas de nitrato inorgánico (p. ej., de agua de pozo) en nitrito.

Una insuficiencia hereditaria de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato predispone a la desnaturalización oxidativa de hemoglobina, con lesión y lisis resultantes de los eritrocitos. La insuficiencia de G6PD es una anemia que se ve con mucha frecuencia en varones de etnia negra. La hemólisis suele ser consecuencia de estrés oxidativo generado por una infección o exposición a ciertos fármacos o alimentos.

Pruebas de laboratorio

Los eritrocitos pueden estudiarse en una muestra de sangre (tabla 27-1). En el laboratorio, los contadores automatizados de elementos formes proporcionan con rapidez mediciones exactas del contenido de glóbulos rojos e índices celulares. El *recuento de eritrocitos* mide la cantidad total de eritrocitos en un microlitro (μl) de sangre. El *porcentaje de reticulocitos* (que en condiciones normales se aproxima al 1%) provee un índice de la tasa de producción de glóbulos rojos. La *hemoglobina* (gramos por decilitro [dl] o 100 mililitros [ml] de sangre) mide el contenido de hemoglobina de la sangre. Los componentes sanguíneos principales son la masa eritrocítica y el volumen plasmático. El *hematocrito* mide la masa de glóbulos rojos en un volumen plasmático de 10 ml. Para determinar el hematocrito, se coloca una muestra de sangre en un tubo de vidrio, el cual se centrifuga para separar las células y el plasma. El hematocrito puede ser decepcionante porque varía con la cantidad de líquido extracelular: se incrementa con la deshidratación y disminuye con la expansión excesiva del volumen de líquido extracelular (figura 27-6).

TABLA 27-1 VALORES DE LABORATORIO ESTÁNDAR PARA ERITROCITOS

PRUEBA	VALORES NORMALES	SIGNIFICANCIA
Recuento de eritrocitos (GR)		
Varones	$4,2-5,4 \times 10^6/\mu\text{l}$	Número de eritrocitos en la sangre
Mujeres	$3,6-5,0 \times 10^6/\mu\text{l}$	
Reticulocitos	1% a 1,5% del recuento total de GR	Tasa de producción de eritrocitos
Hemoglobina		
Varones	14 g/dl a 16,5 g/dl	Contenido de hemoglobina de la sangre
Mujeres	12 g/dl a 15 g/dl	
Hematocrito		
Varones	40% a 50%	Volumen de células en 100 ml de sangre
Mujeres	37% a 47%	
Volumen corpuscular medio	85 fl a 100 fl	Tamaño del eritrocito
Concentración de hemoglobina corpuscular media	31 g/dl a 35 g/dl	Concentración de hemoglobina en el eritrocito
Hemoglobina celular media	27 pg/célula a 34 pg/célula	Masa de eritrocitos

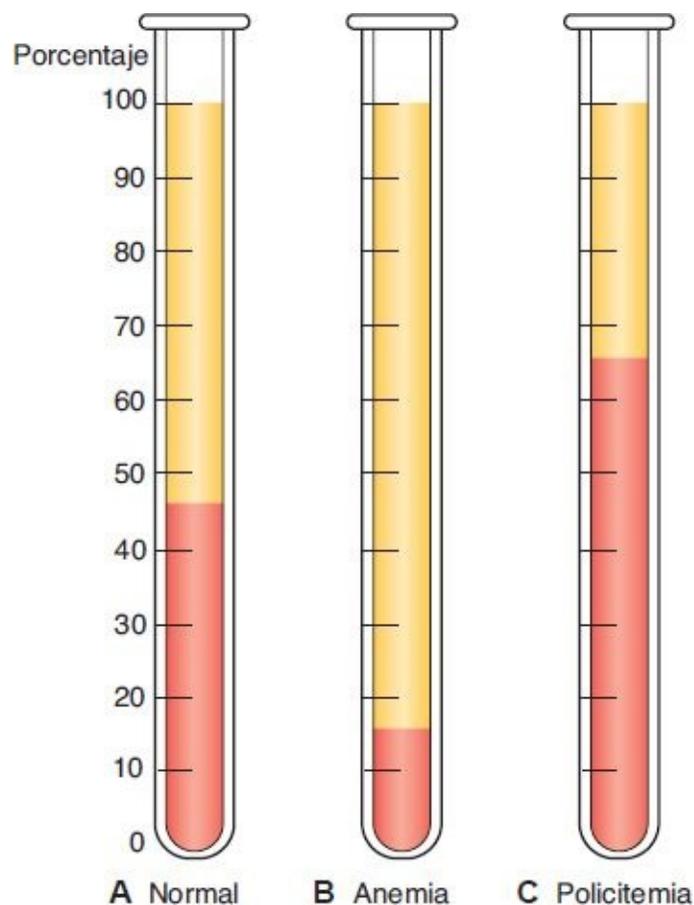
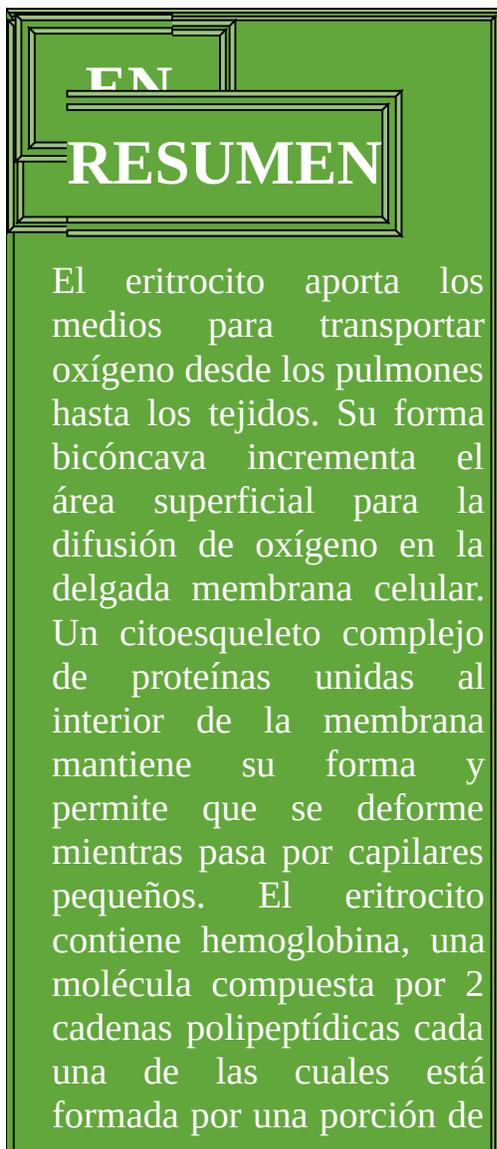


FIGURA 27-6 • Hematocrito. El hematocrito mide el porcentaje de células en 100 ml de plasma: (A) normal, (B) disminuido en anemia y (C) incrementado en policitemia.

Los índices eritrocíticos se usan para diferenciar tipos de anemias por tamaño o color de los glóbulos rojos. El *volumen corpuscular promedio (VCP)* refleja el volumen o tamaño de los eritrocitos. El VCP disminuye en la anemia microcítica (glóbulo pequeño) y aumenta en la anemia macrocítica (glóbulo grande). Algunas anemias son normocíticas (es decir, los glóbulos son de tamaño

o VCP normal). La *concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)* es la concentración de hemoglobina en cada glóbulo. La hemoglobina explica el color de los eritrocitos. Las anemias se describen como *normocrómicas* (color o CHCM normal) o *hipocrómicas* (disminución de color o CHCM). *Hemoglobina celular media (HCM)* se refiere a la masa del eritrocito y es menos útil para clasificar las anemias¹.

Un frotis sanguíneo por tinción brinda información de tamaño, color y forma de los eritrocitos y la presencia de glóbulos anómalas inmaduros. Si los resultados del frotis sanguíneo son anómalas, podría indicarse un examen de médula ósea. Por lo común, la médula ósea se aspira con una aguja desde la cresta ilíaca posterior o el esternón. El aspirado se tiñe y observa para determinar la cantidad y madurez de los glóbulos y tipos anómalos.



**EN
RESUMEN**

El eritrocito aporta los medios para transportar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. Su forma bicóncava incrementa el área superficial para la difusión de oxígeno en la delgada membrana celular. Un citoesqueleto complejo de proteínas unidas al interior de la membrana mantiene su forma y permite que se deforme mientras pasa por capilares pequeños. El eritrocito contiene hemoglobina, una molécula compuesta por 2 cadenas polipeptídicas cada una de las cuales está formada por una porción de

globina (proteína) y una unidad hem, que rodea un átomo de hierro que se combina de manera reversible con el oxígeno. Los glóbulos rojos se desarrollan de células madre en la médula ósea y se liberan como reticulocitos hacia la sangre, donde se convierten en eritrocitos maduros. La producción de glóbulos rojos está regulada por la hormona eritropoyetina, que se produce en el riñón en respuesta a una disminución de los niveles de oxígeno.

El lapso de vida de un eritrocito se aproxima a 120 días. La destrucción de glóbulos rojos normalmente se efectúa en bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos. En el proceso de destrucción, la porción hem de la molécula de hemoglobina se convierte en bilirrubina. La bilirrubina, que es insoluble en plasma, se une a las proteínas plasmáticas para transportarse en la sangre. Se elimina del cuerpo por el hígado y se conjuga a una forma hidrosoluble para ser excretada en la bilis¹.

El eritrocito, que carece de mitocondria,

depende de la glucosa y la vía glucolítica para sus satisfacer necesidades metabólicas. El producto final de la vía glucolítica, 2,3-DPG, incrementa la liberación de oxígeno hacia los tejidos durante las condiciones de hipoxia al reducir la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno¹.

En el laboratorio, los contadores automáticos proporcionan rápidamente mediciones exactas del recuento de eritrocitos e índices globulares. Un frotis de sangre por tinción brinda información acerca de tamaño, color y forma de los glóbulos rojos y la presencia de glóbulos inmaduros o anómalos. Si los resultados del frotis sanguíneo son anómalos, podría indicarse un examen de médula ósea.



TIPOS SANGUÍNEOS Y TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar antígenos eritrocíticos de anticuerpos en personas con sangre tipos A, B, AB u O.
- Explicar la determinación del factor Rh.
- Listar los signos y síntomas de una reacción a transfusión sanguínea.

Anemias de varias causas se tratan con transfusiones de sangre completa o eritrocitos sólo cuando el aporte de oxígeno a los tejidos se compromete, según se demuestra mediante medidas de transporte y utilización de oxígeno, hemoglobina y hematocrito. Las recomendaciones actuales sugieren transfusión para personas con niveles de hemoglobina menores que 7 g/dl, con base en edad, enfermedad, factores de riesgo y procedimientos quirúrgicos^{1, 5}. La pérdida masiva aguda suele restitirse con transfusión de sangre total. No obstante, la mayoría de las anemias se trata con transfusiones de concentrados de glóbulos rojos, que suministran sólo el componente que es insuficiente.

Varios componentes sanguíneos que se usan para transfusión se preparan y almacenan en condiciones específicas y tienen empleos únicos, según se describe en la tabla 27-2. Estos componentes de eritrocitos se derivan principalmente de donadores de sangre voluntarios. Sin embargo, antes de realizar una transfusión de glóbulos rojos o sangre completa de un donador voluntario, se requiere una serie de procedimientos para asegurar una transfusión exitosa. Las muestras del donador y el receptor se tipifican para determinar los grupos ABO y Rh y detectar anticuerpos eritrocíticos inesperados. La prueba de compatibilidad cruzada se efectúa incubando las células del donador con el suero del receptor y observando la aglutinación. Si no se presenta, los tipos de sangre del donador y el receptor son incompatibles.

Desde principios de la década de 1980 se ha hablado en favor de la donación y transfusión autólogas. Transfusión autóloga se refiere al procedimiento de recibir la sangre de uno mismo—por lo general, para reponer una pérdida quirúrgica—con el fin de eliminar el riesgo de enfermedad transmitida por la sangre o reacción a transfusión⁶. La sangre autóloga puede obtenerse por varios medios: predepósito, hemodilución y salvamento intraoperatorio. Una persona que está en espera de una intervención quirúrgica ortopédica, vascular o a corazón abierto electiva podría predeponer sangre (es decir, someterse a una recolección de sangre hasta 6 semanas antes y almacenarla) para transfusión posterior durante la operación. La hemodilución incluye flebotomía preoperatoria y transfusión de la sangre de la persona misma al terminar el procedimiento quirúrgico. El salvamento intraoperatorio de sangre es la recolección de sangre derramada del sitio operatorio para reinfundirla en la persona. Los dispositivos semiautomatizados se emplean para recolectar, anticoagular, lavar y resuspender los eritrocitos con objeto de reinfundirlos durante muchos procedimientos, incluidas operaciones vascular, cardíaca y ortopédica. Debido a que se realizan cada vez más operaciones por medios

robóticos, será menos necesario utilizar transfusiones autólogas.

Grupos sanguíneos ABO

La compatibilidad ABO es esencial para el tratamiento de transfusión efectiva y requiere conocimiento de los antígenos y anticuerpos ABO. Hay 4 grupos sanguíneos ABO principales determinados por la presencia o ausencia de 2 antígenos eritrocíticos (A y B). Las personas que no tienen ninguno de los antígenos A y B se clasifican como poseedores de sangre tipo O. Aquéllas con antígenos A se clasifican como de sangre tipo A; las que tienen antígenos B, como de sangre tipo B; y las que tienen los antígenos A y B, como sangre tipo AB (tabla 27-3). Los grupos sanguíneos ABO están determinados genéticamente. Al parecer el gen tipo O no tiene una función en la producción de un antígeno eritrocítico. Cada uno de los otros genes se expresa por la presencia de un antígeno fuerte en la superficie del eritrocito. Seis genotipos, o combinaciones de genes, producen 4 fenotipos, o expresiones de tipo sanguíneo. Los tipos O y A son los más comunes en Estados Unidos.

Los anticuerpos ABO se desarrollan previsiblemente en el suero de personas cuyos eritrocitos carecen del antígeno correspondiente. Las personas con antígenos tipo A en sus glóbulos rojos presentan anticuerpos tipo B; las personas con antígenos tipo B presentan anticuerpos tipo A en su suero; las personas con sangre tipo O presentan anticuerpos tipos A y B; y las personas con sangre tipo AB no presentan anticuerpos A ni B. Los anticuerpos ABO no suelen estar presentes al nacimiento, pero comienzan a desarrollarse a los 3 a 6 meses de edad y alcanzan concentraciones máximas entre los 5 y 10 años de edad².

Tipos de Rh

El antígeno D del sistema Rh también es importante en la compatibilidad de la transfusión y se prueba de modo sistemático. El tipo de Rh está codificado por 3 pares de genes: *C, c*; *D, d*; y *D, e*. Cada alelo, con excepción de *d*, codifica un antígeno específico. El antígeno D es el más inmunógeno. Los individuos que expresan el antígeno D se designan como Rh-positivo y los que no lo expresan son Rh-negativo. A diferencia de los anticuerpos séricos para los tipos sanguíneos ABO, que se desarrollan de forma espontánea después del nacimiento, los anticuerpos Rh lo hacen después de la exposición a uno o más de los antígenos Rh, por lo general a través del embarazo o transfusiones, y persiste durante muchos años². Más del 80% de las personas con Rhnegativo desarrolla

el anticuerpo para el antígeno D si se expone a sangre Rh-positivo⁵. Puesto que lleva varias semanas producir anticuerpos, una reacción puede retrasarse y casi siempre es leve. Si se administran transfusiones posteriores de sangre Rh-positivo a una persona que se ha sensibilizado, ésta podría tener una reacción grave inmediata.

TABLA 27-2 SANGRE Y COMPONENTES SANGUÍNEOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE TRANSFUSIÓN*		
	COMPOSICIÓN	INDICACIONES Y CONSIDERACIONES
Sangre completa	Células y plasma, hematocrito cercano al 40%	Restitución de volumen y capacidad portadora de oxígeno; suele utilizarse sólo en hemorragia significativa (>25% del volumen sanguíneo perdido)
Paquete de eritrocitos	Eritrocitos con poco plasma (hematocrito cercano al 75%); algunas plaquetas y eritrocitos permanecen	↑ masa de eritrocitos Anemia sintomática: las plaquetas en la unidad no son funcionales; los eritrocitos en la unidad pueden causar reacción y no son funcionales
Plaquetas: aleatorio	Plaquetas ($5,5 \times 10^9$ plaquetas/unidad) Plasma; algunos eritrocitos, leucocitos	Hemorragia por disminución grave de plaquetas Prevenir hemorragia cuando las plaquetas <5000 - $10000/\text{mm}^3$ La supervivencia ↓ en presencia de fiebre, escalofríos, infección Tratamiento repetido → ↓ la supervivencia por aloinmunización
Plaquetas: un solo donador	Plaquetas (3×10^{11} plaquetas/unidad) 1 unidad equivale a 6-8 unidades de plaquetas aleatorias	Utilizadas para tratamiento repetido: ↓ el riesgo de aloinmunización al limitar la exposición a múltiples donadores
Plasma	Plasma; todos los factores de coagulación Complemento	Hemorragia en pacientes con insuficiencia de factor de coagulación; plasmaféresis
Granulocitos	Neutrófilos ($>1 \times 10^{10}$ /unidad); linfocitos; algunos eritrocitos y plaquetas	Neutropenia grave en pacientes seleccionados; controversial
Linfocitos (leucocitos)	Linfocitos (varía el número)	Estimular el efecto de enfermedad de injerto contra huésped
Crioprecipitado	Fibrinógeno 150 mg/bolsa, FAH (viii:C) 80-110 unidades/bolsa, factor de von Willebrand; fibronectina	Enfermedad de von Willebrand Hipofibrinogenemia Hemofilia A
Factor antihemofílico (FAH)	Factor viii	Hemofilia A
Concentrado de factor ix	Factor ix	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)
Complejo de factor ix	Factores ii, vii, ix, x	Insuficiencia hereditaria de factores vii, ix, x; hemofilia A con inhibidores del factor vii
Albúmina	Albúmina 5%, 25%	Hipoproteinemias; quemaduras; expansión de volumen en 5% para ↑ volumen sanguíneo; 25% → ↓ de hematocrito
Gammaglobulina intravenosa	Anticuerpos IgG	Hipogammaglobulinemia (en LLC, infecciones recurrentes); ITP; estados de inmunodeficiencia primarios
Concentrado de antitrombina iii (AT iii)	AT iii (cantidades traza de otras proteínas plasmáticas)	Insuficiencia de AT ITP con o en riesgo de trombosis

*Se describe la composición de cada tipo de componente sanguíneo, así como las indicaciones comunes para emplear un determinado componente sanguíneo. Eritrocitos, plaquetas y plasma fresco congelado son los productos sanguíneos que se utilizan con más frecuencia. Al transfundir estos productos sanguíneos, es importante entender que el producto individual siempre está «contaminado» con pequeñas cantidades de otros productos sanguíneos (p. ej., leucocitos mezclados en una unidad de plaquetas). Esta contaminación puede causar algunas dificultades, en particular isosensibilización, en ciertos pacientes.
FAH, factor antihemofílico; LLC, leucemia linfocítica crónica; PTI; púrpura trombocitopénica idiopática. De Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, tabla de la p. 964.

TABLA 27-3 SISTEMA ABO PARA TIPO SANGUÍNEO

GENOTIPO	ANTÍGENOS DE ERITROCITOS	TIPO SANGUÍNEO	ANTICUERPOS SÉRICOS
OO	Ninguno	O	AB
AO	A	A	B
AA	A	A	B
BO	B	B	A
BB	B	B	A
AB	AB	AB	Ninguno

Reacciones a transfusión sanguínea

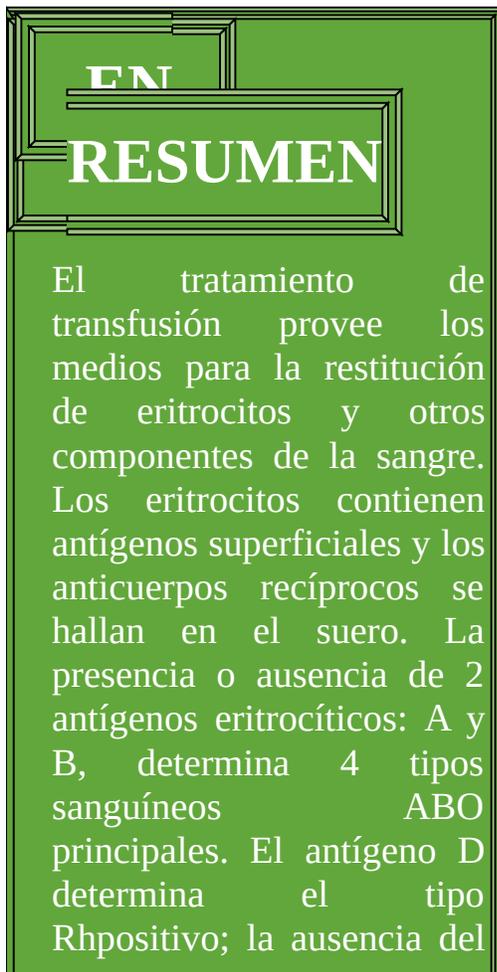
La gravedad de las reacciones a transfusiones sanguíneas enfatiza la necesidad de tomar precauciones extremas cuando se administra sangre. Debido a que la mayoría de reacciones a transfusión son resultados de errores administrativos o fallo en la identificación, debe tenerse cuidado para identificar de modo correcto el receptor y la fuente de transmisión. Los signos vitales del receptor deben vigilarse antes y durante la transfusión, y es imperativa la observación cuidadosa de los signos de reacción a transfusión. La reacción a transfusión más mortal es la destrucción de los eritrocitos del donador por reacción con el anticuerpo del suero del receptor⁵. La incompatibilidad ABO suele causar una reacción hemolítica inmediata. Los signos y síntomas de tal reacción incluyen sensación de calor a lo largo de la vena donde se realiza la infusión de sangre, rubor facial, urticaria, cefalea, dolor en el área lumbar, escalofríos, fiebre, dolor torácico opresivo, dolor abdominal por calambre, náuseas, vómito, taquicardia, hipotensión y disnea⁵. Si alguno de estos factores adversos se presenta, la transfusión debe detenerse de inmediato. El acceso a la vena se mantiene porque podría ser necesario infundir por vía intravenosa soluciones para asegurar la diuresis, administrar medicamentos y tomar muestras de sangre. La sangre debe guardarse para realizar estudios y determinar la causa de la reacción.

La hemoglobina que se libera de los glóbulos hemolizados del donador se filtra en los glomérulos de los riñones. Dos posibles complicaciones de una reacción a transfusión sanguínea son oliguria y paro renal como resultado de efectos adversos de la hemoglobina filtrada en el flujo tubular renal. La orina debe examinarse para detectar la presencia de hemoglobina, urobilinógeno y

eritrocitos. Las reacciones hemolíticas retardadas pueden tener lugar más de 10 días después de la transfusión y son causadas por anticuerpos no detectados en el suero del receptor. La reacción se acompaña de disminución de hematocrito e ictericia, pero casi todos los receptores son asintomáticos.

Una reacción febril es la reacción a transfusión más frecuente. Los anticuerpos del receptor dirigidos contra los leucocitos o plaquetas del donador producen escalofríos y fiebre. Las transfusiones de plaquetas que se administran para una hemorragia masiva pueden tener poca o ninguna efectividad si las plaquetas son contaminadas por leucocitos¹⁷. Se utilizan antipiréticos para tratar esta reacción. Las reacciones febriles futuras podrían evitarse mediante el empleo de sangre con baja concentración de leucocitos.

Las reacciones alérgicas son causadas por los anticuerpos de una persona contra proteínas del donador, en particular IgG. Se acompañan de urticaria y comezón, y es posible aliviarlas con antihistamínicos. Los individuos susceptibles pueden recibir transfusiones de eritrocitos lavados para prevenir reacciones.



**EN
RESUMEN**

El tratamiento de transfusión provee los medios para la restitución de eritrocitos y otros componentes de la sangre. Los eritrocitos contienen antígenos superficiales y los anticuerpos recíprocos se hallan en el suero. La presencia o ausencia de 2 antígenos eritrocíticos: A y B, determina 4 tipos sanguíneos ABO principales. El antígeno D determina el tipo Rhpositivo; la ausencia del

antígeno D, el tipo Rh-negativo. Los tipos ABO y Rh deben determinarse en la sangre del receptor y el donador antes de la transfusión para asegurar la compatibilidad.



ANEMIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las manifestaciones de la anemia y sus mecanismos.
- Describir la relación entre insuficiencia de vitamina B₁₂ y anemia megaloblástica.
- Comparar las características de los eritrocitos en la pérdida aguda de sangre, la esferocitosis hereditaria, la enfermedad de células falciformes, la anemia por insuficiencia de hierro y la anemia aplásica.

La anemia se define como un número de eritrocitos circulantes o nivel de hemoglobina irregularmente bajos, o ambos, cuyo resultado es disminución de la capacidad transportadora de oxígeno. La anemia suele deberse a pérdida excesiva (hemorragia) o destrucción (hemólisis) o producción insuficiente de eritrocitos por falta de elementos nutricionales o insuficiencia de médula ósea.

La anemia no es una enfermedad, sino una indicación de cierto proceso patológico o alteración en la función corporal. Los efectos de la anemia pueden agruparse en 3 categorías:

1. Manifestaciones de insuficiencia en el transporte de oxígeno y los mecanismos compensatorios resultantes.
2. Reducción de los índices de eritrocitos y las concentraciones de hemoglobina.
3. Signos y síntomas relacionados con el proceso patológico causante de la anemia.

Las manifestaciones de anemia dependen de su gravedad, la rapidez de su

desarrollo y la edad y el estado de salud de la persona.

En la anemia, la capacidad portadora de oxígeno de la hemoglobina se reduce, lo que ocasiona hipoxia tisular. La hipoxia tisular puede dar lugar a fatiga, debilidad, disnea y algunas veces angina. La hipoxia del tejido cerebral produce cefalea, debilidad y visión borrosa. La redistribución de la sangre desde los tejidos cutáneos o la falta de hemoglobina causan palidez de piel, membranas mucosas, conjuntiva y lechos ungueales. Taquicardia y palpitaciones son posibles cuando el cuerpo intenta compensar con un incremento del gasto cardíaco. Un soplo cardíaco sistólico de tipo flujo puede ser consecuencia de cambios en la viscosidad sanguínea. Las personas con anemia grave, en particular aquellas con cardiopatía preexistente, pueden presentar hipertrofia ventricular e insuficiencia cardíaca de gasto alto. La eritropoyesis se acelera y es reconocible por dolor óseo difuso e hipersensibilidad esternal. Además de las manifestaciones anémicas comunes, las anemias hemolíticas se acompañan de ictericia secundaria a incremento de las concentraciones de bilirrubina. En la anemia aplásica, petequias y púrpura (es decir, manchas hemorrágicas diminutas y áreas púrpura en la piel causadas por hemorragia de vasos pequeños) son el resultado de la reducción de la función plaquetaria⁸.

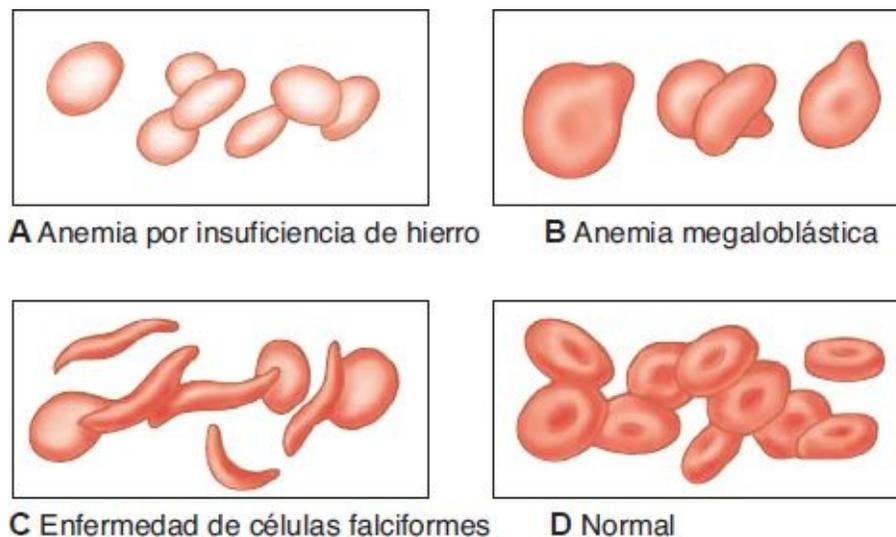


FIGURA 27-7 • Características de los eritrocitos que se observan en diferentes tipos de anemia: (A) eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, característicos de la anemia por insuficiencia de hierro; (B) eritrocitos macrocíticos y deformes, característicos de la anemia megaloblástica; (C) eritrocitos de forma anómala vistos en la enfermedad de células falciformes; y (D) eritrocitos normocíticos y normocrómicos, para comparación.

Las pruebas de laboratorio son útiles para determinar la gravedad y causa de la anemia. El recuento de eritrocitos y las concentraciones de hemoglobina

aportan información de la gravedad de la anemia, mientras que las características eritrocíticas como tamaño (normocítico, microcítico, macrocítico), color (normocrómico, hipocrómico) y forma a menudo proporcionan información de su causa (figura 27-7)¹.

PUNTOS CLAVE

ANEMIA

- La anemia, que es una insuficiencia de eritrocitos o hemoglobina, es resultado de pérdida excesiva (anemia por pérdida de sangre), destrucción incrementada (anemia hemolítica) o menor producción de eritrocitos (insuficiencia de hierro, anemias megaloblástica y aplásica).
- La anemia por pérdida de sangre se caracteriza por pérdida corporal de eritrocitos que contienen hierro; la anemia hemolítica implica destrucción de eritrocitos en la que el hierro es retenido en el cuerpo.

Anemia por pérdida de sangre

Las manifestaciones clínicas y eritrocíticas relacionadas con la anemia por pérdida de sangre dependen de la tasa de hemorragia y de si la pérdida es interna o externa. Con la pérdida rápida de sangre, puede haber *shock* y colapso circulatorio. Con la anemia que se desarrolla más lentamente, la cantidad de masa eritrocítica perdida puede alcanzar el 50% sin que se observen signos y síntomas¹.

Los efectos de la pérdida aguda de sangre se deben sobre todo a la pérdida de volumen intravascular, que puede ocasionar colapso y *shock* cardiovascular. Una disminución del recuento de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina es causada por hemodilución resultante del movimiento de líquido hacia el compartimiento vascular. Al principio, los eritrocitos son de tamaño y color normales (normocíticos, normocrómicos). La hipoxia secundaria a la pérdida sanguínea estimula la proliferación de células madre eritroides comprometidas en la médula ósea. Toma alrededor de 5 días para que la progenie de células madre se diferencie por completo, un fenómeno marcado por el aumento de reticulocitos en la sangre. Si la hemorragia se controla y existen reservas de hierro suficientes, la concentración de glóbulos rojos vuelve a lo normal en 3 a 4 semanas. La hemorragia externa produce pérdida de hierro y posible

insuficiencia del mismo, lo cual puede retrasar el restablecimiento de los recuentos de eritrocitos.

La pérdida crónica de sangre no afecta el volumen sanguíneo pero origina anemia por insuficiencia de hierro cuando las reservas de éste se agotan. La hemorragia gastrointestinal y los trastornos menstruales a menudo la causan. Como resultado de los mecanismos compensatorios, las personas suelen estar asintomáticas hasta que la concentración de hemoglobina es menor de 8 g/dl. Los glóbulos rojos que se producen tienen muy poca hemoglobina, lo que conduce a anemia hipocrómica microcítica (figura 27-7)⁹.

Anemias hemolíticas

La anemia hemolítica se caracteriza por:

- Destrucción prematura de eritrocitos.
- Retención corporal de hierro y otros productos de la destrucción de hemoglobina.
- Incremento de la eritropoyesis.

Casi todos los tipos de anemia hemolítica se distinguen por eritrocitos normocíticos y normocrómicos. Debido al corto lapso de vida del eritrocito, la médula ósea suele ser hiperactiva, con un resultante mayor número de reticulocitos en la sangre circulante. Como con otros tipos de anemias, la persona se fatiga con facilidad, experimenta disnea y otros signos y síntomas de transporte insuficiente de oxígeno.

En la anemia hemolítica, el eritrocito se desintegra dentro o fuera del compartimiento vascular. La *hemólisis intravascular* es menos frecuente y se debe a fijación de complemento en reacciones a transfusión, lesión mecánica y factores tóxicos. Se caracteriza por hemoglobinemia, hemoglobinuria, ictericia y hemosiderinuria. La *hemólisis extravascular* tiene lugar cuando los glóbulos rojos se vuelven menos deformables, lo que dificulta su paso por los sinusoides esplénicos. Los macrófagos secuestran y fagocitan eritrocitos anómalos en el bazo. Las manifestaciones de hemólisis extravascular incluyen anemia e ictericia.

Otra clasificación de la anemia hemolítica se basa en si la causa es intrínseca o extrínseca. Las causas *intrínsecas* comprenden defectos de la membrana eritrocítica, las distintas hemoglobinopatías y defectos enzimáticos heredados. Dos tipos principales de hemoglobinopatías pueden causar hemólisis de eritrocitos: la sustitución anómala de un aminoácido en la molécula de

hemoglobina, como en la enfermedad de células falciformes, y la síntesis defectuosa de una de las cadenas polipeptídicas que forman la porción globina de la hemoglobina, como en las talasemias.

Factores externos al eritrocito, como fármacos, toxinas bacterianas y otras, anticuerpos y traumatismo físico causan las formas *extrínseca o adquirida* de la anemia hemolítica. Aunque todos estos factores pueden ocasionar destrucción prematura o acelerada de eritrocitos, no pueden tratarse de la misma forma. Algunos responden a esplenectomía, otros a tratamiento con hormonas corticoesteroides y otros no desaparecen hasta que el trastorno primario se corrige.

Anemias hemolíticas heredadas

Hay también un grupo de anemias hemolíticas heredadas, como la anemia de células falciformes, la talasemia y la esferocitosis hereditaria. Las personas que heredan una de estas anemias pueden tener manifestaciones clínicas muy diferentes, de acuerdo con su genotipo. De hecho, una persona podría tener enfermedad aguda o pocas o ninguna manifestación clínica.

Esferocitosis hereditaria. La esferocitosis hereditaria se transmite principalmente como un rasgo autosómico dominante y es el trastorno heredado más común de la membrana eritrocítica¹. El trastorno es causado por anomalías de espectrina, anquirina, proteína 4,2 o proteínas de membrana banda 3 que conducen a pérdida gradual de la superficie de la membrana. La pérdida de membrana con respecto al citoplasma hace que la célula pierda su bicapa lipídica del citoesqueleto eritrocítico. El glóbulo rojo adquiere una forma esférica y no puede atravesar con facilidad el bazo¹. La mayoría de los eritrocitos pierde gradualmente más de su membrana superficial y muere¹.

Los signos clínicos son variables pero, por lo general, incluyen anemia hemolítica leve, ictericia, esplenomegalia y cálculos de bilirrubina. Una crisis aplásica que pone en riesgo la vida puede presentarse cuando una interrupción repentina de la producción de eritrocitos (a menudo por un parvovirus B19) ocasiona una caída rápida del hematocrito y el nivel de hemoglobina¹. El trastorno suele tratarse con esplenectomía para disminuir la destrucción de eritrocitos. Es posible que se requieran transfusiones durante una crisis¹.

Enfermedad de células falciformes. La enfermedad de células falciformes es un trastorno hereditario en el que una hemoglobina anómala (hemoglobina S [HbS]) conduce a anemia hemolítica crónica, dolor e insuficiencia orgánica. El gen *HbS* se transmite por herencia recesiva y puede manifestarse como rasgo de

células falciformes (es decir, heterocigoto con un gen *HbS*) o enfermedad de células falciformes (es decir, homocigoto con 2 genes *HbS*). La enfermedad de células falciformes afecta a alrededor de 70 000 a 100 000 estadounidenses¹⁰. En partes de África, donde el paludismo es endémico, las personas con anemia de células falciformes tienen un ligero efecto protector contra el paludismo por *Plasmodium falciparum*¹.

Etiología y patogénesis. La estructura anómala de HbS es resultado de una mutación puntual en la cadena β de la molécula de hemoglobina, con sustitución anómala de un solo aminoácido, valina, por ácido glutámico (figura 27-8). Existen variaciones en las proporciones y la concentración de HbS que se correlacionan con el riesgo de drepanocitosis. En el homocigoto con enfermedad de células falciformes, la HbS se vuelve falciforme cuando se desoxigena o a una presión de oxígeno baja. La hemoglobina desoxigenada se agrega y polimeriza en el citoplasma, creando un gel semisólido que cambia la forma y capacidad para deformarse de la célula. La célula falciforme puede volver a su forma normal con oxigenación en los pulmones. Sin embargo, después de episodios repetidos de desoxigenación, las células se mantienen permanentemente falciformes. La persona con rasgo drepanocítico que tiene menos HbS muestra poca tendencia a formar células falciformes y está casi asintomática. La HbF inhibe la polimerización de HbS. Por lo tanto, la mayoría de lactantes con enfermedad de células falciformes no comienza a experimentar los efectos de la drepanocitosis hasta después de 8 a 10 semanas de edad, cuando la HbF es reemplazada por HbS¹.

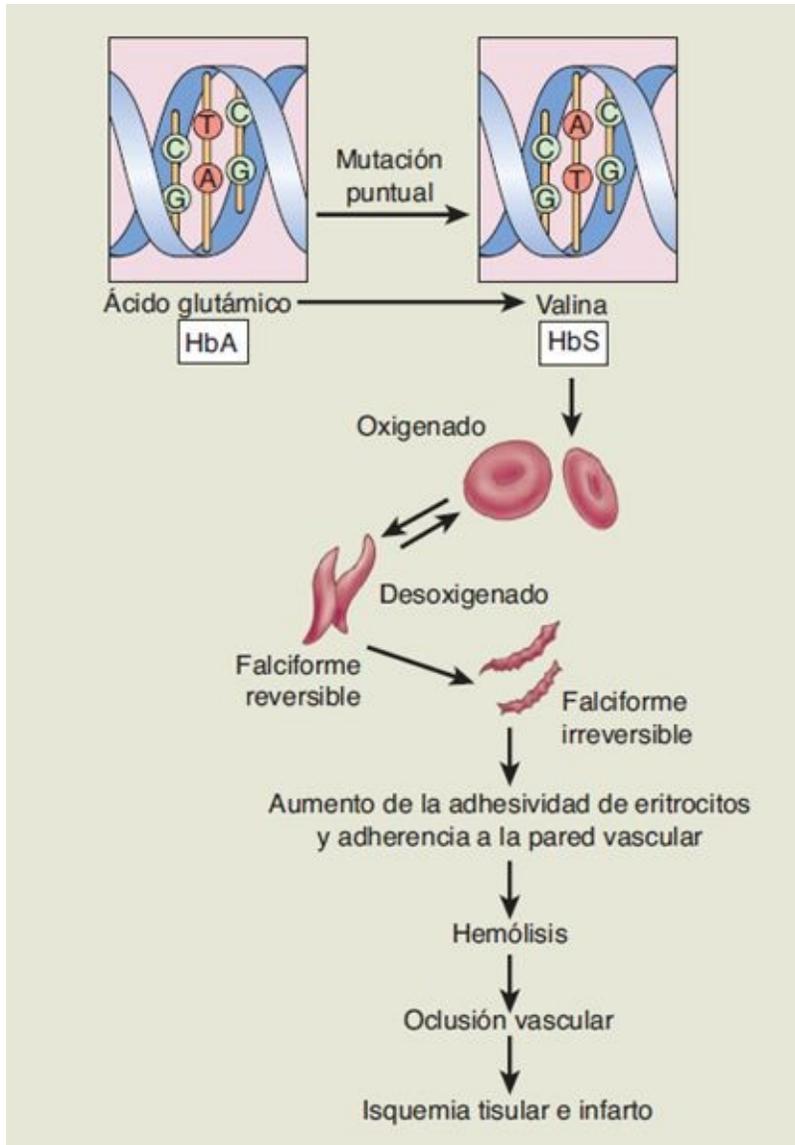


FIGURA 27-8 • Mecanismo de la drepanocitosis y sus consecuencias en la enfermedad de células falciformes.

Hay 2 grandes consecuencias importantes de la drepanocitosis de los glóbulos rojos anemia hemolítica crónica y oclusión de vasos sanguíneos. La destrucción prematura de las células de bido a una membrana rígida, no deformable, tiene lugar en el bazo y causa hemólisis y anemia por disminución de la cantidad de eritrocitos. La oclusión vascular es un proceso complejo que implica interacción entre células falciformes, células endoteliales, leucocitos, plaquetas y otras proteínas plasmáticas. Los factores relacionados con la drepanocitosis y la oclusión vascular incluyen frío, estrés, esfuerzo físico, infección y enfermedad que causa hipoxia, deshidratación o acidosis. La concentración de hemoglobina en la célula afecta la tasa de polimerización de

HbS. La deshidratación incrementa la concentración de hemoglobina y contribuye a la polimerización y drepanocitosis resultante. La acidosis reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y da como resultado más hemoglobina desoxigenada y drepanocitosis creciente.

Manifestaciones clínicas. Los individuos que son homocigotos para el gen *HbS* experimentan anemia hemolítica grave, hiperbilirrubinemia crónica y crisis vasooclusivas. La hiperbilirrubinemia resultante de los productos de descomposición de la hemoglobina a menudo conduce a ictericia y producción de cálculos de pigmento en la vesícula biliar.

La oclusión del vaso sanguíneo causa la mayor parte de complicaciones graves. Un episodio de dolor agudo es consecuencia de oclusión vascular y la hipoxia puede presentarse de modo repentino en casi cualquier parte del cuerpo¹¹. Por lo general, la obstrucción por células falciformes tiene lugar en abdomen, tórax, huesos y articulaciones. Muchas áreas pueden afectarse de forma simultánea. Los infartos secundarios al flujo sanguíneo lento pueden causar daño crónico a hígado, bazo, corazón, riñones, retina y otros órganos (figura 27-9). El *síndrome torácico agudo* es una neumonía atípica consecuencia de infarto pulmonar¹¹. El síndrome puede ocasionar insuficiencia respiratoria crónica y es una causa principal de muerte en la enfermedad de células falciformes. Es posible que los niños experimenten retardo del crecimiento y susceptibilidad a osteomielitis. Las crisis óseas dolorosas pueden deberse a infartos de la médula de los huesos de manos y pies, que producen hinchazón de esas extremidades. Ataque isquémico transitorio o hemorragia cerebral pueden preceder al accidente cerebrovascular.

El bazo es especialmente susceptible al daño por HbS. Debido al flujo sanguíneo lento del bazo y la tensión de oxígeno baja, la hemoglobina en los eritrocitos que atraviesan el bazo se desoxigena, causando isquemia. La lesión esplénica comienza en la infancia temprana, se caracteriza por congestión intensa y suele ser asintomática. La congestión causa asplenia funcional y predispone a infecciones que ponen en riesgo la vida por microorganismos encapsulados, incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y especies de *Klebsiella*. Los neonatos y niños pequeños no han tenido tiempo de crear anticuerpos para estos microorganismos y dependen del bazo para su remoción. En ausencia del anticuerpo específico para los antígenos capsulares polisacáridos de estos microorganismos, la actividad esplénica es esencial para eliminar estos microorganismos cuando entran a la sangre.

Diagnóstico y detección. El diagnóstico neonatal de la enfermedad de células

falciformes se establece con base en hallazgos clínicos y resultados de solubilidad de hemoglobina, que se confirman con electroforesis de hemoglobina.

En Estados Unidos, se han puesto en práctica programas de tamizaje para identificar a recién nacidos con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías. Las muestras de san gre del cordón umbilical o punción del talón se someten a electroforesis para separar la HbF de la pequeña cantidad de HbA y HbS. Otras hemoglobinas pueden detectarse y cuantificarse con una evaluación de laboratorio más a fondo. En muchos estados es obligatoria la detección de todos los recién nacidos, sin importar el origen étnico.

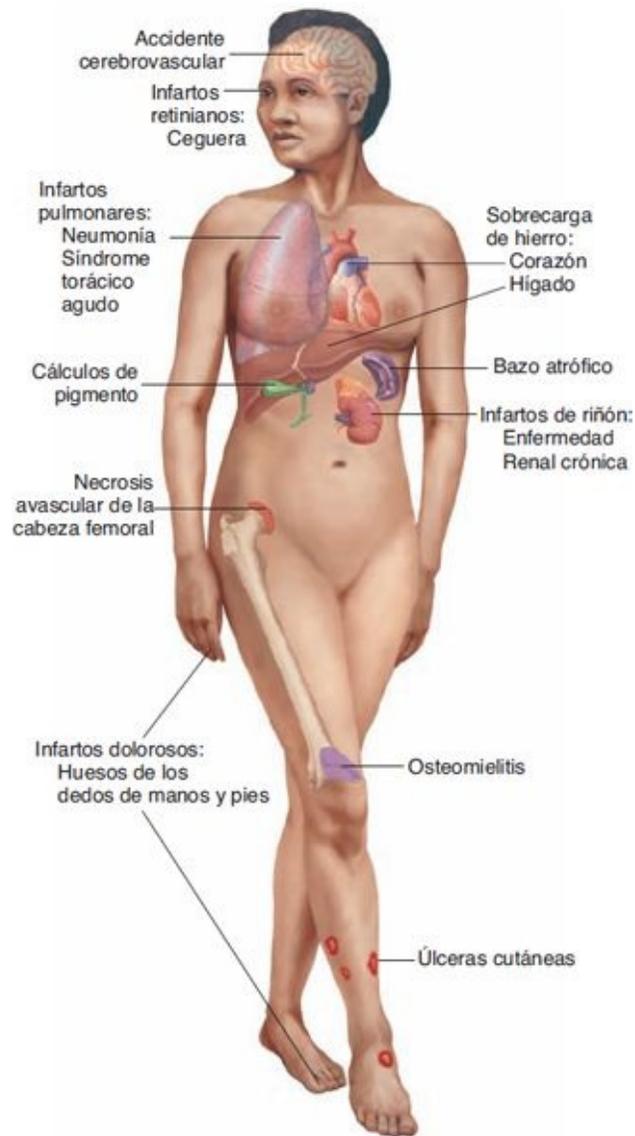


FIGURA 27-9 • Manifestaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes.

Tratamiento. No hay cura conocida para la enfermedad de células falciformes. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas se enfocan en la prevención de episodios de drepanocitosis, el control de síntomas y el tratamiento de complicaciones. Se recomienda que la persona evite situaciones que precipitan episodios drepanocíticos, como infecciones, exposición al frío, ejercicio físico intenso, acidosis y deshidratación. Las infecciones se tratan de manera agresiva y podrían requerirse transfusiones sanguíneas en una crisis o administrarse crónicamente en la enfermedad grave.

La mayoría de los niños con enfermedad de células falciformes está en riesgo de septicemia por microorganismos encapsulados durante los primeros 3 años de vida. Se recomienda completar la inmunización, incluida las vacunas contra *H. influenzae* y hepatitis B. Hidroxiurea es un fármaco citotóxico que se utiliza para prevenir las complicaciones de la enfermedad de células falciformes y se recomienda como un estándar de atención para todos los que la tienen¹². El medicamento posibilita la síntesis de más HbF y menos HbS, y por tanto disminuye la drepanocitosis. Sin embargo, los efectos de largo plazo en relación con daño orgánico, crecimiento y desarrollo, y riesgo de tumores malignos se desconocen. El trasplante de médula ósea o células madre tiene el potencial de aliviar a niños con síntomas pero conlleva múltiples riesgos de complicaciones. En la actualidad muchas personas con enfermedad de células falciformes se tratan con tratamiento de anticoagulación, como heparina y warfarina, para prevenir más trastornos tromboticos y vasooclusivos. Sin embargo, no hay datos para apoyar que eso sea efectivo en la enfermedad de células falciformes¹³.

Talasemias. Las talasemias son un grupo de trastornos hereditarios de la síntesis de hemoglobina que conducen a disminución de la síntesis de las cadenas α - o -*globina* de HbA. Las β -talasemias son causadas por síntesis insuficiente de la cadena β y las α -talasemias por síntesis insuficiente de la cadena α ¹. El defecto se hereda como un rasgo mendeliano y un individuo puede ser heterocigoto para el rasgo y tener una forma leve de la enfermedad u homocigótico y tener la forma grave de la enfermedad. Como la enfermedad de células falciformes, las talasemias ocurren con un alto grado de frecuencia en ciertas poblaciones. Las *talasemias*, algunas veces llamadas *anemia de Cooley* o *anemia mediterránea*, son las más comunes en las poblaciones mediterráneas del sur de Italia y Grecia, y las α -talasemias son las más frecuentes entre asiáticos. Tanto la β -talasemia como la α -talasemia son comunes en africanos y estadounidenses de ascendencia africana.

Dos factores contribuyen a la anemia que acompaña a la talasemia: hemoglobina intracelular baja (hipocromia) por reducción de la síntesis de la

cadena afectada acoplada con producción continua y acumulación de la cadena de globina no afectada. La síntesis reducida de hemoglobina produce anemia hipocrómica microcítica, mientras que la acumulación de la cadena no afectada interfiere con la maduración normal de los eritrocitos y contribuye a cambios en la membrana que producen hemólisis y anemia.

β -talasemias. Las β -talasemias son resultado de mutaciones puntuales múltiples en el gen de β -globina que causan un defecto en la síntesis de la cadena β . En las β -talasemias, las cadenas β excedentes se desnaturalizan para formar precipitados (es decir, cuerpos de Heinz) en los precursores de eritrocitos de la médula ósea. Los cuerpos de Heinz afectan la síntesis de ADN y lesionan la membrana eritrocítica. Los precursores de eritrocitos gravemente afectados se destruyen en la médula ósea. Los que escapan de la muerte intramedular tienen mayor riesgo de morir en el bazo. Además de anemia, las personas con formas moderadas a graves de la enfermedad sufren anomalías de coagulación.

Las manifestaciones clínicas de las β -talasemias dependen de la gravedad de la anemia. El resultado de la presencia de un gen normal en individuos heterocigotos (talasemia menor) suele ser síntesis normal suficiente de hemoglobina para prevenir anemia grave. Los que son homocigotos para el rasgo (talasemia mayor) tienen anemia grave dependiente de transfusión sanguínea que se evidencia a los 6 a 9 meses de edad, cuando la hemoglobina cambia de HbF a HbA. Si el tratamiento de transfusión no se inicia en las primeras etapas de la vida, los niños con el trastorno presentan retardo grave del crecimiento.

En la β -talasemia grave, la anemia marcada producida por hematopoyesis inefectiva y hemólisis origina mayor secreción de eritropoyetina e hiperplasia en la médula ósea y sitios de hematopoyesis extramedulares. La masa de médula eritropoyética creciente invade la corteza ósea, afecta la médula ósea y produce otras anomalías óseas. Hay adelgazamiento del hueso cortical, con nueva formación ósea evidente en los huesos maxilar y frontal de la cara (es decir, cara de ardilla). Los huesos largos, las costillas y vértebras pueden volverse vulnerables a fractura por osteoporosis u osteopenia, lo que contribuye al incremento de la morbilidad en las personas mayores. El agrandamiento del bazo (esplenomegalia) y el hígado (hepatomegalia) es consecuencia de hematopoyesis extramedular e incremento de la destrucción de eritrocitos.

La sobrecarga de hierro es una complicación mayor de la β -talasemia. Las reservas excesivas de hierro, que se acumulan por absorción en la dieta incrementada y transfusiones repetidas, se depositan en el miocardio, el hígado y los órganos endocrinos e inducen daño orgánico. Las enfermedades cardíacas, hepáticas y endocrinas son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad por sobrecarga de hierro.

Las transfusiones regulares de sangre para mantener los niveles de hemoglobina en 9 g/dl a 10 g/dl mejoran el crecimiento y desarrollo, y previenen la mayor parte de las de complicaciones; el tratamiento de quelación del hierro puede reducir la sobrecarga y extender la esperanza de vida¹⁴. El trasplante de células madre es un posible tratamiento para personas con bajo riesgo, en particular jóvenes sin complicaciones de la enfermedad o su tratamiento, y da excelentes resultados¹⁴. En el futuro, el reemplazo de genes de células madre podría constituir un tratamiento para muchos con la enfermedad.

α -talasemias. Las α -talasemias son causadas por la eliminación de un gen que ocasiona la síntesis defectuosa de la cadena¹⁴. La síntesis de las cadenas de α -globina de la hemoglobina es controlada por 2 pares o 4 genes. Por consiguiente, la α -talasemia muestra gran variación en su gravedad relacionada con el número de eliminaciones génicas. Los portadores silenciosos con eliminación de un solo gen de α -globina son asintomáticos y aquéllos con eliminación de 2 genes tienen el rasgo de α -talasemia y exhiben anemia hemolítica leve. La eliminación de 3 de los 4 genes de la cadena α origina agregados inestables de cadenas α llamados *hemoglobina H* (HbH). Este trastorno es la forma clínica más importante y es común en asiáticos. Las cadenas β son más solubles que las cadenas α y su acumulación es menos tóxica para los eritrocitos, por lo que se afectan los eritrocitos senescentes y no los precursores. La mayoría de personas con HbH tiene anemia hemolítica crónica moderada y puede requerir transfusiones de sangre en tiempo de fiebre o enfermedad, o con ciertos medicamentos¹⁴. La forma más grave de la α -talasemia se observa en lactantes en los que los 4 genes de α -globina se eliminaron y se llama síndrome de hidropesía fetal. Tal defecto produce una molécula de hemoglobina (Hb Bart) que se forma exclusivamente de las cadenas de HbF. Hb Bart, que tiene una afinidad en extremo alta por el oxígeno, no puede liberar oxígeno en los tejidos¹⁴. El síndrome de hidropesía fetal suele causar la muerte en el útero o poco después del nacimiento.

Defectos enzimáticos heredados. El defecto enzimático heredado más común que produce anemia hemolítica es una deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD)¹⁵. El gen que determina esta enzima se localiza en el cromosoma X y el defecto se expresa sólo en varones y mujeres homocigotas. Hay múltiples variantes genéticas de este trastorno que se encuentra en todas las poblaciones, pero en particular en grupos africanos y mediterráneos¹⁵. El trastorno hace más vulnerables los eritrocitos a oxidantes y causa oxidación directa de hemoglobina en metahemoglobina, que no puede transportar oxígeno, y desnaturalización de la molécula de hemoglobina para formar cuerpos de

Heinz, que se precipitan en el eritrocito. La hemólisis suele presentarse cuando los eritrocitos dañados se mueven por los vasos estrechos del bazo, causando hemoglobinemia, hemoglobinuria e ictericia. La hemólisis es de corta duración y tiene lugar 2 a 3 días después del acontecimiento desencadenante. En las personas de etnia afroamericana, el defecto se expresa de manera leve y no se relaciona con anemia hemolítica crónica a menos que sea activado por fármacos oxidantes, acidosis o infección.

El fármaco antipalúdico primaquina, las sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido acetilsalicílico, fenacetina, ciertos quimioterapéuticos y otros fármacos causan hemólisis¹⁵. Radicales libres generados por fagocitos durante las infecciones también son posibles desencadenantes. El trastorno puede diagnosticarse con un ensayo de G6PD o prueba de detección.

Anemias hemolíticas adquiridas

Varios factores adquiridos exógenos para el eritrocito producen hemólisis por destrucción directa de la membrana o lisis mediada por anticuerpos¹. Diversos fármacos, sustancias químicas, toxinas, venenos e infecciones como el paludismo destruyen las membranas de los eritrocitos. La hemólisis también puede ser causada por factores mecánicos como válvulas cardíacas prostéticas, vasculitis y quemaduras graves. Obstrucciones en la microcirculación, como en coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica y enfermedad renal, pueden traumatizar los glóbulos rojos mediante la producción de turbulencia y gradientes de presión cambiantes.

Muchas anemias hemolíticas son inmunomediadas, causadas por anticuerpos que destruyen el eritrocito. Puede producirse autoanticuerpos en respuesta a fármacos y enfermedad. Los aloanticuerpos provienen de una fuente exógena y producen reacciones a transfusión y enfermedad hemolítica del recién nacido^{1, 16}.

Los autoanticuerpos que ocasionan la destrucción de eritrocitos son de 2 tipos: anticuerpos de la inmunoglobulina tipo G (IgG) que reaccionan con el calor, con actividad máxima a 37 °C, y anticuerpos que reaccionan con el frío del tipo IgM, cuya actividad es óptima a 0 o cerca de 4 °C^{1, 16}.

Los *anticuerpos que reaccionan con el calor* no producen alteración morfológica o metabólica en el glóbulo rojo. En cambio, reaccionan con antígenos en la membrana eritrocítica y producen cambios destructivos que conducen a esferocitosis, con destrucción fagocítica posterior en el bazo o el sistema reticuloendotelial (SRE). Carecen de especificidad para los antígenos ABO pero pueden reaccionar con los antígenos Rh. Las reacciones tienen un

inicio rápido y podrían ser graves y poner en riesgo la vida. La fatiga es una queja frecuente y se manifiestan ictericia y esplenomegalia moderada. Angina o insuficiencia cardíaca congestiva son posibles. Existen diversas causas para esta anemia. Cerca del 50% es idiopática y el 50% inducida por fármacos (p. ej., penicilina) o se relaciona con algún otro trastorno. Por lo común, la hemólisis inducida por fármacos es benigna.

Los anticuerpos que reaccionan con el frío activan el complemento. La anemia hemolítica crónica causada por anticuerpos que reaccionan con el frío se observa en trastornos linfoproliferativos y como un trastorno idiopático de causa desconocida¹. El proceso hemolítico tiene lugar en partes corporales distales, donde la temperatura puede caer por debajo de 30 °C. La obstrucción vascular por eritrocitos produce palidez, cianosis de las partes del cuerpo expuestas a temperaturas frías y fenómeno de Raynaud. La anemia hemolítica secundaria a anticuerpos que reaccionan con el frío sólo se desarrolla en pocas personas y rara vez es grave.

La prueba de Coombs, o prueba de antiglobulina, se emplea para diagnosticar anemias hemolíticas inmunitarias. Detecta la presencia de anticuerpo o complemento en la superficie eritrocítica. La prueba de antiglobulina directa (PAD) detecta el anticuerpo en los eritrocitos. En esta prueba, los glóbulos rojos lavados y libres de suero se mezclan con reactivo de globulina antihumana¹⁷. Los eritrocitos se aglutinan si el reactivo se une al anticuerpo y forma un puente con él o el complemento en eritrocitos adyacentes. El resultado de la PAD es positivo en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria, eritroblastosis fetal (enfermedad Rh del recién nacido), reacciones a transfusión y hemólisis inducida por fármacos. La prueba de antiglobulina directa detecta el anticuerpo en el suero y el resultado es positivo para anticuerpos específicos. Se utiliza para la detección de anti-cuerpos y prueba cruzada antes de la transfusión.

Anemias por producción insuficiente de eritrocitos

La anemia puede ser resultado de disminución de la producción de eritrocitos por la médula ósea. Es posible que una insuficiencia de nutrientes para la síntesis de hemoglobina (hierro) o ADN (cobalamina o ácido fólico) reduzca la producción de glóbulos rojos por la médula ósea. Una insuficiencia de eritrocitos también se produce cuando la médula en sí falla o es reemplazada por tejido no funcional.

Anemia por insuficiencia de hierro

La insuficiencia de hierro es una causa común a nivel mundial de anemia que afecta a personas de todas las edades. La anemia es consecuencia de insuficiencia en la dieta, pérdida de hierro por hemorragia o demandas incrementadas. Como el hierro es un componente de hem, una insuficiencia da lugar a disminución de la síntesis de hemoglobina y consecuente afectación de la entrega de oxígeno.

Etiología y patogénesis. El hierro corporal se emplea para múltiples mecanismos todos los días. Cuando los glóbulos rojos se tornan senescentes y se descomponen, su hierro se libera y reutiliza en la producción de nuevos eritrocitos. A pesar de esta eficiencia, pequeñas cantidades de hierro se pierden en las heces y necesitan restituirse mediante la ingesta en la dieta. El equilibrio de hierro se mantiene con la absorción de 1 mg a 2 mg diarios para reponer el hierro perdido en las heces¹. La dieta occidental promedio proporciona cerca de 20 mg¹. El hierro absorbido es más que suficiente para satisfacer las necesidades de la mayoría de las personas, pero puede ser apenas adecuado en niños que empiezan a caminar, adolescentes y mujeres en edad de procrear. La insuficiencia en la dieta de hierro no es común en países desarrollados, excepto en ciertas poblaciones. La mayor parte del hierro se deriva de la carne y cuando no está disponible, como entre las poblaciones pobres, o no forma parte de la dieta, como entre los vegetarianos, puede haber insuficiencia de hierro.

La razón usual de la insuficiencia de hierro en adultos en el mundo occidental es la pérdida crónica de sangre porque el hierro no puede reciclarse en la mezcla. En varones y mujeres menopáusicas, la sangre puede perderse por hemorragia gastrointestinal secundaria a úlcera péptica, lesiones vasculares, pólipos intestinales, hemorroides o cáncer. Aunque el cese de la menstruación elimina una fuente mayor de pérdida de hierro en las mujeres embarazadas, los requerimientos de hierro aumentan en este momento y la insuficiencia es común¹⁸. La evidencia demuestra que las mujeres embarazadas con anemia por insuficiencia de hierro que tomaron complementos no experimentaron más pérdida fetal o problemas congénitos fetales que aquellas que tenían niveles adecuados de hierro y no tomaron complementos¹⁸. Sin embargo, las embarazadas con anemia por insuficiencia de hierro sin complementación del mismo tuvieron una tasa ligeramente superior de lactantes prematuros y tasas de nacimiento más bajas que las que recibieron complementos¹⁸.



¿Recuerda a la Sra. Cretena del estudio de caso con que inició esta unidad, a quien se le diagnosticó anemia hipocrómica microcítica que

resultó ser anemia por insuficiencia de hierro? Su médico de atención primaria la refirió con un nutricionista la semana pasada. En esa visita, ella explicó que era vegetariana y no comía ninguna carne roja. Sus antecedentes en la dieta también revelaron que su dieta diaria no contenía cantidades suficientes de proteína y hierro. La Sra. Cretena acudió hoy a una visita de seguimiento con su médico de atención primaria. Aportó más información en relación con sus menstruaciones intensas en esta segunda visita. Mencionó que estaba saturando casi 16 compresas grandes por día, lo cual estaba por arriba de su cantidad «normal» de alrededor de 10 compresas grandes/día. Al preguntársele cuándo había sido su última visita al ginecólogo, contestó que fue hace casi 10 años (después de que nació su último hijo). Inmediatamente después de esta visita de atención primaria acudió a ver a un ginecólogo.

Con esta información adicional es fácil entender por qué la Sra. Cretena desarrolló anemia por insuficiencia de hierro. Sus niveles de hematocrito, hemoglobina y ferritina fueron bajos. Con una hemoglobina de 10 g/dl, una CHCM = 29 g/dl (31 g/dl 35 g/dl) y un VCM = 76 fl(80 fl-100 fl), el color de su hemoglobina era pálido y el tamaño de sus glóbulos pequeño. En esta visita se obtendrá una segunda muestra de sangre para valorar si la administración de sulfato ferroso está ayudando. Es probable que se observe tamaño celular más grande de los eritrocitos. Por lo tanto, tendrá anisocitosis dado que aún existen glóbulos pequeños. Conforme su dieta mejore, continúe tomando sulfato ferroso y tenga menos pérdida de sangre por sus menstruaciones, su hemoglobina se incrementará y llegará a ser normocítica y normocrómica.

El desarrollo de un niño impone demandas adicionales al cuerpo. El volumen de sangre se incrementa, lo mismo que la necesidad de hierro. Los requerimientos de hierro son proporcionalmente más altos durante la lactancia (3 a 24 meses) que a cualquier otra edad, aunque también se incrementan en la infancia y la adolescencia. En la lactancia, las 2 principales causas de anemia por insuficiencia de hierro son bajas concentraciones de hierro al nacimiento como resultado de insuficiencia materna y una dieta que consiste principalmente en leche de vaca, la cual es baja en hierro absorbible.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de anemia por insuficiencia de hierro se relacionan con transporte insuficiente de oxígeno y falta de hemoglobina. De acuerdo con la gravedad de la anemia, puede haber fatiga, palpitaciones, disnea, angina y taquicardia. La atrofia epitelial es frecuente y produce cabello y uñas quebradizos, pálidos y cerosos, algunas veces

una deformidad en forma de cuchara de las uñas llamada coiloniquia, lengua lisa, irritación en la comisuras de los labios y a veces disfagia y menor secreción de ácido.

Diagnóstico y tratamiento. Hemoglobina y hematocrito bajos, reservas de hierro disminuidas y hierro y ferritina séricos bajos caracterizan la anemia por insuficiencia de hierro. La cantidad de eritrocitos disminuye y son miocíticos e hipocrómicos (figura 27-7). También se observa poiquilocitosis (forma irregular) y anisocitosis (tamaño irregular). Los valores de laboratorio indican CHCM baja y VCM reducido. Los cambios en la membrana pueden predisponer a hemólisis y causar pérdida posterior de eritrocitos.

Prevenir la insuficiencia de hierro es una preocupación primaria en lactantes y niños. Evitar la leche de vaca, dar complementos de hierro a lactantes de 4 a 6 meses de edad y consumir fórmulas y cereales fortificados con hierro son recomendaciones para lactantes menores de un año de edad¹⁹. En el segundo año, una dieta rica en alimentos que contienen hierro y el consumo de vitaminas fortificadas con hierro ayudarán a prevenir la insuficiencia de hierro. El tratamiento de la anemia por insuficiencia de hierro en niños y adultos se dirige a controlar la pérdida crónica de sangre, incrementar la ingesta en la dieta de hierro y administrar hierro con plementario. El sulfato de hierro, que es el tratamiento de restitución oral usual, reabastece las reservas de hierro en varios meses.

Anemias megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas son causadas por síntesis de ADN afectada que produce eritrocitos agrandados (VCM > 100 fl) debido a maduración y división alteradas¹. Las insuficiencias de vitamina B₁₂ y ácido fólico son los padecimientos más frecuentes relacionados con anemias megaloblásticas. Como las anemias megaloblásticas se desarrollan con lentitud, a menudo hay pocos síntomas hasta que la anemia está muy avanzada¹.

Anemia por insuficiencia de vitamina B₁₂. La vitamina B₁₂, conocida también como *cobalamina*, sirve como cofactor para 2 reacciones importantes en humanos. Es esencial para la síntesis de ADN y la maduración nuclear, que a su vez da lugar a la maduración y división eritrocíticas normales^{1, 19}. La vitamina B₁₂ participa también en una reacción que impide que los ácidos grasos anómalos se incorporen en lípidos neuronales. Esta anomalía puede predisponer a desintegración de mielina y producir algunas de las complicaciones neurológicas de la insuficiencia de vitamina B₁₂¹. Actualmente, cerca del 5% al

20% de los adultos mayores tiene insuficiencia de vitamina B₁₂ por malabsorción, que puede ser impactada por varios factores diferentes como tomar por largo tiempo inhibidores de la bomba de protones y metformina o haberse sometido a operación de derivación gástrica¹⁹. Sin embargo, personas distintas a los adultos mayores pueden adquirir esta anemia megaloblástica. Un lactante mayor con antecedente de gastrosquisis desarrolló una insuficiencia de B₁₂, por ejemplo.

Etiología y patogénesis. La vitamina B₁₂ se encuentra en todos los alimentos de origen animal. La insuficiencia en la dieta es rara y sólo suele observarse en vegetarianos estrictos que evitan tanto los productos lácteos como la carne y el pescado. Las reservas corporales normales de 1 000 µg a 5 000 µg satisfacen el requerimiento diario de 1 µg durante varios años⁸. Por lo tanto, la insuficiencia de vitamina B₁₂ se desarrolla lentamente. La vitamina B₁₂ se absorbe por medio de un proceso único. Una vez que se libera de la proteína animal, se une al factor intrínseco, una proteína secretada por las células parietales gástricas (figura 27-10). El complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco protege la vitamina B₁₂ de la digestión por enzimas intestinales. El complejo viaja al íleo, donde se une a receptores de membrana en las células epiteliales. Luego, la vitamina B₁₂ se separa del factor intrínseco y es transportada por la membrana hacia la circulación. Ahí se une con su proteína portadora, transcobalamina II, que transporta vitamina B₁₂ a sus sitios de reserva y tisulares. Cualquier defecto en esta vía puede ocasionar una insuficiencia.

La *anemia perniciosa* es una forma específica de anemia megaloblástica causada por gastritis atrófica y fallos de producción del factor intrínseco que conduce a insuficiencia para absorber vitamina B₁₂. Se cree que la anemia perniciosa es resultado de destrucción mediada inmunológicamente, tal vez autoinmunitaria, de la mucosa gástrica. La gastritis atrófica crónica resultante está marcada por pérdida de células parietales y producción de anticuerpos que interfieren con la unión de vitamina B₁₂ al factor intrínseco. Otras causas de anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ son gastrectomía, resección ileal, inflamación o neoplasias en íleon terminal y síndromes de malabsorción. El distintivo de la insuficiencia de vitamina B₁₂ es la anemia megaloblástica. Cuando hay insuficiencia de vitamina B₁₂, los eritrocitos que se producen son irregularmente grandes por crecimiento citoplásmico y proteínas estructurales excesivos (figura 27-7). Las células tienen núcleos inmaduros y muestran evidencia de destrucción celular. Tienen membranas débiles y son ovaladas en

vez de bicóncavas. Estas células de forma extraña tienen una vida corta que puede medirse en semanas en vez de meses.

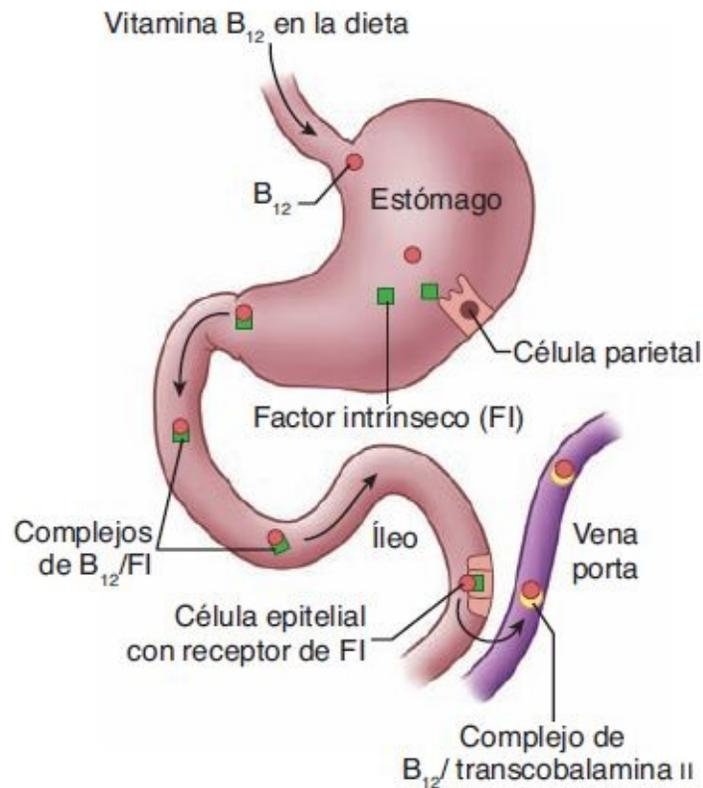


FIGURA 27-10 • Absorción de vitamina B₁₂.

Manifestaciones clínicas. La pérdida de eritrocitos produce una anemia de moderada a grave e ictericia leve. El VCM es elevado porque las células son más grandes de lo normal y la CHCM es normal. Los cambios neurológicos que acompañan al trastorno se deben a metilación por completo trastornada de la proteína mielina. La desmielinación de las columnas dorsal y lateral de la médula espinal causa parestesias simétricas de los pies y dedos, pérdida del sentido vibratorio y de posición, y por último ataxia espástica. En casos más avanzados, la función cerebral puede alterarse. En algunos casos, confusión y demencia y otros cambios neuropsiquiátricos pueden preceder a los cambios hematológicos.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de insuficiencia de vitamina B₁₂ se establece por el hallazgo de un nivel sérico de vitamina B₁₂ inusualmente bajo. La prueba de Schilling, que mide la excreción urinaria en 24 h de vitamina B₁₂ radiomarcada administrada oralmente, se utilizaba antes para documentar la

disminución de la absorción de vitamina B₁₂. En la actualidad, el diagnóstico de la anemia perniciosa suele basarse en la detección de anticuerpos de células parietales y factor intrínseco¹⁹. El tratamiento de por vida consistente en inyecciones intramusculares o dosis orales altas de vitamina B₁₂ revierte la anemia y mejora los cambios neurológicos.

Anemia por insuficiencia de ácido fólico. El ácido fólico también es necesario para la síntesis de ADN y la maduración de roeos los eritrocitos, y su insuficiencia produce el mismo tipo de cambios megaloblásticos en los glóbulos rojos que se observan en la anemia por insuficiencia de vitamina B₁₂ (es decir, VCM incrementado y CHCM normal). Los síntomas también son similares, pero sin las manifestaciones neurológicas²¹.

El ácido fólico se absorbe con facilidad desde el intestino. Se encuentra en vegetales (en particular los de hoja verde), frutos, cereales y carnes. No obstante, mucha de la vitamina se pierde en el cocimiento. Las causas más frecuentes de insuficiencia de ácido fólico son desnutrición o carencia en la dieta de ácido fólico, sobre todo en adultos mayores o en relación con alcoholismo. Los depósitos corporales totales de ácido fólico suman 2000 µg a 5000 µg, y se requieren 50 µg en la dieta diaria¹. Una insuficiencia en la dieta podría ocasionar anemia en pocos meses. La malabsorción de ácido fólico puede deberse a síndromes como la enfermedad celíaca y otros trastornos intestinales. Algunos fármacos que se utilizan para tratar la epilepsia (p. ej., primidona, fenitoína, fenobarbital) y triamtereno, un diurético, interfieren con la absorción de ácido fólico. En la enfermedad neoplásica, las células tumorales compiten por el folato y la insuficiencia es frecuente. Metotrexato, un análogo del ácido fólico empleado en el tratamiento del cáncer, también puede afectar la acción del ácido fólico al bloquear su conversión en la forma activa.

Ya que el embarazo incrementa la necesidad de ácido fólico 5 a 10 veces, por lo común se presenta una insuficiencia. Malos hábitos en la dieta, anorexia y náuseas son otras causas de la insuficiencia de ácido fólico durante la gestación. Puesto que es bien sabido que hay una relación entre la insuficiencia de folato y los defectos del tubo neural en el feto en desarrollo, se recomienda que las mujeres en edad de procrear que sean sexualmente activas evalúen su ingesta de ácido fólico para que sea lo suficientemente alta a fin de prevenir insuficiencia del tubo neural en su descendencia.

Anemia aplásica

Anemia aplásica describe un trastorno de las células madre pluripotenciales de la

médula ósea cuyo resultado es una reducción de las 3 líneas celulares hematopoyéticas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas²². La aplasia pura de glóbulos rojos, en la que sólo éstos se afectan, es rara. La anemia se debe al fallo de la médula ósea para reemplazar los eritrocitos senescentes que son destruidos y salen de la circulación, aunque los glóbulos que permanecen son de tamaño y color normal. Al mismo tiempo, como los leucocitos, en particular los neutrófilos, y los trombocitos tienen una vida corta, una insuficiencia de estas células suele evidenciarse antes que la anemia se agrave¹. **Etiología y patogénesis.** Entre las causas de la anemia aplásica están la exposición a dosis altas de radiación, sustancias químicas y toxinas que suprimen la hematopoyesis de modo directo o por mecanismos inmunitarios. La quimioterapia y la irradiación por lo común producen depresión de la médula ósea, lo cual causa pancitopenia (anemia, trombocitopenia y neutropenia). Los fármacos tóxicos identificados incluyen benceno, el antibiótico cloranfenicol y los fármacos alquilantes y antimetabolitos que se utilizan en el tratamiento del cáncer. La anemia aplásica causada por exposición a químicos puede ser una reacción idiosincrática ya que sólo afecta a personas susceptibles. Por lo general, aparece semanas después de haber empezado a tomar un fármaco, pero puede presentarse antes. Tales reacciones a menudo son graves y algunas veces irreversibles y fatales. La anemia aplásica puede desarrollarse en el curso de muchas infecciones y se ha informado con mucha frecuencia como una complicación de hepatitis viral, mononucleosis y otras enfermedades virales, incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La causa se desconoce en dos tercios de los casos, a los que se les denomina *anemia aplásica idiopática*. Los mecanismos subyacentes de la patogénesis de la anemia aplásica se desconocen. Se sugiere que la exposición a sustancias químicas, elementos infecciosos y otras agresiones genera una respuesta celular inmunitaria cuyo resultado es producción de citocinas por células T activadas. Estas citocinas (p. ej., interferón, factor de necrosis tumoral [FNT]) suprimen el crecimiento y desarrollo normal de células madre²².

Manifestaciones clínicas. Es posible que el inicio de la anemia aplásica sea insidioso o que ésta ataque con rapidez y suma gravedad. Es importante tener en cuenta que puede ocurrir a cualquier edad. Los síntomas que se presentan al inicio también pueden incluir debilidad, fatiga y palidez por anemia. Petequias (es decir, pequeñas hemorragias cutáneas punteadas) y equimosis (es decir, hematomas) a menudo se desarrollan en la piel, y puede haber hemorragia nasal, de encías, vagina o tubo digestivo por descenso de las concentraciones plaquetarias. La disminución del número de neutrófilos incrementa la

susceptibilidad a las infecciones.

Diagnóstico y tratamiento. En la anemia aplásica el inicio es gradual con cierta fatiga o tal vez algo de hemorragia gingival, o bien es posible que la persona se queje de que tiene dificultad con la coagulación. Cuando la persona se presenta al médico, la anemia aplásica puede poner en riesgo la vida. No hay hallazgos físicos específicos como hepatoesplenomegalia o linfadenopatía. El hemograma completo muestra pancitopenia, que significa disminución de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El recuento de reticulocitos es cero porque la médula no está produciendo glóbulos rojos. Los índices eritrocíticos indican anemia normocrómica y normocítica⁸.

Quizá uno de los hallazgos más útiles para determinar la causa de la pancitopenia se identifica en el interrogatorio que se le realiza al paciente. Porque es muy probable que haya tomado algún fármaco o adquirido algún virus, y esto sea lo que causa la anemia aplásica.

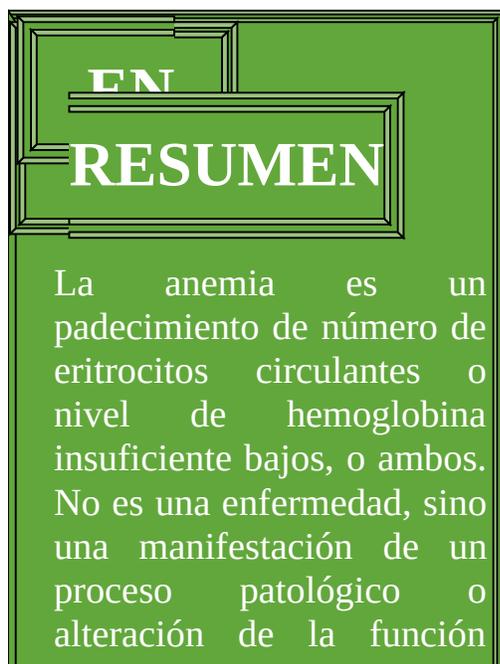
El tratamiento para la anemia aplásica en jóvenes y personas gravemente afectadas incluye el reemplazo de células madre por trasplante de médula ósea, por sangre periférica o por el tratamiento inmunosupresor²². Los donadores histocompatibles aportan las células madre para reemplazar las células medulares destruidas. La enfermedad de injerto contra huésped, el rechazo e infección son los riesgos principales del procedimiento²³. Para quienes no son candidatos para trasplante, el tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulina linfocítica previene la supresión de las células madre proliferativas y produce remisión, pero no suele ser tan duradera como la del trasplante de médula ósea²³. Las personas con anemia aplásica deben evitar los factores lesivos y tratarse la infección con antibióticos.

Anemias por enfermedad crónica

La anemia a menudo es una complicación de infecciones crónicas, inflamación y cáncer. Las causas comunes de las anemias por insuficiencia renal crónica (IRC) son infecciones agudas y crónicas, incluidos sida y osteomielitis; cánceres; trastornos autoinmunitarios como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad inflamatoria intestinal; e insuficiencia renal crónica¹. Además, la anemia de la insuficiencia renal crónica puede causar hipertrofia ventricular izquierda²⁴. La evidencia sugiere que la hepcidina podría volverse un blanco para tratar la anemia de insuficiencia renal crónica en el futuro²⁴. Se supone que el corto lapso de vida del eritrocito, su producción insuficiente, una respuesta disminuida a eritropoyetina y la baja concentración

de hierro sérico son causados por acciones de las citocinas y células del SRE. Los microorganismos, las células tumorales y la desregulación autoinmunitaria conducen a la activación de las células T y producción de citocinas (p. ej., interleucina-1, interferón y FNT) que suprimen la respuesta a eritropoyetina. Además, los macrófagos toman hierro y lo almacenan, lo cual reduce su disponibilidad para la eritropoyesis. La anemia leve es normocítica y normocrómica con recuentos de reticulocitos bajos.

La insuficiencia renal crónica casi siempre produce anemia, principalmente por insuficiencia de eritropoyetina. Las toxinas urémicas no identificadas y el nitrógeno retenido también interfieren con las acciones de la eritropoyetina y con la producción y supervivencia de los eritrocitos¹. Asimismo la hemólisis y la pérdida de sangre relacionadas con la hemodiálisis y las tendencias hemorrágicas contribuyen a la anemia o insuficiencia renal. El tratamiento para estas anemias incluyen el tratamiento de la enfermedad subyacente, el tratamiento de eritropoyetina de corto plazo, la complementación con hierro y las transfusiones de sangre. Sin embargo, es cuestionable si la eritropoyetina también podría causar efectos adversos como enfermedad cardiovascular^{25, 26}. «La anemia de enfermedad crítica» es muy frecuente en la unidad de cuidados intensivos, con más del 90% de las personas con niveles bajos de hemoglobina secundarios a sus comorbilidades. En las personas gravemente enfermas, las bajas concentraciones de eritropoyetina y la anemia parecen deberse también a citocinas inflamatorias. En esta población, se sugiere restringir las transfusiones de eritrocitos para reducir el riesgo de transmitir infecciones y modulación inmunitaria.



EN

RESUMEN

La anemia es un padecimiento de número de eritrocitos circulantes o nivel de hemoglobina insuficiente bajos, o ambos. No es una enfermedad, sino una manifestación de un proceso patológico o alteración de la función

corporal. Las manifestaciones de la anemia son las relacionadas con deterioro del transporte de oxígeno; alteraciones en el número de eritrocitos, el contenido de hemoglobina y la estructura celular; y los signos y síntomas del proceso subyacente causante de la anemia.

La anemia puede ser el resultado de la pérdida excesiva de sangre, destrucción de eritrocitos por hemólisis o producción insuficiente de hemoglobina o glóbulos rojos. La anemia por pérdida de sangre puede ser aguda o crónica. Con la hemorragia, el hierro y otros componentes del eritrocito se pierden del cuerpo. La anemia hemolítica se caracteriza por la destrucción prematura de glóbulos rojos, con retención corporal de hierro y otros productos de la destrucción de eritrocitos. La anemia hemolítica puede ser ocasionada por defectos en la membrana del eritrocito, hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes o talasemia) o defectos enzimáticos heredados (insuficiencia de

G6PD). Las formas adquiridas de anemia hemolítica se deben a factores extrínsecos al eritrocito, como algunos fármacos, toxinas bacterianas y otras, anticuerpos y traumatismo físico. La anemia por insuficiencia de hierro, que se caracteriza por la síntesis reducida de la hemoglobina, puede ser consecuencia de insuficiencia en la dieta, pérdida de hierro por hemorragia o demandas incrementadas para la producción eritrocítica. La insuficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico deterioran la producción de glóbulos rojos al interferir con la síntesis de ADN. La anemia aplásica es causada por supresión de médula ósea y por lo general da lugar a una reducción de leucocitos y plaquetas, así como de eritrocitos. Las enfermedades crónicas como trastornos inflamatorios (artritis reumatoide), cánceres e insuficiencia crónica causan anemia a través de la producción de citocinas inflamatorias que interfieren con la

producción o la respuesta de la eritropoyetina.

La policitemia es una masa total de eritrocitos irregularmente alta con un hematocrito mayor del 54% en varones y del 47% en mujeres¹. Un hematocrito mayor del 50% causa disfunción cardíaca y obstrucción vascular, mientras que un hematocrito que excede el 60% puede ocasionar hipoxia¹. La policitemia se clasifica como *relativa* o *absoluta*. En la policitemia *relativa*, llamada también síndrome de Gaisbock, el hematocrito aumenta como resultado de pérdida del volumen plasmático sin disminución correspondiente de glóbulos rojos¹. Puede ocurrir con privación de agua, consumo excesivo de diuréticos o pérdidas gastrointestinales. La policitemia *relativa* se corrige aumentando el volumen de líquido vascular. La policitemia *absoluta* es un aumento de hematocrito debido a incremento de la masa total de eritocitos y se clasifica como primaria o secundaria.



POLICITEMIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *policitemia*.
- Comparar las causas de policitemia verdadera y policitemia secundaria.
- Describir las manifestaciones de policitemia.

Policitemia absoluta primaria

La policitemia primaria, o *policitemia verdadera*, es una enfermedad neoplásica de las células pluripotenciales de la médula ósea caracterizada por incremento absoluto de la masa total de eritrocitos acompañado por recuentos de leucocitos y plaquetas altos. Las manifestaciones clínicas de la policitemia verdadera son variables y se relacionan con incremento del recuento de eritrocitos, el nivel de hemoglobina y el hematocrito con aumento de volumen sanguíneo y viscosidad. La viscosidad se incrementa de modo exponencial con el hematocrito y puede interferir con el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo. La hipertensión es común y podría haber quejas de cefalea, mareo, incapacidad para concentrarse y cierta

dificultad con la audición y la visión como resultado de la disminución del flujo sanguíneo^{2, 27}. La estasis venosa produce apariencia pletórica o enrojecimiento oscuro, cianosis uniforme, en particular de labios, uñas de los dedos y membranas mucosas. Debido a la concentración incrementada de eritrocitos, la persona puede experimentar comezón y dolor en los dedos de manos o pies, y el hipermetabolismo puede inducir transpiración nocturna y pérdida de peso. El tromboembolismo y la hemorragia, secundarios a anomalías plaquetarias, son complicaciones frecuentes que pueden evitarse mediante flebotomía. El objetivo del tratamiento de la policitemia primaria es reducir la viscosidad sanguínea. Extraer sangre por flebotomía periódica para reducir el volumen de eritrocitos puede lograrlo.

Policitemia absoluta secundaria

La policitemia secundaria es resultado de un incremento fisiológico del nivel de eritropoyetina, casi siempre como una respuesta compensatoria a la hipoxia. Los factores que causan hipoxia incluyen vivir en grandes altitudes, enfermedad cardíaca y pulmonar crónica, y tabaquismo. Los nativos que viven en grandes altitudes de 14 000 a 17 000 pies desarrollan policitemia secundaria o policitemia fisiológica en la que su recuento eritrocítico suele ser 6 millones/mm³ a 7 millones/mm³. Esto les permite realizar todo tipo de labores pesadas a grandes altitudes². La liberación resultante de eritropoyetina por los riñones causa el incremento de formación de eritrocitos en la médula ósea. Las neoplasias que secretan eritropoyetina también pueden causar policitemia secundaria. Enfermedad renal como hidronefrosis o quistes renales pueden obstruir el flujo sanguíneo, causar hipoxia y conducir a un aumento de eritropoyetina. El tratamiento de la policitemia secundaria se centra en aliviar la hipoxia. Por ejemplo, es posible emplear el tratamiento continuo con bajo flujo de oxígeno para corregir la hipoxia grave que experimentan algunas personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se cree que esta forma de tratamiento alivia la hipertensión pulmonar y la policitemia, y retarda el inicio de cardiopatía pulmonar.



Policitemia describe una afección en la que la masa eritrocítica se incrementa. Puede presentarse como relativa o absoluta. La policitemia relativa es consecuencia de pérdida de líquido vascular y se corrige restituyéndolo. La policitemia absoluta se clasifica además como trastorno primario o secundario. La policitemia primaria absoluta, o policitemia verdadera, es una enfermedad proliferativa de la médula ósea con incremento absoluto de la masa total de eritrocitos acompañado de recuentos altos de leucocitos y plaquetas. La policitemia secundaria absoluta es resultado de aumento de los niveles de eritropoyetina causado por padecimientos hipóxicos como enfermedad cardíaca y pulmonar crónica. Muchas de las manifestaciones de policitemia se relacionan con aumento del volumen y la viscosidad sanguíneos que originan hipertensión y estancamiento del flujo sanguíneo.



CAMBIOS ERITROCÍTICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función de la hemoglobina F en el neonato y los cambios en los eritrocitos que tienen lugar durante el período neonatal temprano.
- Citar los factores que predisponen a hiperbilirrubinemia en la lactancia.
- Describir la patogénesis de la enfermedad hemolítica del recién nacido.
- Comparar bilirrubinas conjugada y no conjugada en términos de producción de encefalopatía en el neonato.
- Explicar la acción de la fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.
- Enunciar los cambios eritrocíticos relacionados con el envejecimiento.

Cambios eritrocíticos en el neonato

Al nacimiento, los cambios en el eritrocito reflejan la transición a la vida extrauterina y la necesidad de transportar oxígeno desde los pulmones (tabla 27-4). Las concentraciones de hemoglobina al nacimiento son altas, lo que refleja la intensa actividad sintética uterina para la entrega adecuada de oxígeno. Hacia el final de la primera semana posnatal, la concentración de hemoglobina comienza a disminuir, gradualmente hasta un valor mínimo alrededor de los 2 meses de edad. El recuento de eritrocitos y el hematocrito descienden del mismo modo. Los factores responsables de la disminución son la baja producción de glóbulos rojos y la dilución plasmática causada por el mayor volumen de sangre con el crecimiento. Los eritrocitos neonatales tienen también un lapso de vida más corto de 50 a 70 días y se cree que son más frágiles que los de los adultos mayores. Durante el período neonatal temprano, también hay un cambio de HbF a HbA. El cambio a HbA proporciona mayor liberación de oxígeno para los tejidos porque HbA tiene una menor afinidad por el mismo en comparación con HbF. Los lactantes que son pequeños para la edad gestacional o que nacen de madres diabéticas o fumadoras, o que experimentan hipoxia en el útero tienen niveles de hemoglobina total más altos, concentraciones de HbF más altas y un

retraso en el cambio a HbA.

Una anemia fisiológica del recién nacido se desarrolla alrededor de los 2 meses de edad. Pocas veces produce síntomas y no puede alterarse mediante complementos nutricionales. Se cree que la anemia de prematuridad, una respuesta fisiológica exagerada en lactantes con bajo peso al nacer, es resultado de una respuesta insuficiente a eritropoyetina. Un factor contribuyente es el muestreo sanguíneo frecuente que a menudo se requiere en estos lactantes. El nivel de hemoglobina disminuye con rapidez después del nacimiento hasta un valor bajo de 7 g/dl a 10 g/dl cerca de las 6 semanas de edad. Los signos y síntomas incluyen apnea, ganancia de peso insuficiente, palidez, disminución de actividad y taquicardia. Las características clínicas son más evidentes en lactantes nacidos antes de las 33 semanas de gestación o en los que tienen concentraciones de hematocrito menores del 33%.

La anemia al nacimiento, caracterizada por palidez, insuficiencia cardíaca congestiva o *shock*, suele deberse a enfermedad hemolítica del recién nacido. Hemorragia del cordón umbilical, hemorragia interna, enfermedad hemolítica congénita y muestreo de sangre frecuente son otras posibles causas de anemia. La gravedad de los síntomas y la presencia de enfermedad coexistente podrían justificar la transfusión de eritrocitos.

Hiperbilirrubinemia en el neonato

La hiperbilirrubinemia, un nivel incrementado de bilirrubina sérica, es una causa común de ictericia en el neonato. Es una afección benigna autolimitada, relacionada con mucha frecuencia con el estado del desarrollo del neonato. Rara vez los casos de hiperbilirrubinemia son patológicos y pueden conducir a encefalopatía bilirrubínica (kernícterus) y daño cerebral grave.

La ictericia fisiológica aparece en lactantes de término en el segundo o tercer día de vida. Ordinariamente, la bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es 1 mg/dl a 3 mg/dl y se incrementa en no más de 5 mg/dl en 24 h, lo que da lugar a ictericia. El incremento de bilirrubina se relaciona con mayor descomposición de glóbulos rojos e incapacidad del hígado inmaduro para conjugar bilirrubina. Los lactantes prematuros exhiben un incremento más lento y una duración más prolongada de los niveles de bilirrubina sérica, quizá como resultado de mala captación hepática y menor cantidad de albúmina que se une a bilirrubina. Los niveles máximos de bilirrubina de 8 mg/dl a 12 mg/dl aparecen en el día 5 a 7. La ictericia neonatal desaparece de manera espontánea en 1 semana y no se trata.

TABLA 27-4 VALORES DE ERITROCITOS PARA NIÑOS

PRUEBA	ESPÉCIMEN	RANGO DE REFERENCIA
Recuento de eritrocitos	Sangre del cordón umbilical	3,9–5,5 millones de células/mm ³
	1-3 días (capilar)	4–6,6 millones de células/mm ³
	1 semana	3,9–6,3 millones de células/mm ³
	2 semanas	3,6–6,2 millones de células/mm ³
	1 mes	3–5,4 millones de células/mm ³
	2 meses	2,7–4,9 millones de células/mm ³
	3-6 meses	3,1–4,5 millones de células/mm ³
	0,5–2 años	3,7–5,3 millones de células/mm ³
	2–6 años	3,9–5,3 millones de células/mm ³
	6–12 años	4–5,2 millones de células/mm ³
Hematocrito	12–18 años	4,3–5,2 millones de células/mm ³
	1 día (capilar)	48%–69% PE
	2 días	48%–75% PE
	3 días	44%–72% PE
	2 meses	28%–42% PE
Hemoglobina	6–12 años	35%–45% PE
	1–18 años	36%–48% PE
	1-3 días (capilar)	14,5 g/dl-22,2 g/dl
	2 meses	9 g/ dl-14 g/dl
	6–12 años	11,5 g/dl-15,5 g/dl
	12–18 años	12,5 g/dl-16 g/dl

De Bowden V. R., Greenberg C. S. (2010). *Children and their families: The continuum of care* (2ª. ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, Appendix F Reference Ranges for Laboratory Tests, p. 1663.

La causa de la ictericia se determina con base en los antecedentes y hallazgos clínicos y de laboratorio. Muchos factores producen concentraciones altas de bilirrubina en el neonato, incluidas lactancia materna, enfermedad hemolítica del recién nacido, hipoxia, infecciones y acidosis. La obstrucción intestinal o biliar y la enfermedad hepática son causas menos frecuentes. Los factores de riesgo relacionados incluyen prematuridad, ascendencia asiática y diabetes materna. Estos neonatos acumulan niveles significativos de bilirrubina no conjugada 7 días después del nacimiento, con niveles máximos de 10 mg/dl a 30 mg/dl en la tercera semana de vida. Se piensa que la leche materna contiene ácidos grasos que inhiben la conjugación de bilirrubina en el hígado neonatal. Se cree también que un factor en la leche materna incrementa la absorción de bilirrubina en el duodeno. Este tipo de ictericia desaparece si el amamantamiento se discontinúa. La lactancia puede reanudarse en 3 a 4 días sin ninguna hiperbilirrubinemia subsiguiente.

La hiperbilirrubinemia pone al neonato en riesgo de desarrollar un síndrome neurológico llamado *kernícterus*. Este padecimiento es ocasionado por acumulación de bilirrubina no conjugada en las células del cerebro. La bilirrubina no conjugada es liposoluble, cruza la barrera hematocefálica permeable del neonato y se deposita en las células de los núcleos basales, lo cual

causa daño cerebral. Asfixia e hiperosmolalidad también pueden contribuir al dañar la barrera hematocefálica y permitir que la bilirrubina cruce y entre a las células. El nivel de bilirrubina no conjugada y la duración de la exposición que será tóxica para el lactante se desconocen. Los síntomas pueden aparecer 2 a 5 días después del nacimiento en lactantes de término o el día 7 en lactantes prematuros. Es posible que los lactantes levemente afectados muestren letargo, alimentación insuficiente y cambios conductuales de corto plazo. Las manifestaciones graves comprenden rigidez, temblores, ataxia y pérdida auditiva. Los casos extremos causan convulsiones y muerte. Casi todos los supervivientes sufren daños graves y a los 3 años de edad presentan espasmo muscular involuntario, convulsiones, retraso mental y sordera.

La hiperbilirrubinemia en el neonato se trata con fototerapia o transfusión de intercambio. La fototerapia se emplea más a menudo para tratar a lactantes con ictericia y para reducir el riesgo de kernícterus. La exposición a luz fluorescente en el rango azul del espectro visible (420 nm a 470 nm) de longitud de onda reduce los niveles de bilirrubina. La bilirrubina en la piel absorbe la energía luminosa y se convierte en un isómero estructural que es más hidrosoluble y puede excretarse en las heces y la orina. El tratamiento efectivo depende del área de la piel expuesta y la capacidad del lactante para metabolizar y excretar bilirrubina. La vigilancia frecuente de los niveles de bilirrubina, la temperatura corporal y la hidratación es fundamental para el cuidado del lactante. La transfusión de intercambio se considera cuando los signos de kernícterus son evidentes o la hiperbilirrubinemia es sostenida o va en aumento y no responde a la fototerapia.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

La eritroblastosis fetal, o enfermedad hemolítica del recién nacido, se presenta en lactantes Rh-positivo de madres Rhnegativo que se han sensibilizado¹. La madre puede producir anticuerpos anti-Rh de embarazos en los que los lactantes son Rh-positivo o mediante transfusiones de sangre Rh-positivo. La madre Rh-negativo suele sensibilizarse durante los primeros días después del parto, cuando los eritrocitos fetales Rh-positivo del sitio placentario se liberan hacia la circulación materna. Como los anticuerpos tardan varias semanas en desarrollarse, el lactante Rh-positivo de una madre Rh-negativo por lo general no se afecta. Los lactantes con sangre Rh-negativo no tienen antígenos en sus eritrocitos que reaccionen con los anticuerpos maternos y no son afectados.

Después de que una madre Rh-positivo se ha sensibilizado, los anticuerpos Rh de su sangre se transfieren a lactantes subsecuentes a través de la circulación placentaria. Estos anticuerpos reaccionan con los antígenos eritrocíticos del

lactante Rh-positivo y producen aglutinación y hemólisis. Esto conduce a anemia grave con hiperplasia compensatoria y agrandamiento de los órganos formadores de sangre, incluidos bazo e hígado, en el feto. La función hepática podría deteriorarse, con producción reducida de albúmina que causa edema masivo, llamado *hidropesía fetal*. Si las concentraciones sanguíneas de bilirrubina no conjugada son irregularmente altos por hemólisis de eritrocitos, existe el riesgo de que el lactante desarrolle kernícterus, cuyo resultado es daño cerebral grave o muerte.

Diversos avances han ayudado mucho a disminuir la amenaza para lactantes de madres Rh-negativo: prevención de la sensibilización, identificación prenatal del feto en riesgo y transfusión intrauterina al feto afectado. La inyección de inmunoglobulina Rh (es decir, gammaglobulina que contiene anticuerpo de Rh) previene la sensibilización en madres Rh-negativo que han dado a luz a lactantes Rh-positivo si se administra en la semana 28 de gestación y dentro de las 72 h que siguen al parto, aborto, amniocentesis genética o hemorragia fetalmaterna. Una vez que la sensibilización se desarrolla, la inmunoglobulina ya no tiene ningún valor. Desde 1968, el año en que la inmunoglobulina Rh se introdujo, la incidencia de la sensibilización de mujeres Rh-negativo ha disminuido de forma notable. La atención pre na tal temprana y la detección de la sangre materna aún son importantes para reducir la inmunización. Los esfuerzos por mejorar el tratamiento se dirigen a la producción de anti-D monoclonal, el anticuerpo de Rh.

Las transfusiones de intercambio se administran después del nacimiento mediante la extracción y el reemplazo del volumen sanguíneo del lactante con sangre tipo O Rh-negativo. La transfusión de intercambio retira la mayor parte de los eritrocitos hemolizados y algo de la bilirrubina total, lo que trata la anemia y la hiperbilirrubinemia.

Cambios eritrocíticos con el envejecimiento

La anemia es un problema de salud cada vez más común entre los adultos mayores²⁸. Se sabe que su prevalencia aumenta con la edad, con la prevalencia más alta en varones de 85 y más años. La anemia no diagnosticada y no tratada puede tener complicaciones graves y se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad.

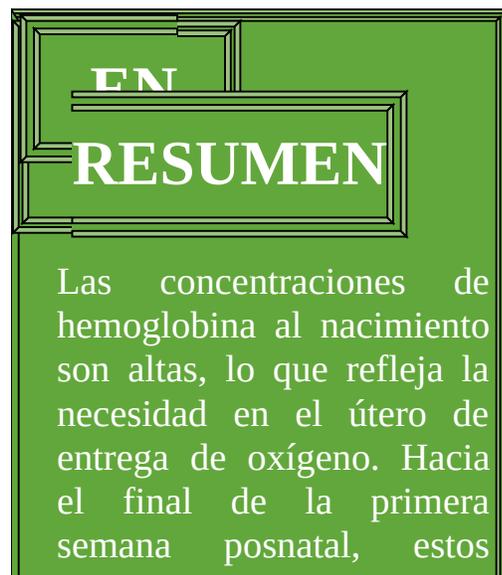
Los niveles de hemoglobina declinan después de la edad adulta. En estudios de varones mayores de 60 años, los niveles promedio de hemoglobina varían de 15,3 g/dl a 12,4 g/dl, con los niveles mínimos entre los más viejos. La

disminución es menor en mujeres. En la mayoría de adultos asintomáticos, los niveles de hemoglobina más bajos son resultado de insuficiencia de hierro y anemia de enfermedad crónica causada por enfermedad inflamatoria, tumores malignos o IRC²⁹.

Como en otros sistemas corporales, la capacidad para producir glóbulos rojos cambia con la edad. La ubicación de las células óseas que intervienen en la producción de eritrocitos se desvía hacia el esqueleto axial y el número de células progenitoras disminuye. A pesar de estos cambios, los adultos mayores pueden mantener los niveles de hemoglobina y hematocrito dentro de un rango similar al de los adultos jóvenes²⁹. Sin embargo, durante una situación de estrés como una hemorragia, los eritrocitos de adultos mayores no se reemplazan tan rápido como los de sus contrapartes más jóvenes. Esta incapacidad para reemplazar los eritrocitos se correlaciona de forma estrecha con la mayor prevalencia de anemia en adultos mayores.

Las citocinas inflamatorias, que aumentan con la edad, podrían mediar esta menor sensibilidad a eritropoyetina.

El diagnóstico de anemia en adultos mayores requiere una exploración física completa, un hemograma y estudios para descartar afecciones comórbidas como tumores malignos, padecimientos gastrointestinales que causan hemorragia y anemia perniciosa. El hemograma debe incluir frotis de sangre periférica y recuento e índice de reticulocitos. El tratamiento de la anemia en adultos mayores debe centrarse en la causa subyacente y en corregir el déficit de glóbulos rojos. Aunque la eritropoyetina es el tratamiento de elección para anemias relacionadas con cáncer y enfermedad renal, aún no se establecen sus posibles complicaciones, en particular con respecto a enfermedad cardiovascular.



**EN
RESUMEN**

Las concentraciones de hemoglobina al nacimiento son altas, lo que refleja la necesidad en el útero de entrega de oxígeno. Hacia el final de la primera semana posnatal, estos

niveles comienzan a disminuir, cayendo poco a poco hasta un valor mínimo alrededor de los 2 meses de edad. Durante el período neonatal temprano hay un cambio de HbF a HbA. Muchos lactantes tienen ictericia fisiológica secundaria a hiperbilirrubinemia durante la primera semana de vida, que tal vez se relacione con incremento de la descomposición de eritrocitos e incapacidad del hígado del lactante para conjugar bilirrubina. El término *kernícterus* describe niveles altos de bilirrubina liposoluble no conjugada, que pueden ser tóxicos para las células del cerebro. De acuerdo con la gravedad, el kernícterus se trata con fototerapia o transfusiones de intercambio (o ambas). La enfermedad hemolítica del recién nacido se presenta en lactantes Rh-positivo de madres Rh-negativo que se han sensibilizado. Implica hemólisis de los eritrocitos del lactante en respuesta a anticuerpos Rh maternos que cruzaron la placenta. La administración de inmunoglobulina Rh a la

madre dentro de las 72 h que siguen al parto de un lactante Rhpositivo, aborto o amniocentesis previene la sensibilización.

La anemia es un problema de salud común que va en aumento entre adultos mayores. Con la cantidad creciente de adultos mayores, llegará a ser algo más que un reto del cuidado de la salud. Como con muchas otras células tisulares, la capacidad para el reemplazo de eritrocitos disminuye con la edad. Aunque la mayoría de adultos mayores puede mantener sus niveles de hemoglobina y hematocrito dentro de un rango normal, no pueden reemplazar sus eritrocitos tan rápido como sus contrapartes jóvenes durante una situación de estrés como una hemorragia. Esta incapacidad para reemplazar eritrocitos se correlaciona de manera estrecha con la prevalencia más alta de anemia en adultos mayores, que suele ser resultado de hemorragia, infección, tumor maligno o enfermedad crónica.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Cuarenta alumnos de una clase de hematología realizaron un ejercicio de laboratorio que requirió determinar su tipo de sangre. En un debate de posterior, descubrieron que 16 compañeros tenían sangre tipo A, 20 tenían sangre tipo O, 3 tenían sangre tipo B₁₂ y sólo uno tenía sangre tipo AB.
 - A. *¿Qué tipos de antígenos y anticuerpos sanguíneos tendrían los alumnos con sangre tipo A, tipo O y tipo AB?*
 - B. *¿Cuáles podrían ser los posibles tipos sanguíneos de los padres de los alumnos con sangre tipo B, tipo O y tipo AB?*
 - C. *Si estos alumnos necesitaran una transfusión sanguínea, ¿qué tipo de sangre podrían recibir quienes tienen sangre tipo A, O y AB? (Supóngase que la sangre es del mismo tipo Rh.)*
2. Una mujer de 29 años de edad se queja de fatiga generalizada. Su exploración física revela frecuencia cardíaca de 115 lpm, presión arterial 115/75 y frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min. Su piel y lechos ungueales están pálidos. Sus resultados de laboratorio incluyen recuento de eritrocitos $3,0 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematocrito 30%, hemoglobina 9 g/dl y disminución de los niveles de ferritina sérica.
 - A. *¿Qué trastorno sospecha que tiene esta mujer?*
 - B. *¿Qué datos adicionales serían útiles para determinar la causa de su padecimiento?*
 - C. *¿Cuáles de sus signos reflejan el intento del cuerpo para compensar el trastorno?*
 - D. *¿Cuál es la importancia del bajo nivel de ferritina y cómo podría emplearse para tomar decisiones en relación con su tratamiento?*
3. Una mujer de 65 años de edad es atendida en la clínica por entumecimiento de extremidades inferiores y pies, y dificultad para caminar. No tiene ninguna otra dolencia. Toma a diario una pastilla para la presión arterial, 2 píldoras de calcio y una píldora multivitamínica. Sus resultados de laboratorio incluyen recuento de eritrocitos $3.0 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematocrito 20%, hemoglobina 9 g/dl y VCM notablemente elevado.
 - A. *¿Qué tipo de anemia tiene?*
 - B. *¿Cuál es la razón de sus síntomas neurológicos?*
 - C. *¿Qué tipo de tratamiento sería apropiado?*

4. Un niño de 12 años con enfermedad de células falciformes se presenta en el departamento de urgencias con dolor torácico grave. Su madre informa que estaba bien hasta que cayó con una infección de las vías respiratorias. Afirma también que él insistió en jugar baloncesto con otros muchachos del vecindario aunque no se estaba sintiendo bien.

A. ¿Cuál es la causa más probable del dolor en este niño?

B. Las infecciones y el ejercicio tipo aeróbico que incrementa los niveles de hemoglobina desoxigenada producen drepanocitosis en personas que son homocigotas para el gen de células falciformes y tienen enfermedad de células falciformes, pero no en las que son heterocigotas y tienen rasgo de células falciformes. Explique.

C. Las personas con enfermedad de células falciformes experimentan anemia pero no insuficiencia de hierro. Explique.

Referencias

1. Valdez R., Zutter M., Florea A. D., et al. (2012). Hematopathology. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed., pp. 947–1036). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 451–461). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed., pp. 286–289). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
5. Collins T. A. (2011). Packed RBC transfusions in critically ill patients. *Critical Care Nurse* 31(1), 25–33.
6. Drouillard D. (2008). Transfusion therapy for autoimmune hemolytic anemia patient: A laboratory perspective. *Clinical Laboratory Science* 21(1), 7–11.
7. Eisenberg S. (2010). Refractory response to platelet transfusion treatment. *Journal of Infusion Nursing* 33(2), 89–97.
8. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed., pp. 623–657). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
10. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Sickle cell disease. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>. Accessed May 15, 2011.
11. Mabien A., Johnson H. (2009). A primary care provider's guide to preventive and acute care management of adults and children with sickle cell disease. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21, 250–257.
12. McGann P. T., Ware R. E. (2011). Hydroxyurea for sickle cell anemia: What have we learned and what questions still remain? *Current Opinion in Hematology* 18(3), 158–165.
13. Charneski L., Congdon H. B. (2010). The effects of antiplatelet and anticoagulant medications on the vasoocclusive and thrombotic complications of SCD: A review of literature. *American Journal of Health-System Pharmacy* 67(11), 895–900.

14. Galanello R., Cao A. (2011). Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine* 13(2), 83–88.
15. Chisholm-Burns M. A., Patanwala A. E., Spivey C. A. (2010). Aseptic meningitis, hemolytic anemia, hepatitis, and orthostatic hypotension in a patient treated with trimethoprim–sulfamethoxazole. *American Journal of Health—System Pharmacy* 67, 123–127.
16. Thabah R., Lyndoh N. M., Yunus M., et al. (2010). A case of life threatening hemolytic anemia due to cold antibodies and its effect in management of the patient in the ICU. *Internet Journal of Emergency & Intensive Care Medicine* 12(1), 7 pages.
17. Lin J. S., Hao T. C., Lyou J. Y., et al. (2009). Clinical application of a flow cytometric direct antiglobulin test. *Transfusion* 49(7), 1335–1346.
18. Banhidy F., Acs N., Puho E. H., et al. (2011). Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition* 27(1), 65–72.
19. Bryan R. H. (2010). Are we missing vitamin B₁₂ deficiency in the primary care setting? *Journal for Nurse Practitioners* 6(7), 519–523.
20. Marsch A. F., Shashidhar H., D'Orazio J. A. (2011). B₁₂ efficient megaloblastic anemia in a toddler with a history of gastroschisis. *Journal of Pediatrics* 158(3), 512, epub.
21. Lash A. A., Coyer S. M. (2008). Anemia in older adults. *MED-SURG Nursing* 17(5), 298–304.
22. Afable M. G., Lyon D. E. (2008). Severe fatigue: Could it be aplastic anemia? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(4), 569–573.
23. Bacigalupo A., Passweg J. (2009). Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23(2), 159–170.
24. Salba W., Antonios S., Abdallah J. (2010). Treatment issues in anemia of chronic kidney disease. *Journal of Clinical Outcomes Management* 17(9), 415–421.
25. Singh A. K. (2010). What is causing the mortality in treating the anemia of CKD: Erythropoietin dose or hemoglobin level? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 19(5), 420–424.
26. Werner D. E., Miskulen D. C. (2010). Anemia management in CKD: Bursting the hemoglobin bubble. *Annals of Internal Medicine* 153(1), 53–55.
27. Maserati S. M. (2011). Migraine attacks, aura, and polycythemia: A vasculoneural pathogenesis? *Journal of Neural Transmission* 118(4), 545–547.
28. Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de los glóbulos blancos y tejidos linfoides

28

Sheila Grossman

TEJIDOS HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE

Leucocitos (glóbulos blancos)

Médula ósea y hematopoyesis

Factores de crecimiento hematopoyético

Etapas del desarrollo de los leucocitos

Tejidos linfoides

TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS

Neutropenia (agranulocitosis)

Neutropenia congénita

Neutropenia adquirida

Curso clínico

Mononucleosis infecciosa

Patogénesis

Curso clínico

TRASTORNOS NEOPLÁSICOS DE ORIGEN LINFOIDE Y HEMATOPOYÉTICO

Linfomas malignos

Linfomas no hodgkinianos

Linfoma de Hodgkin

Leucemias

Clasificación

Causas y biología molecular

Leucemias agudas

Leucemias crónicas

Discrasias de células plasmáticas

Mieloma múltiple

Los glóbulos blancos y los tejidos linfoides en donde estos elementos se originan y maduran tienen la función de proteger al cuerpo contra la invasión de factores extraños. Entre los trastornos de los glóbulos blancos se encuentran la leucopenia, en la que hay deficiencia de leucocitos, y las afecciones proliferativas, en las que se presenta una expansión de leucocitos. El trastorno proliferativo puede ser reactivo, como sucede en las infecciones, o neoplásico, como sucede en linfomas malignos y leucemia. Este capítulo se centra en leucopenia, mononucleosis infecciosa, linfomas malignos, leucemias y discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple).



TEJIDOS HEMATOPOYÉTICO Y LINFOIDE

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los diferentes tipos de glóbulos blancos y estructuras del sistema linfóide donde circulan y maduran.
- Seguir el desarrollo de los diferentes tipos de leucocitos, desde su origen en la célula madre pluripotencial de la médula ósea hasta su circulación en el torrente sanguíneo.

El sistema hematopoyético comprende todos los elementos formes de la sangre y sus precursores. Incluye el tejido mieloide o de la médula ósea, en el que los leucocitos se forman y los tejidos linfoides de los ganglios linfáticos, timo y bazo, donde los leucocitos circulan, maduran y funcionan. El desarrollo de los diferentes elementos formes de la sangre requiere interacciones entre células precursoras de la médula ósea y una variedad de factores de crecimiento, citocinas (mensajeros químicos) y productos de genes como factores de transcripción.

Leucocitos (glóbulos blancos)

Los glóbulos blancos incluyen los granulocitos (es decir, neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos/macrófagos y linfocitos. Los granulocitos y los monocitos/macrófagos agranulares provienen de la célula madre mieloide en la médula ósea y circulan por la sangre (figura 28-1). Los linfocitos T (células T) y los linfocitos B (células B) se originan a partir de las células linfoides de la médula ósea y migran entre la sangre y el sistema linfático. Los linfocitos T maduran en el timo y los linfocitos B en la médula ósea, el equivalente en los mamíferos de la bolsa de Fabricio. Los linfocitos T se diferencian para formar células T cooperadoras $CD4^+$, las que organizan la respuesta inmunitaria, y las células T citotóxicas $CD8^+$, que proporcionan respuestas inmunitarias mediadas por células. Los linfocitos B se diferencian para formar células plasmáticas que producen inmunoglobulinas. Otra población de linfocitos comprende los linfocitos grandes granulares, o células citolíticas naturales, las que no comparten la especificidad o características de los linfocitos T o de los B_{12} , pero son capaces de lisar células diana¹.

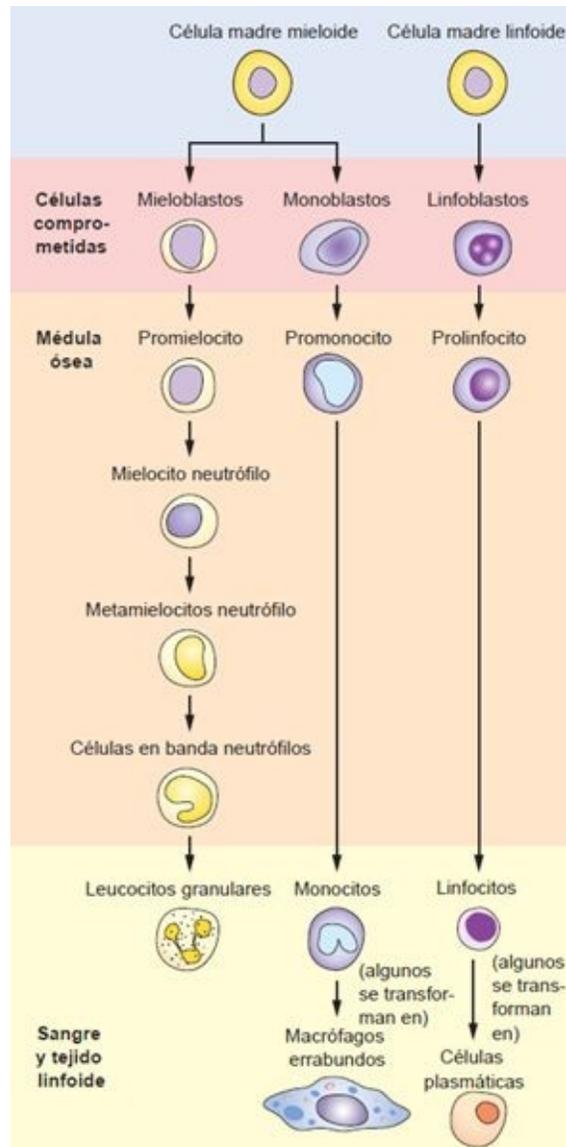


FIGURA 28-1 • Los leucocitos se originan a partir de células madre multipotenciales en la médula ósea. Los leucocitos granulares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) tienen su origen en las células madre mieloides y se desarrollan a través de una secuencia en la que intervienen mieloblastos. Los monocitos, al igual que los granulocitos, son progenie de la línea de células madre mieloides, pero se desarrollan a lo largo de una vía que incluye monoblastos. Sólo los linfocitos se originan a partir de la línea de células madre linfoides; se desarrollan según una secuencia en la que hay linfoblastos y son liberados desde la médula ósea como prolinfocitos, los cuales experimentan más diferenciación en los órganos linfoides.

Médula ósea y hematopoyesis

El sistema hematopoyético completo, con toda su complejidad, proviene de una pequeña cantidad de células madre que se diferencian para dar origen a elementos formes de la sangre y reabastecer a la médula ósea mediante un

proceso de autorrenovación. Todos los precursores hematopoyéticos, incluidas las series eritroides (glóbulos rojos), mielocitos (granulocitos y mono citos), linfocitos (células T y células B) y megacariocitos (plaquetas), provienen de una pequeña población de células llamadas *células madre pluripotenciales* (figura 28-2). Estas células son capaces de proporcionar *células progenitoras* para la mielopoyesis y linfopoyesis, procesos mediante los que se obtienen las células mieloides y linfoideas de la sangre. Varios niveles de diferenciación llevan al desarrollo de *células unipotenciales*, progenitoras de cada uno de los diferentes tipos de elementos formes de la sangre.

Factores de crecimiento hematopoyético

Al igual que en la eritropoyesis, la leucopoyesis o producción de glóbulos blancos es controlada por *factores de crecimiento hematopoyético*. Éstos son una familia de glucoproteínas que apoyan la formación de colonias hematopoyéticas; se pueden clasificar en 3 grupos: factores de crecimiento que tienen relación con el desarrollo de un linaje celular específico; los que afectan a las células progenitoras multipotenciales tempranas y los que inducen la expresión de genes de factor de crecimiento en otras células². Las citocinas o mensajeros químicos, como interleucina (IL)-1, IL-4, IL-6 e interferón, actúan en forma sinérgica para apoyar las funciones de los factores de crecimiento.

Existen varios factores de crecimiento de un linaje específico: eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) y factor estimulante de colonias de monocitos-macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés). Aunque los factores de crecimiento hematopoyético actúan en distintos puntos de la trayectoria de la proliferación y diferenciación, sus funciones se traslapan. Por ejemplo, GM-CSF estimula el crecimiento y la función de las células progenitoras de granulocitos, macrófagos y eosinófilos, e induce la expresión del gen IL-1 en neutrófilos y leucocitos periféricos mononucleares. Las citocinas, como la IL-3, actúan en las células progenitoras más inmaduras de la médula ósea, promoviendo así el desarrollo de células que se diferencian en una cantidad de tipos de células. La identificación y caracterización de los diferentes factores de crecimiento y citocinas ha hecho que se usen para tratar una gran variedad de enfermedades, como insuficiencia de médula ósea, neoplasias hematopoyéticas, enfermedades infecciosas y trastornos congénitos y mieloproliferativos.

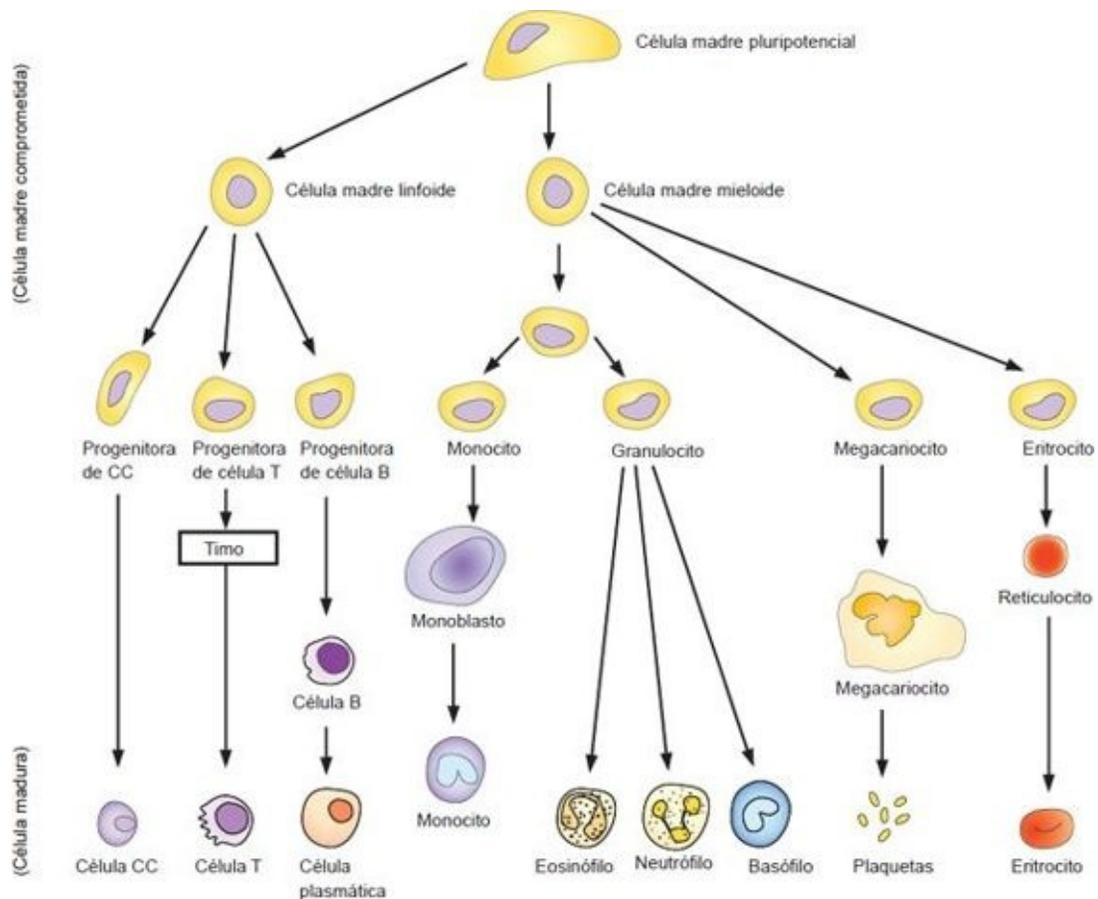


FIGURA 28-2 • Principales etapas del desarrollo de los elementos de la sangre (CC, células citolíticas naturales) (tomado de Porth C.M. (2011). *Essentials of pathophysiology* (3^a ed., p. 244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etapas del desarrollo de los leucocitos

El desarrollo de los leucocitos comienza con las células madre mieloides y linfoides en la médula ósea. Las líneas de las células de granulocitos y monocitos provienen de las células madre mieloides y los linfocitos de las células madre linfoides (figura 28-1). Las células precursoras inmaduras para cada una de las líneas de células se denominan *células blásticas* o *blasto*. Los *mieloblastos*, que son las células precursoras de los granulocitos, poseen núcleo redondo u ovalado, cromatina delicada y citoplasma de azul a gris. Durante la siguiente etapa de desarrollo, los mieloblastos se transforman en *promielocitos* con núcleos similares, pero con un citoplasma que contiene muchos gránulos primarios. En la siguiente etapa de *metamielocito*, los núcleos se deforman y toman una apariencia como de arco, lo que produce la etapa de desarrollo en banda. Para que haya maduración desde metamielocito a neutrófilo maduro debe haber condensación progresiva de la cromatina del núcleo, aumento de

lobulación nuclear y la aparición de gránulos secundarios (específicos). Los eosinófilos y los basófilos pasan por etapas similares de desarrollo, pero manifiestan gránulos secundarios diferentes. Al igual que los granulocitos, los monocitos se forman de la célula progenitora granulocito-monocito y pasan por una etapa de monoblasto y promonocito. En cambio, los linfocitos se derivan de las células madre linfoides y pasan por las etapas de linfoblasto y prolinfocito. Los prolinfocitos abandonan la médula ósea y viajan hasta los tejidos linfoides, donde tiene lugar otra diferenciación en linfocitos T y B. A menudo, los nombres de las etapas de desarrollo de los leucocitos se usan para describir los cambios de los elementos formes de la sangre que se presentan en los trastornos hematopoyéticos (p. ej., leucemia linfoblástica aguda [LLA] o leucemia promielocítica aguda).

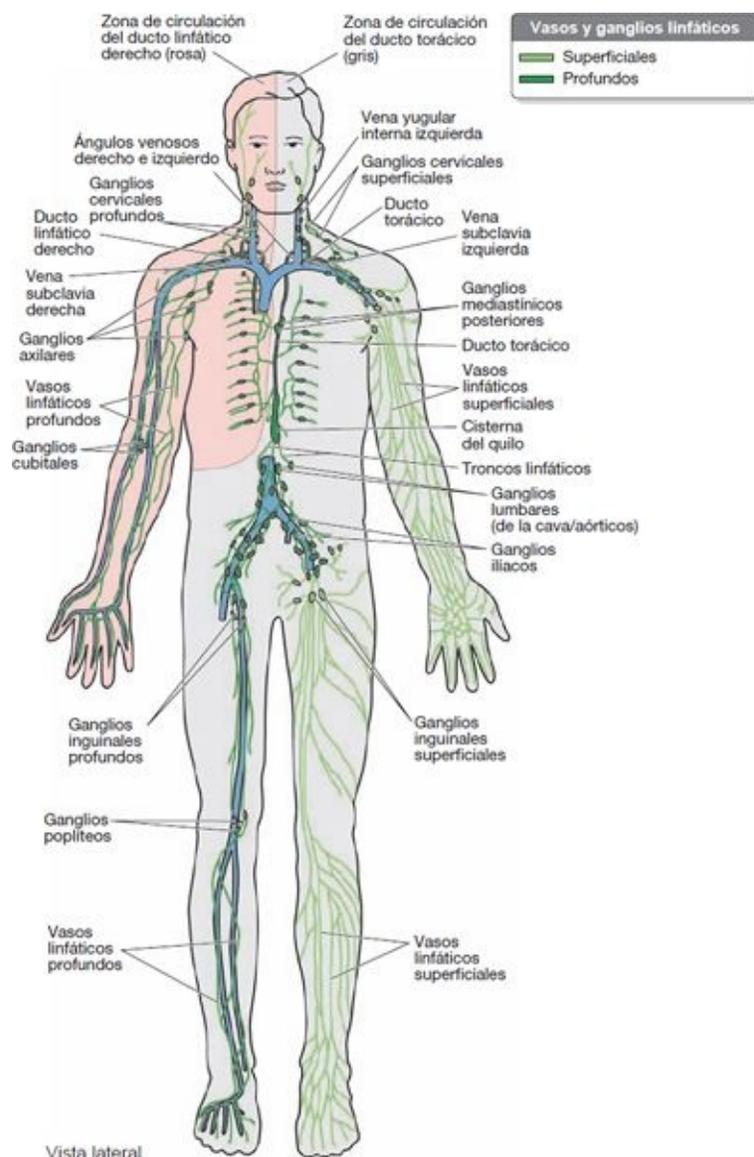


FIGURA 28-3 • Tejido linfático. Los ganglios linfáticos, bazo y timo son parte del sistema linfático (tomado de K.L., Agur A.M. & Dalley A.F. (2011). *Essential clinical anatomy* (4ª ed. p. 29, figura. 1-17A). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

HEMATOPOYESIS

- Los glóbulos blancos se forman a partir de células madre hematopoyéticas que se diferencian en células progenitoras comprometidas, que a su vez se desarrollan en linajes mielocíticos y linfocíticos, necesarios para la formación de los distintos tipos de glóbulos blancos
- La vida de los glóbulos blancos es relativamente corta, por lo que es necesaria la renovación constante para conservar los niveles normales en la sangre. Cualquier condición que reduzca la disponibilidad de células madre o de los factores de crecimiento hematopoyéticos causa un decremento de glóbulos blancos

Tejidos linfoides

El sistema linfático del cuerpo consta de vasos linfáticos, tejido linfoide y ganglios linfáticos, timo y bazo (figura 28-3). Los linfocitos B y T precursores inician su desarrollo en la médula ósea, y luego migran a las estructuras periféricas linfoides para terminar el proceso de diferenciación. Los linfocitos B abandonan la médula ósea, se diferencian en células plasmáticas y después migran a los ganglios linfáticos, donde continúan con la proliferación y producción de anticuerpos. Los linfocitos T dejan la médula ósea como linfocitos T precursores, viajan al timo, donde se diferencian en células T cooperadoras CD4⁺ y células citotóxicas T CD8⁺, después de lo cual muchos de ellos se desplazan a los ganglios linfáticos, en donde proliferan.

Los ganglios linfáticos, donde se originan varios linfomas, son acumulaciones organizadas de tejido linfoide situadas a lo largo de los vasos linfáticos^{3, 4}. En general, son de color blanco grisáceo y tienen forma ovoide. Su tamaño varía entre 1 mm y 1 cm o 2 cm de diámetro. Una cápsula fibrosa y una trabécula radiante proporcionan la estructura de sostén; una red delicada contribuye al soporte interno (figura 28-4). El parénquima del ganglio linfático

se divide en corteza externa o superficial y una médula interna. La primera contiene dominios muy bien definidos de células T y B. La corteza dependiente de células B consta de 2 tipos de folículos: folículos inactivos inmunológicamente, llamados *folículos primarios* y folículos activos con centros germinales, llamados *folículos secundarios*. En los centros germinales existen linfocitos grandes (centroblastos) y linfocitos pequeños con núcleos partidos (centrocitos). La zona de la envoltura es la capa pequeña de células B que rodean los centros germinales. La porción de la corteza entre la médula y la corteza superficial se denomina *paracorteza*. En los ganglios linfáticos esta región contiene la mayor parte de las células T.

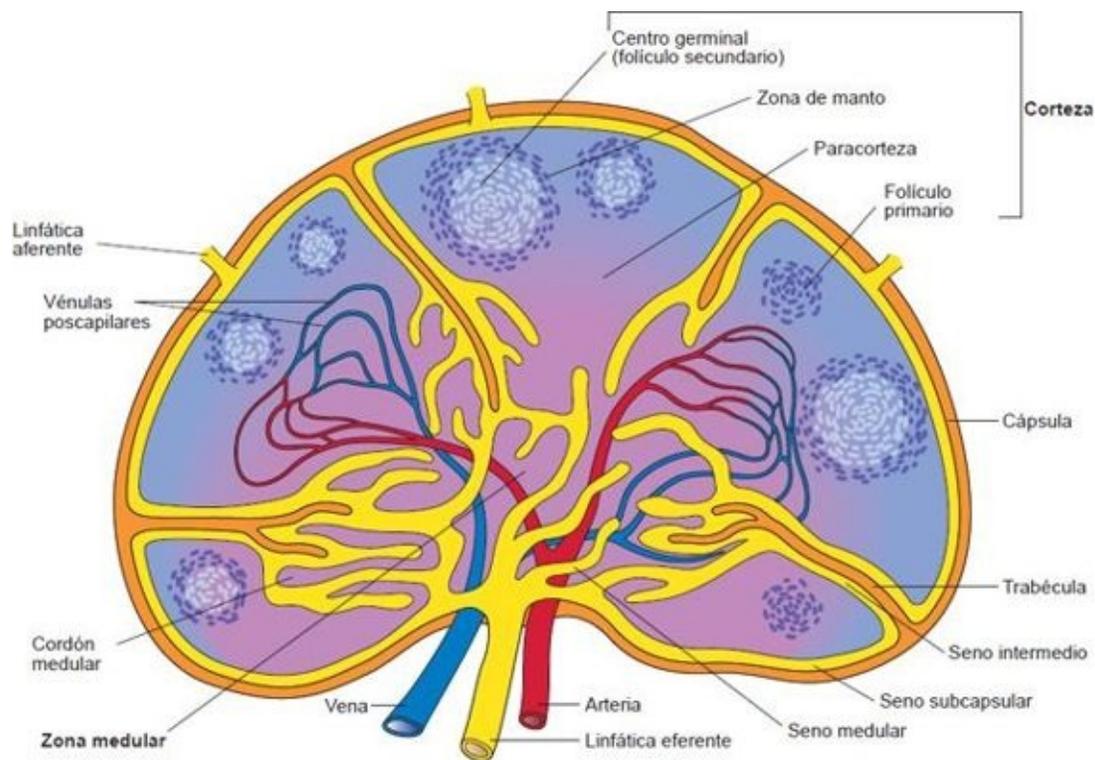


FIGURA 28-4 • Estructuras del ganglio linfático normal (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 998). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

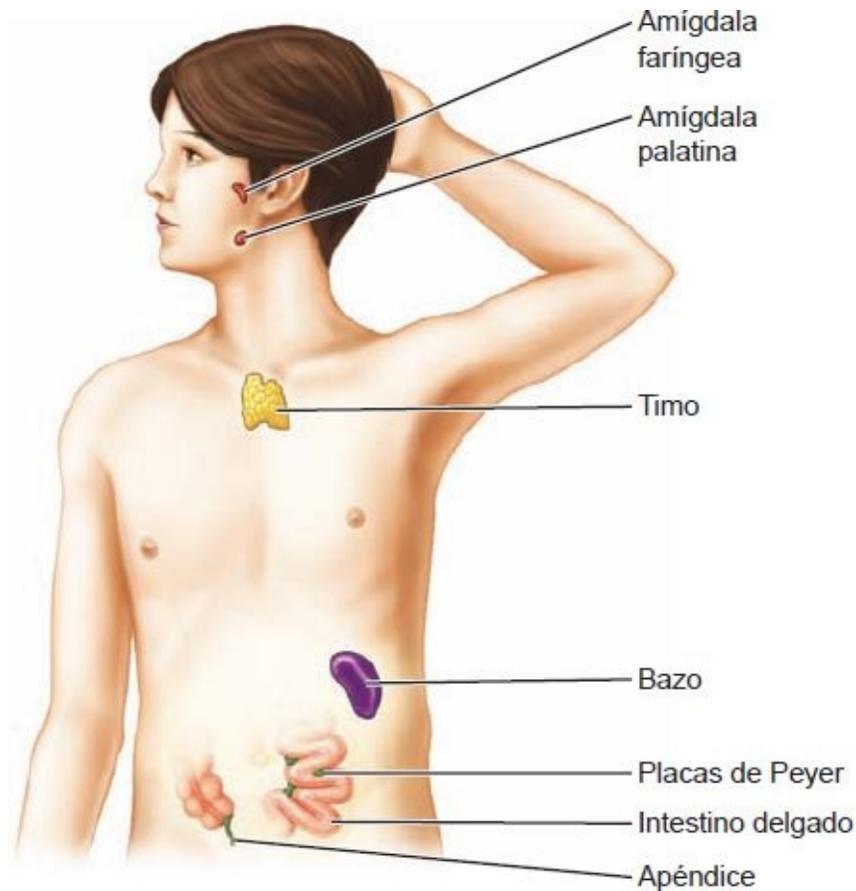


FIGURA 28-5 • Tejido linfoides difuso asociado a mucosas (MALT). Este tipo de tejido linfoides protege los puntos de entrada al cuerpo (tomado de McConnell T.H., & Hull K.L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 473, figura 12-8). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Algunos linfocitos entran a los ganglios linfáticos a través de los canales linfáticos aferentes, pero la mayoría penetra la pared de vénulas poscapilares que están en la corteza profunda. Estos vasos, revestidos con células endoteliales especializadas que poseen receptores para los linfocitos sensibilizados para antígeno, indican a los linfocitos que dejen la circulación y se desplacen por los ganglios linfáticos. Tanto las células B como T abandonan el torrente sanguíneo a través de estos canales³. Las células T permanecen en la paracorteza y las B migran al área folicular de la corteza. La mayoría de los linfocitos dejan el ganglio linfático al entrar a los senos linfáticos, desde donde ingresan al vaso linfático eferente.

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital están protegidos por acumulaciones de tejido linfoides no encapsulado. Esta forma de tejido se denomina *tejido linfoides difuso asociado a mucosas* (MALT, por sus siglas en inglés), dado que está unido a membranas mucosas (figura 28-5)³. Los

linfocitos se encuentran en el subepitelio de estos tejidos. Los linfomas surgen del MALT y del tejido del ganglio linfático.

EN RESUMEN

El desarrollo del leucocito o glóbulo blanco comienza con las células madre mieloides y linfoides en la médula ósea. Las líneas celulares del granulocito y del monocito provienen de las células madre mieloides, y los linfocitos de las células madre linfoides. Las células precursoras inmaduras para cada una de las líneas celulares se llaman *células blásticas*, y pasan por etapas de maduración posterior antes de transformarse en granulocitos, monocitos o linfocitos maduros. Con frecuencia, los nombres de estas etapas de desarrollo se usan para describir los cambios de los elementos formes de la sangre que tienen lugar en los trastornos hematopoyéticos.

El sistema linfático consiste de una red de vasos linfáticos, ganglios y tejidos en donde los linfocitos B y

T logran su diferenciación total. Los ganglios linfáticos, donde se originan muchos linfomas, poseen una corteza externa o superficial y una médula interna⁴. La corteza contiene los dominios muy bien definidos de células B y células T. La corteza dependiente de células B consta de 2 tipos de folículos, a saber, *folículos primarios* y folículos activos que contienen centros germinales, llamados *folículos secundarios*. La mayoría de las células T está en la paracorteza, la zona entre las cortezas medular y superficial.



TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS GLÓBULOS BLANCOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *leucopenia*, *neutropenia*, *granulocitopenia* y *anemia aplásica*.
- Describir el mecanismo de la producción de síntomas en la neutropenia.

En la circulación periférica, la cantidad de leucocitos o glóbulos blancos normalmente varía entre 5 000 y 10 000 células/ μl (que también se expresa como 5 a 10×10^3 células/ μl , o bien, 5000 a 10 000 células/ mm^3 de sangre)¹. Entre los

trastornos no neoplásicos de los glóbulos blancos se encuentran una deficiencia de leucocitos (leucopenia) y alteraciones proliferativas en las que se presenta un aumento de leucocitos.

Neutropenia (agranulocitosis)

El término *leucopenia* describe una disminución en la cantidad absoluta de leucocitos en la sangre. A veces, la leucopenia afecta a cualquiera de los tipos específicos de glóbulos blancos, pero lo más común es que afecte a los neutrófilos. Éstos constituyen la mayoría de los leucocitos de la sangre y desempeñan una función determinante en el mecanismo de defensa del hospedero contra la infección. Migran a los lugares donde está la infección y fagocitan, digieren y destruyen los microorganismos. Por consiguiente, una reducción en la cantidad de neutrófilos (neutropenia) pone a la persona en riesgo de padecer una infección. El riesgo de infección secundaria a neutropenia y la gravedad de la infección son directamente proporcionales a la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) y la duración de la neutropenia³. La CAN se determina con base en la siguiente fórmula⁵:

$$\frac{\text{segundos} + \text{bandos} \times \text{ChB}}{100} = \text{CAN}$$

En teoría, la CAN es 1000/ μl ; si es menor de 500 células/ mm^3 , el hospital debe tomar precauciones para proteger del ambiente a la persona⁶.

La *neutropenia* se refiere de manera específica a una cantidad inusualmente baja de neutrófilos; casi siempre se define como una cuenta de neutrófilos circulantes menor de 1 000/ μl . La *agranulocitosis* denota una ausencia virtual de neutrófilos. En la *anemia aplásica* el paciente tiene agotadas todas las células madre mieloides; como resultado de lo anterior hay anemia, trombocitopenia y agranulocitosis. Existe pancitopenia cuando las concentraciones de todos los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas son consideradas muy bajas.

La neutropenia es resultado de una producción reducida de neutrófilos, la utilización o destrucción aceleradas, o migración desde la sangre a los compartimentos tisulares. Esto puede estar presente desde el nacimiento (congénita) o surgir a partir de una diversidad de factores que se presentan posteriormente y carecen de un componente hereditario (adquirida).

Neutropenia congénita

Los trastornos hereditarios de proliferación y maduración de las líneas de células

madre mieloides son un tanto raros. Dos de los más graves tipos hereditarios de neutropenia congénita son la neutropenia cíclica y la neutropenia congénita grave. Asimismo, hay varios trastornos congénitos de inmunodeficiencia que están acompañados de neutropenia grave, incluso las inmunodeficiencias combinadas graves y la inmunodeficiencia variable común. Además de las formas hereditarias de neutropenia que surgen en la infancia, una neutropenia neonatal aloinmunitaria surge debido a la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos.

La *neutropenia neonatal aloinmunitaria* ocurre después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos a los neutrófilos de un lactante, análoga a la enfermedad hemolítica Rh. En el trastorno suele presentarse destrucción fagocítica de neutrófilos revestidos con anticuerpo por parte de macrófagos del bazo. A veces, los lactantes afectados manifiestan retraso en la separación del cordón umbilical, infección leve en la piel, fiebre y neumonía en las primeras 2 semanas de vida.

La *neutropenia periódica o cíclica* es una afección auto-sómica dominante rara con expresión variable, que inicia en la infancia y persiste durante décadas. El trastorno surge a partir de una anomalía reguladora que afecta a los precursores hematopoyéticos tempranos y se relaciona con el gen de la elastasa (una proteasa que degrada factores virulentos en las bacterias) de los neutrófilos⁷. Se caracteriza por oscilaciones regulares y periódicas de neutrófilos periféricos, que van desde valores normales hasta neutropénicos cada 18 a 24 días⁷. Durante los períodos neutropénicos, la mayoría de los pacientes presenta fiebre, estomatitis y faringitis, rara vez asociadas con agrandamiento de los ganglios linfáticos. En ocasiones aparecen infecciones graves. Los ciclos suelen volverse menos notables en los adultos mayores y el trastorno empieza a parecerse a la neutropenia crónica.

La neutropenia congénita grave, o *síndrome de Kostmann*, se caracteriza porque se detiene la maduración mielóide en la etapa promielocítica del desarrollo que se hereda como un rasgo autosómico dominante o autosómico recesivo¹⁰. Por lo regular, la enfermedad autosómica dominante se relaciona con mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos, lo que a su vez causa apoptosis de las células mieloides de la médula ósea. La neutropenia congénita grave, recesiva y autosómica, o síndrome de Kostmann, se debe a las mutaciones en el gen HAX-1, lo que provoca pérdida de potencial de mitocondrias¹⁰. La enfermedad se caracteriza por graves infecciones bacterianas. Antes de que GM-CSF estuviera disponible para consumo clínico, dos terceras partes de niños morían a causa de infecciones fatales antes de la adolescencia. Alrededor del

20% de personas con la enfermedad llega a presentar leucemia mielógena aguda (LMA)¹⁰.

Neutropenia adquirida

Esta enfermedad abarca una amplia variedad de procesos causantes, entre los que están neutropenia autoinmunitaria primaria y secundaria, neutropenia relacionada con infección y neutropenia inducida por fármacos (recuadro 28-1). En algunos casos es causada por una cantidad de trastornos de la médula ósea, cánceres hematopoyéticos y radioterapia.

RECUADRO 28-1

CAUSAS PRINCIPALES DE NEUTROPENIA

Congénita

- Neutropenia neonatal autoinmunitaria (transferencia de anticuerpos maternos).
- Neutropenia cíclica.
- Síndrome de Kostmann (neutropenia congénita grave).

Adquirida

Autoinmunitaria.

- Primaria (rara, por lo general se presenta en niños y tiene un curso benigno).
- Secundaria.
 - Lupus eritematoso sistémico.
 - Síndrome de Felty en personas con artritis reumatoide (AR).

• Secundaria a infección.

• Muchos tipos de elementos infecciosos; por lo común, virus.

• Entre los mecanismos están el aumento del consumo de neutrófilos, producción de autoanticuerpos, infiltración directa de células hematopoyéticas, supresión de médula ósea.

Relacionadas con fármacos.

- Reacciones inmunomediadas en las que los fármacos actúan como haptenos (p. ej., penicilina, propiltiouracilo, aminopirina).
- Apoptosis acelerada (clozapina [fármaco antipsicótico]).
- Fármacos quimioterapéuticos contra cáncer (depresión de médula ósea).

Radioterapia en médula ósea.

Neutropenia autoinmunitaria. Este tipo de neutropenia es resultado de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana de la célula de los neutrófilos o las progenitoras de la médula ósea. Las formas autoinmunitarias de neutropenia se pueden clasificar como primarias (es decir, las que no se relacionan con otros procesos patológicos detectables) o secundarias (es decir, las vinculadas con otras enfermedades)¹¹.

La neutropenia autoinmunitaria primaria es un trastorno raro de la primera infancia durante la cual se detecta neutropenia de moderada a grave. Por lo regular, la enfermedad es benigna, con infección de leve a moderada en los niños. La afección es rara en adultos. Como este trastorno remite solo, el tratamiento se limita al consumo de antimicrobianos en el caso de personas con infecciones recurrentes.

A menudo la neutropenia autoinmunitaria secundaria se relaciona con trastornos autoinmunitarios sistémicos, sobre todo artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES)¹¹. El síndrome de Felty, una variante de AR, es una tríada de esplenomegalia, infecciones pulmonares recurrentes y neutropenia¹¹. La neutropenia es resultado de anticuerpos antineutrófilos y altas concentraciones de complejos inmunitarios circulantes, los que inducen apoptosis en los neutrófilos. Junto con las manifestaciones en los órganos afectados por AR, la mayoría de las personas con síndrome de Felty son susceptibles de presentar infección bacteriana grave, que a veces causa septicemia y pobres resultados clínicos.

Se cree que varios mecanismos mediados por anticuerpos son los causantes de la neutropenia observada en personas con LES. Entre éstos se incluye el desarrollo de anticuerpos antineutrófilos, junto con aumento en la apoptosis de neutrófilos y una menor producción de los mismos en la médula ósea. Al igual que en el síndrome de Felty, el tratamiento continuo de LES para controlar los síntomas es el método preferido de tratamiento.

Neutropenia secundaria a infecciones. Muchos tipos diferentes de enfermedades infecciosas, como las virales, bacterianas, rickettsiasis y parásitos, podrían causar neutropenia, pero la más común es la de origen viral. Las infecciones generan neutropenia de múltiples maneras, como la producción reducida de neutrófilos, pérdida de neutrófilos por toxinas o problemas que derivan en el secuestro de neutrófilos en el bazo. La neutropenia es también una manifestación común del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en el

que una supresión inducida por el virus de la proliferación de las células de la médula a menudo se agrava por consumo de neutrófilos y por antivirales⁴.

Neutropenia relacionada con fármacos. La incidencia de neutropenia inducida por fármaco se ha incrementado de manera significativa en las últimas décadas. Lo anterior se atribuye sobre todo al amplio consumo de fármacos en general y, más específicamente, fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. Las personas con cualquier tumor canceroso que experimentan quimioterapia con radioterapia o sin ella, y también bioterapia, están en riesgo de presentar neutropenia inducida por quimioterapia¹². El riesgo de padecer neutropenia inducida por quimioterapia está influido por enfermedad relacionada con el paciente, enfermedad relacionada con el tratamiento, enfermedad oncológica y otras comorbilidades. Uno de los factores más importantes vinculados con el paciente es la edad. Los adultos mayores corren un riesgo más alto que los jóvenes debido a los cambios celulares relacionados con la edad en los neutrófilos¹³. Los pacientes con enfermedad renal, otras comorbilidades e hidratación y nutrición deficientes, también presentan gran riesgo de neutropenia. Entre los factores relacionados con la enfermedad están la afectación neoplásica del hueso, tipo de cáncer y antecedentes de anemia o neutropenia con regímenes anteriores de quimioterapia. Los factores vinculados con el tratamiento incluyen radioterapia a la médula ósea, quimioterapia extensa previa y régimen del tratamiento.

El término *idiosincrásico* se usa para describir las reacciones que producen los fármacos, que son diferentes a las que manifiesta la mayoría de las personas y que no pueden explicarse como alérgicas. Se cree que varios casos idiosincrásicos de neutropenia inducida por fármacos son causados por mecanismos inmunitarios, en los que el fármaco o sus metabolitos actúan como antígenos (p. ej., haptenos) para incitar la producción de anticuerpos que reaccionan contra los neutrófilos¹⁴. En el caso de la formación de haptenos, al suspender el fármaco por lo general se resuelve la neutropenia en una semana o 2. Se ha demostrado que algunos medicamentos, como el antipsicótico clozapina, generan apoptosis acelerada de neutrófilos. También, que la clozapina causa agranulocitosis en una cantidad pequeña pero significativa de personas¹⁵. La reacción es reversible al dejar de administrarse el fármaco. Debido al riesgo de agranulocitosis, quienes toman clozapina deben realizarse un hemograma semanal durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Otros fármacos, como los antibióticos b-lactama (p. ej., cefalosporinas), en particular cuando se administran en altas dosis, y algunos anticonvulsivos (p. ej., carbamacepina) a veces inhiben las unidades formadoras de colonias de

granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea. La supresión de precursores mieloides en la médula ósea también se ha observado cuando se administra ticlopidina (un fármaco antiplaquetario), sulfasalacina y clorpromacina (un medicamento atípsicótico)¹⁴.

Curso clínico

Por lo general, las características clínicas de la neutropenia dependen de la gravedad y de la causa del trastorno¹⁶. La neutropenia por cualquier causa aumenta el riesgo de infección por bacterias grampositivas y gramnegativas, y hongos.

Los neutrófilos son la primera línea de defensa contra microorganismos que viven en la piel y en el tubo digestivo. Por consiguiente, los primeros signos de infección por neutropenia, en particular los relacionados con un decremento de leve a moderado de neutrófilos, son lesiones leves de la piel, estomatitis, faringitis y diarrea. Entre los síntomas y signos de neutropenia más graves se incluyen malestar general, escalofrío y fiebre, y luego marcada debilidad y fatiga. Las infecciones que no se atienden se vuelven rápidamente fatales, sobre todo si la CAN llega a ser inferior a $250/\mu\text{l}$ ^{17,18}. Cuando la neutropenia es grave, puede ser que los signos usuales de infección no se noten debido a que la cantidad de neutrófilos es suficiente para producir una respuesta inflamatoria.

Se utilizan los antimicrobianos para tratar infecciones en aquellas situaciones en que no se puede controlar la destrucción de neutrófilos o no se puede recobrar la función neutropoyética de la médula ósea⁶. Factores de crecimiento hematopoyético como el granulocito recombinante humano ([CSF] filgrastim, pegfilgrastim) podrían utilizarse para estimular la maduración y la diferenciación del linaje de la célula del granulocito⁷. En el caso de pacientes que experimentan quimioterapia debido a tumores, linfomas y LMA, estas sustancias reducen la duración de neutropenia grave, disminuyen la incidencia de neutropenia febril y facilitan la administración a tiempo de las dosis programadas de quimioterapia.

Mononucleosis infecciosa

Es un trastorno linfoproliferativo que remite solo. El 85% de las veces ha sido causado por el virus de Epstein-Barr (VEB), un miembro de la familia de herpesvirus¹⁹. A menudo se usa el término *mononucleosis infecciosa asociada a VEB* para designar la mononucleosis infecciosa causada por VEB para diferenciarla de los síndromes clínicos de mononucleosis infecciosa que no

tienen relación con VEB y que se produce por otros factores, como citomegalovirus, hepatitis A, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y rubéola^{20, 21}. La mononucleosis infecciosa puede aparecer en cualquier edad, pero se presenta sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes de países en desarrollo. En las zonas del mundo donde los niños viven en condiciones de hacinamiento, la infección asintomática con VEB surge en la infancia y la mononucleosis infecciosa no se detecta.

El VEB se contagia de persona a persona, en especial a través del contacto con secreciones orales infectadas. La transmisión requiere contacto estrecho con estas personas. Así el virus se propaga con rapidez entre niños pequeños que viven hacinados, donde existe un considerable intercambio de secreciones orales.

Patogénesis

Al inicio, el VEB penetra las células nasofaríngeas, orofaríngeas y del epitelio salival. Luego se propaga al tejido linfoide orofaríngeo subyacente y, en específico, a los linfocitos B; todos poseen receptores para VEB. La infección de las células B podría tomar 1 de 2 formas, a saber, podría matar a la célula B infectada el virus podría incorporarse al genoma de la célula. Las células B que acogen el genoma de VEB proliferan en la circulación y producen los anticuerpos *heterófilos* bien conocidos que se usan para diagnosticar la mononucleosis infecciosa²¹. Un anticuerpo heterófilo es una inmunoglobulina que reacciona con los antígenos de otras especies, en este caso glóbulos rojos de oveja.

La respuesta inmunitaria normal es importante para controlar la proliferación de las células B infectadas con VEB y virus libres. Las células T citotóxicas CD8+ y las células citolíticas naturales juegan un papel clave en este proceso. Estas células T específicas para el virus aparecen como linfocitos grandes atípicos, característicos de la infección (figura 28-6). En las personas saludables, en cambio, las respuestas inmunitarias humorales y celulares sirven para regular la propagación viral, restringiendo la cantidad de células B infectadas en lugar de eliminarlas.

Aunque las células B infectadas y los viriones libres desaparecen de la sangre tras la recuperación de la enfermedad, el virus permanece en unas cuantas células B transformadas en la región de la orofaringe y se elimina en la saliva. Después de ser infectadas, las personas permanecen asintómicamente infectadas de por vida y sólo pocas de ellas eliminan VEB en forma intermitente. Los individuos inmunodeprimidos eliminan el virus con más frecuencia. Se cree

que la diseminación asintomática de VEB por parte de personas saludables es la causante de la mayor parte de la propagación de mononucleosis infecciosa, pese a no ser una enfermedad muy contagiosa.

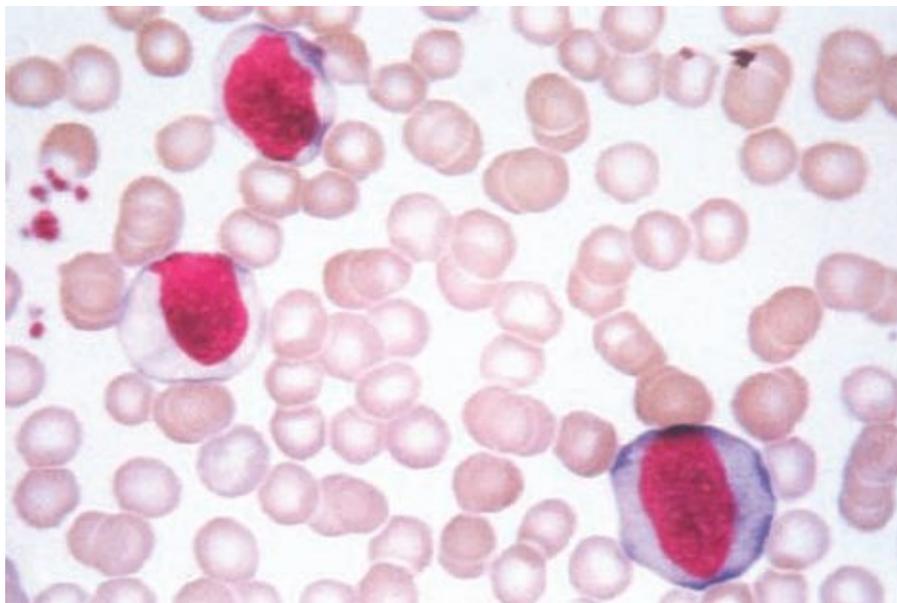


FIGURA 28-6 • Mononucleosis infecciosa. Son característicos los linfocitos atípicos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 1002). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Curso clínico

En general, el inicio de la mononucleosis infecciosa es insidioso. El período de incubación dura de 4 a 8 semanas²¹. Sigue un período prodrómico, que dura varios días y se caracteriza por malestar general, anorexia y escalofríos. Éste precede al inicio de fiebre, faringitis y linfadenopatía. En ocasiones el trastorno aparece abruptamente con una fiebre alta. La mayoría de los enfermos busca atención médica por faringitis grave, que por lo general es más grave en los días 5 a 7, y persiste de 7 a 14 días. Es característico el crecimiento de los ganglios linfáticos en todo el cuerpo, en especial en las zonas cervical, axilar e inguinal. Hepatitis y esplenomegalia son manifestaciones comunes de la enfermedad y se piensa que son inmunomediadas. La hepatitis se caracteriza por hepatomegalia, náuseas, anorexia e ictericia. Si bien causa molestias, por lo regular es un trastorno benigno que se resuelve sin que haya daño permanente al hígado. El bazo podría aumentar 2 o 3 veces sus dimensiones normales; la rotura de éste es una complicación poco frecuente. En menos del 1% de los casos, sobre todo adultos, surgen complicaciones del sistema nervioso central (SNC). Las complicaciones pueden incluir parálisis de pares craneales, encefalitis,

meningitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Es común detectar en la sangre periférica un aumento en la cantidad de leucocitos: 10 000 células/ μ l, el 30% de las cuales son linfocitos²². Este incremento comienza durante la primera semana, continúa durante la segunda semana de la infección y luego, alrededor de la cuarta semana, retorna a los valores normales. Aunque la leucocitosis es frecuente, puede observarse leucopenia en algunas personas durante los primeros 3 días de la enfermedad. Son comunes los linfocitos atípicos; constituyen más del 20% de la cuenta total de linfocitos. Por lo común, los anticuerpos heterófilos aparecen durante la segunda o tercera semanas y disminuyen después de que ha amainado la enfermedad aguda. No obstante, se les podría detectar hasta los 12 meses después del inicio de la enfermedad²².

La mayoría de las personas con mononucleosis infecciosa se recupera sin incidentes. En general, la fase aguda de la enfermedad dura de 2 a 3 semanas; después la recuperación es rápida. Podría persistir un cierto grado de debilidad y letargo durante 2 o 3 meses. El tratamiento es de apoyo y ataca sobre todo los síntomas.

En personas con inmunodeficiencias que ocasionan defectos en la inmunidad celular (p. ej., infección por VIH, receptores de órganos tratados con inmunosupresores o con trasplante de médula ósea), la infección con VEB podría contribuir al desarrollo de trastornos linfoproliferativos (p. ej., linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano)²². Estas personas tienen daño en la inmunidad de las células T y son incapaces de controlar la proliferación de las células B infectadas con VEB.



EN

RESUMEN

La neutropenia, que representa una notable reducción en la cantidad absoluta de neutrófilos, es uno de los principales trastornos relacionados con los glóbulos blancos; puede ser congénita o adquirida.

La primera consiste sobre todo en neutropenia cíclica, se caracteriza por oscilaciones cíclicas (18 a 24 días) de neutrófilos periféricos y neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann, que se relaciona con infecciones bacterianas graves. Las neutropenias adquiridas abarcan una amplia variedad de procesos causales, como supresión de médula ósea mediada inmunológicamente o lesión y destrucción de los neutrófilos; mecanismos mediados por infección, como aumento en la utilización periférica; y mecanismos mediados por fármacos, en particular los relacionados con el empleo de quimioterapéuticos contra cáncer. La neutropenia también podría ser causada por diversas afecciones de médula ósea, tumores hematopoyéticos y radioterapia. Puesto que los neutrófilos son esenciales en la defensa del hospedero contra las infecciones bacterianas o micóticas, las infecciones graves o que ponen en peligro la vida son comunes en personas con neutropenia.

La mononucleosis infecciosa es un trastorno linfoproliferativo que remite solo, causado por el VEB linfotrópico B₁₂, un miembro de la familia de herpesvirus. La incidencia más alta de mononucleosis infecciosa se detecta en adolescentes y adultos jóvenes, y se encuentra con más frecuencia en las clases socioeconómicas superiores de los países en desarrollo. Por lo general, el virus se transmite en la saliva., sobre todo, sintomático y de apoyo. se caracteriza por fiebre, linfadenopatía generalizada, dolor de garganta y la aparición de linfocitos atípicos y de varios anticuerpos en la sangre, incluso los anticuerpos heterófilos bien conocidos que sirven para diagnosticar la mononucleosis infecciosa. La mayoría de las personas que presentan mononucleosis infecciosa se recupera sin incidentes. El tratamiento es de apoyo y se centra en gran medida en los síntomas.



TRASTORNOS NEOPLÁSICOS DE ORIGEN LINFOIDE Y HEMATOPOYÉTICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Usar los conceptos que se relacionan con los tejidos linfoides central y periférico para describir el lugar de origen de los linfomas malignos y las leucemias.
- Explicar cómo los cambios en la estructura de los cromosomas y en la función del gen contribuyen al desarrollo de linfomas malignos y leucemias.

Los trastornos neoplásicos de origen linfoide son los más importantes de los trastornos relacionados con los glóbulos blancos. La neoplasia de origen linfoide puede surgir tanto de células B como T así como de; así como de tumores que representan varias etapas del desarrollo de los linfocitos¹⁰. Entre las principales categorías están los linfomas no hodgkinianos (LNH), linfoma de Hodgkin (LH), leucemias linfoides y discrasias de células plasmáticas. Las características clínicas de estas neoplasias las determina en gran medida su célula de origen, la célula progenitora a partir de la cual se generaron, y los fenómenos moleculares que tuvieron lugar para que se transformaran en una neoplasia maligna. Como los elementos formes de la sangre circulan por todo el organismo, con frecuencia estas neoplasias se diseminan a partir de su origen.

Linfomas malignos

Los linfomas son un grupo diverso de tumores sólidos compuestos de células linfoides neoplásicas que varían con respecto a características moleculares, genética, presentación clínica y tratamiento. En 2011 alrededor de 8 830 nuevos enfermos de LH se diagnosticaron en Estados Unidos; de éstos, 1 300 murieron. La incidencia de LNH aumentó con 66 360 nuevos casos y 19 320 decesos en 2012 en Estados Unidos²³. A partir de los años 70 del siglo pasado, la incidencia de LNH casi se ha duplicado.

Los niños tienen menos probabilidades de ser diagnosticados con LNH. Sin embargo, hubo cerca de 500 niños enfermos de LNH de hasta 14 años y 800 casos nuevos de LH en niños de hasta 19 años de edad²⁴.

Linfomas no hodgkinianos

Los LNH representan un grupo de células B₁₂, células T o células CN de origen clínicamente diverso. Constituyen alrededor del 4% de todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en Estados Unidos²⁵.

Como sucede con la mayoría de los tumores, se desconoce la causa de los LNH, pero el deterioro del sistema inmunitario y los agentes infecciosos tiene relación con ésta. Existe evidencia de infección por el VEB en prácticamente todos los pacientes con linfoma de Burkitt, que es endémico de algunas partes de África⁴. Un segundo virus, el virus linfotrópico humano de las células T (HTLV-1), endémico de las islas del suroeste de Japón, se ha relacionado con leucemia/linfoma de células T en el adulto⁴. Los LNH también se detectan en personas con VIH, en quienes han recibido tratamiento inmunodepresora crónica después de un trasplante de órganos y en personas con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas²⁶. Asimismo, se reporta que existe una relación entre infección por *Helicobacter pylori* y linfoma de MALT de bajo grado en el estómago^{23,27}.

Los LNH se pueden originar en cualquiera de los tejidos linfoides, pero la mayoría de ellos surge por lo común en los ganglios linfáticos. Al igual que los linfocitos normales, las células T y B transformadas tienden a alojarse en sitios particulares de los ganglios linfáticos, lo que da lugar a patrones característicos de afectación. Por ejemplo, los linfomas de las células B tienden a proliferar en las zonas de células B del ganglio linfático, mientras que los linfomas de las células T crecen casi siempre en las áreas paracorticales de células T⁴. Todos tienen el potencial de propagarse a varios tejidos linfoides de todo el cuerpo, sobre todo de hígado, bazo y médula ósea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó la clasificación de los LNH para incluir neoplasias de células B₁₂, entre las que se encuentran mielomas y leucemias que se originan a partir de las células B₁₂, neoplasias de células T y neoplasias de las células CN^{4, 28}. En realidad, los LNH son un grupo complejo, de acuerdo con el aspecto de las células del linfoma, la presencia de marcadores de superficie (p. ej., antígenos, marcadores CD) y características genéticas⁴. Entre las neoplasias de células B inmaduras están leucemias/linfomas linfoblásticas (es decir, leucemia linfocítica aguda, [LLA]). Además, los tipos específicos de linfomas a veces se agrupan en categorías de bajo grado, agresivos y muy agresivos.

Linfomas de células B maduras. Los linfomas de células B maduras (periféricas) son el tipo más común de linfoma en el mundo occidental. Los más

frecuentes son el linfoma folicular (22%) y el linfoma difuso de células grandes B (31%). El linfoma linfocítico pequeño, el linfoma de células de manto, el linfoma de células T periféricas y el linfoma MALT llegan, juntos, al 28% de LNH⁴.

Los *linfomas foliculares* se derivan de las células B del centro germinal y constan de una mezcla de centroblastos y centrocitos (figura 28-7). Los linfomas foliculares son una neoplasia particularmente común en Estados Unidos, donde constituyen alrededor de la tercera parte de todos los LNH en adultos, con una incidencia máxima a los 60 años de edad. De manera predominante, el linfoma afecta los ganglios linfáticos, además del bazo, médula ósea, sangre periférica, región de cabeza y cuello, tubo digestivo y piel. Al pasar el tiempo, alrededor de uno de cada 3 linfomas foliculares se transforma en linfoma difuso de células grandes B de rápido crecimiento²⁶.

Los *linfomas difusos de células grandes B* son un grupo heterogéneo de neoplasias agresivas del centro germinal y posgerminal. La enfermedad surge en todos los grupos de edad, pero es más común entre los 60 y 70 años de edad. La causa del linfoma difuso de células grandes B se desconoce, pero podría estar relacionada con infecciones por VEB o VIH. Es un tumor que evoluciona con rapidez, multifocal, ganglionar o extraganglionar. Las manifestaciones se ven por lo general en el momento de la presentación. Como grupo, los linfomas difusos de células grandes B son mortales si no reciben tratamiento.

El *linfoma de Burkitt*, uno de los tumores de los LNH que crecen muy rápido, también es un trastorno de las células B del centro germinal; es el cáncer más común en la infancia (edad máxima de 3 a 7 años) en el centro de África, y a menudo inicia en los maxilares⁴(figura 28-8). Se detecta en las regiones de este continente donde son frecuentes tanto el VEB como la infección de paludismo. De hecho, el 100% de las personas con linfoma de Burkitt africano tiene evidencias de infección anterior por VEB.

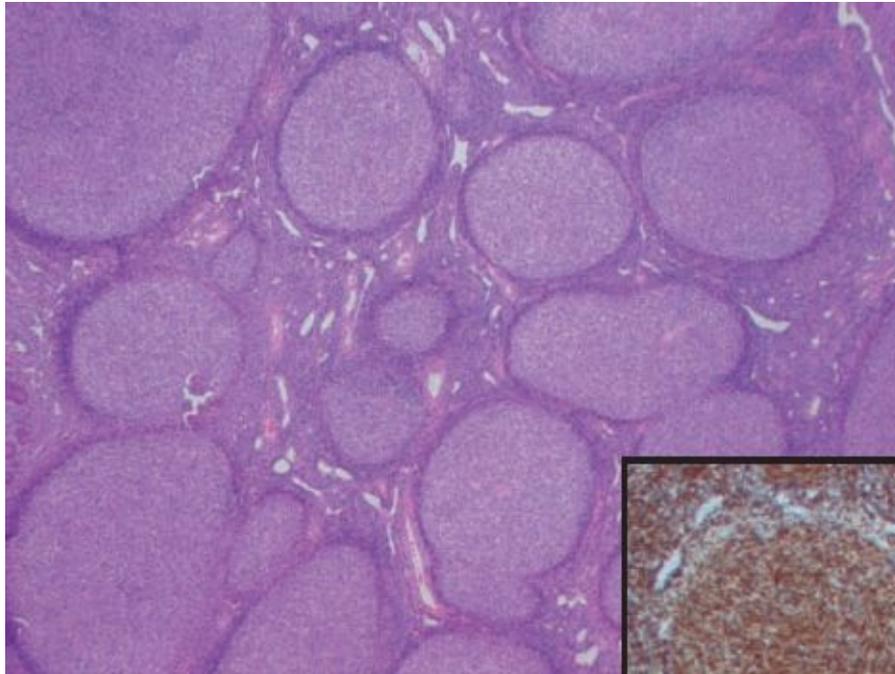


FIGURA 28-7 • Linfoma folicular. El acomodo del ganglio linfático normal es reemplazado por folículos linfoides malignos que siguen un patrón de espalda con espalda. El recuadro ilustra los centros germinales de folículos linfoides malignos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 1013). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los *linfomas de las células de manto* constituyen menos del 10% de LNH y se originan en la célula B indiferenciada. Después de la etapa de precursoras, las células B pasan por reacomodo del gen de inmunoglobulina (Ig) y desarrollan en la superficie células indiferenciadas B de IgM-positiva e IgD-positiva. Estas células dan origen al linfoma de células de manto, que no se presenta en niños, pero afecta a la población mayor (edad media: 60 años). Tiene un índice de crecimiento rápido y la mitad de los enfermos no sobrevive más de 3 años.

Los *linfomas de zona marginal* afectan las células B de memoria de etapa tardía que residen en la zona marginal o compartimentos externos del folículo del ganglio linfático. Entre las variantes del linfoma del ganglio marginal están el linfoma de la zona marginal del bazo y linfomas de MALT del estómago y otras superficies mucosas. Los *linfomas de MALT* constituyen entre el 5% y el 10% de todos los LNH de células B. Casi todos los linfomas de MALT afectan el estómago u otros lugares con mucosa, como el sistema respiratorio. Estos linfomas tienden a permanecer en un lugar durante períodos prolongados y seguir un curso poco activo. Los linfomas de células B marginales y extraganglionares del tipo de MALT son curables mediante radiación o intervención quirúrgica cuando están localizados. Los linfomas de MALT que

surgen en el estómago secundarios a una infección por *H. pylori* con frecuencia son sensibles a tratamiento con anti-microbianos apropiados.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de los LNH dependen del tipo de linfoma (es decir, si es poco activo o agresivo) y de la etapa de la enfermedad. Los pacientes con linfomas de lento crecimiento o poco activos por lo común presentan linfadenopatía indolora, la que puede ser aislada o estar diseminada. Los ganglios linfáticos afectados podrían estar presentes en retroperitoneo, mesenterio y pelvis. Por lo general, en el momento del diagnóstico los linfomas poco activos ya están diseminados, y es frecuente que la médula ósea esté afectada. Con tratamiento o sin él, el curso natural de la enfermedad podría fluctuar entre 5 y 10 años o más. Con el paso del tiempo, muchos linfomas de bajo grado devienen en formas más agresivas de linfoma/leucemia.

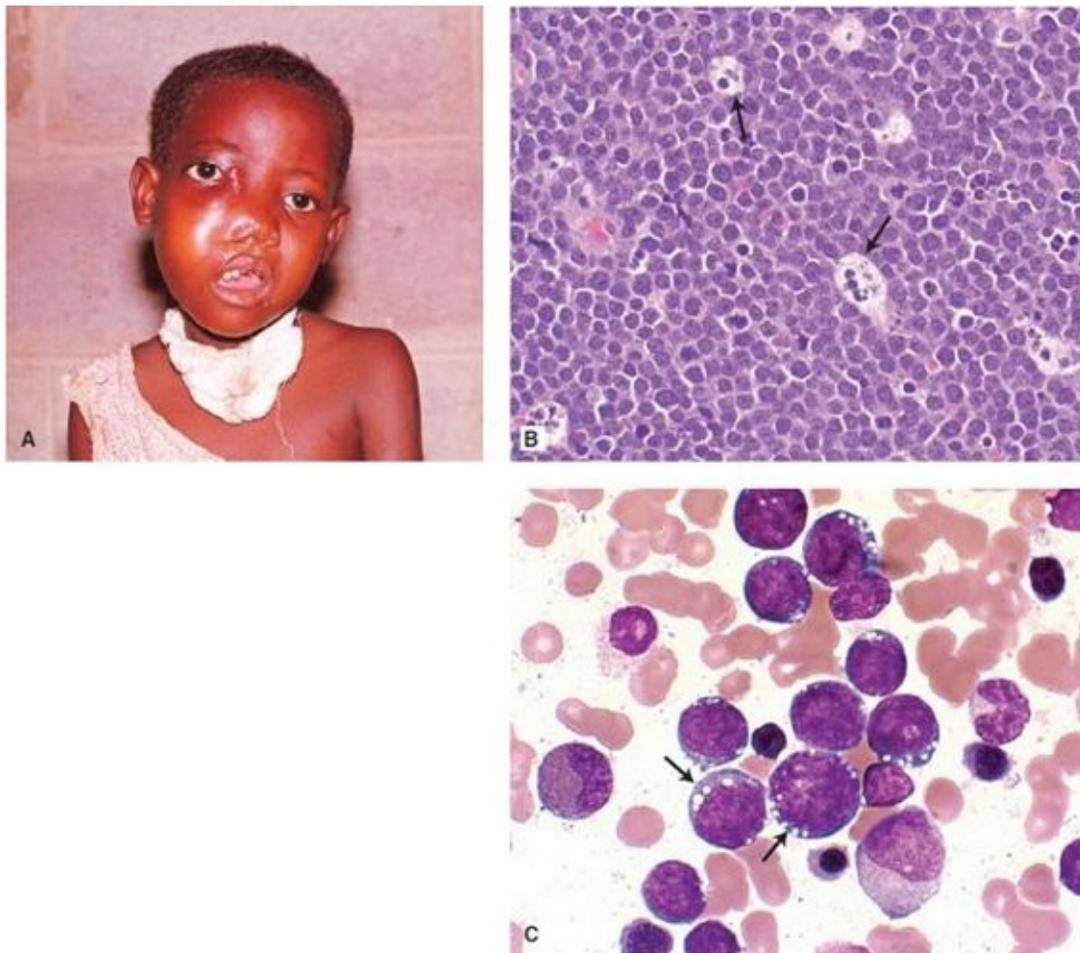


FIGURA 28-8 • Linfoma de Burkitt. (A) Un tumor del maxilar distorsiona la cara del niño. (B) El ganglio linfático es afectado por linfocitos neoplásicos con macrófagos (ver flechas). (C) La aspiración de médula ósea ilustra las características citológicas representativas del linfoma de Burkitt (las flechas indican las vacuolas de lípidos y el citoplasma basófilo) (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's*

pathology: Clinicopathologic foundations of medicine (6^a ed., p. 1012). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.)

En general, las personas con formas intermedias o más agresivas de linfoma presentan síntomas constitucionales que las acompañan, como fiebre, sudores nocturnos copiosos o adelgazamiento. Con frecuencia aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, virales y micóticas relacionadas con hipogammaglobulinemia y una respuesta humoral deficiente de los anticuerpos, en vez de la inmunidad celular deteriorada que se ve en LH. Debido a su crecimiento alto, estos linfomas tienden a ser sensibles a la radiación y quimioterapia.

Diagnóstico y tratamiento. Se recurre a una biopsia de ganglio linfático para confirmar el diagnóstico de LNH y a inmunofenotipos para determinar el linaje y la susceptibilidad a la clonación. La etapa de la enfermedad es importante para elegir un tratamiento para personas con LNH. El tratamiento de LNH depende del tipo histológico, etapa de la enfermedad y estado clínico del individuo. Cuando la enfermedad se encuentra en las primeras etapas que afecta un solo ganglio o cuando la afectación es limitada se podría aplicar radiación local como una modalidad sencilla de tratamiento. No obstante, como la mayor parte de las personas que padecen un linfoma poco activo tienen diseminada la enfermedad en el momento del diagnóstico, se recomienda la combinación de quimioterapia, bioterapia y radioterapia coadyuvante.

PUNTOS CLAVE

LINFOMAS MALIGNOS

- Los linfomas representan tumores que surgen en los tejidos linfoides periféricos.
- Los LNH son un grupo de cánceres linfocíticos heterogéneos que se originan en varios lugares y se diseminan a varios tejidos en todo el cuerpo, incluso a la médula ósea.
- Los LH son un grupo de cánceres que se caracterizan por células de Reed-Sternberg; comienzan como un tumor en un solo ganglio linfático, que luego se extiende a los ganglios linfáticos adyacentes.

Linfoma de Hodgkin

Es una forma especializada de linfoma que se caracteriza por la presencia de una célula anómala denominada *célula de Reed-Sternberg*⁴. Debido a que hay mejores tratamientos, los índices de mortalidad han disminuido más del 60% desde principios de 1970. La distribución de la enfermedad es bimodal. Con frecuencia se presenta en 2 grupos de edad separados: el primero en la edad adulta temprana (15 a 40 años) y el segundo en los adultos mayores (55 años de edad o más)²⁷. Sólo del 10% al 15% de los casos de LH se manifiestan en niños o adolescentes.

Los LH difieren de los LNH en varios aspectos. Primero, los LH por lo común se originan en un solo ganglio o cadena de ganglios, en tanto que los LNH surgen a menudo en lugares fuera de los ganglios y se diseminan a los ganglios anatómicamente contiguos⁴. Segundo, los LH se caracterizan por la presencia de grandes células tumorales, atípicas, mononucleares, llamadas *células de Reed-Sternberg* (figura 28-9). Estas células, que constituyen casi siempre menos del 1% de la población celular total, son básicas para diagnosticar la enfermedad.

Causas y patogénesis. Como en el caso de los LNH, se desconoce la causa de los LH. Aunque la exposición a carcinógenos y virus, así como los mecanismos genéticos e inmunitarios han sido propuestos como causa, no se ha demostrado que estén relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

El origen de la célula de Reed-Sternberg de LH ha sido difícil de estudiar, en gran medida porque estas células no expresan muchos de los marcadores encontrados en los linfocitos. Sólo de manera reciente se han ideado métodos que permiten el microanálisis de estas células y sus variantes. Mediante estos estudios se demostró que las células de Reed-Sternberg de la mayoría de los casos individuales albergan genes de inmunoglobulinas idénticos que muestran evidencias de mutación, lo que establece que la célula de origen es una célula B del centro germinal o del centro posgerminal.

Clasificación. La clasificación de la OMS propone dividir los LH en 2 categorías principales: LH nodular con predominio de linfocitos, y LH clásico^{4,28}. Los LH nodulares con predominio de linfocitos representan sólo una porción muy pequeña de todos los casos de LH y es una forma exclusiva que por lo general muestra un patrón de crecimiento nodular, con áreas difusas o sin ellas y con raras células de Reed-Sternberg llamadas «en palomitas de maíz» o «L y H» (linfocitocíticas). Con frecuencia se localizan en un solo lugar y no están diseminadas en el momento del diagnóstico, muestran un curso lento y tienen una tasa de sobrevivencia mayor del 80%⁴.

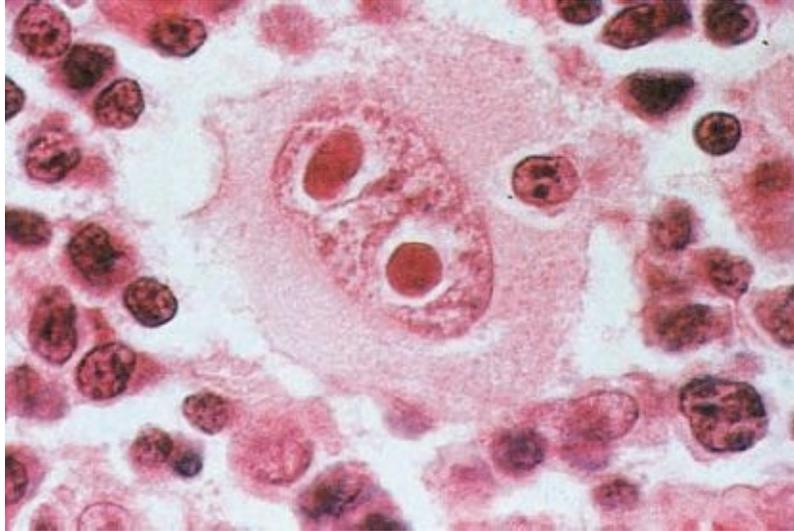


FIGURA 28-9 • Célula clásica de Reed-Sternberg. Los núcleos de imagen especular contienen grandes nucléolos eosinófilos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (Eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 1024). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El LH clásico se caracteriza por proliferación clonal de células de Hodgkin mononucleares características y células de Reed-Sternberg con expresión invariable de CD30. Se han descrito 4 variantes del LH clásico: esclerosis nodular, celularidad combinada, ricos en linfocitos y con linfocitos consumidos. El tipo esclerótico nodular es el más común y a menudo se detecta en mujeres adolescentes y en adultas jóvenes de 15 a 35 años de edad⁴. El LH rico en linfocitos es una entidad recientemente definida y el LH con linfocitos consumidos se encuentra raras veces.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de las personas con LH muestran un crecimiento indoloro de un solo ganglio o grupo de ganglios. El ganglio linfático inicialmente afectado casi siempre está por arriba del nivel del diafragma (es decir, en el cuello, zona supraclavicular o axila). Las masas mediastínicas son frecuentes y a veces se descubren en una radiografía por otras causas. Podría haber molestias en el pecho, con tos y disnea. En el momento de la presentación, la afectación de los ganglios linfáticos subdiafragmáticos es rara y es más común en varones mayores. Entre los síntomas que hacen pensar en LH están fiebres, escalofríos, sudores nocturnos y adelgazamiento. Prurito y fiebre intermitente asociados con sudores nocturnos son síntomas clásicos de LH.

Otros síntomas como cansancio y anemia son indicios de diseminación de la enfermedad. En las etapas avanzadas de LH, el hígado, bazo, pulmones, tubo digestivo y en ocasiones el SNC podrían estar afectados (figura 28-10). Cuando

la enfermedad avanza, la proliferación rápida de linfocitos anómalos causa defecto inmunitario, en particular en las respuestas mediadas por células, lo que vuelve al paciente más susceptible a infecciones virales, micóticas y por protozoarios. Anergia o en el fallo en el desarrollo de una respuesta positiva a las pruebas de piel, como la prueba de la tuberculina, son pronto comunes en el curso de la enfermedad.



FIGURA 28-10 • Un LH que afecta al bazo. Masas tumorales multinodulares reemplazan el tejido normal esplénico (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 1027). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. Un diagnóstico definitivo de LH requiere que la célula de Reed-Sternberg esté presente en una muestra de tejido del ganglio linfático para biopsia. Los múltiples tipos de estudios mediante imágenes, incluida una linfangiografía de ambos miembros inferiores, podrían detectar cambios estructurales en los ganglios linfáticos demasiado pequeños para verlos en la tomografía por computadora (TC). Por lo común, se realiza una biopsia bilateral de médula ósea en personas con alta probabilidad de tener diseminada la enfermedad.

Los pacientes con LH se clasifican según la cantidad de ganglios linfáticos afectados, si los ganglios linfáticos están en un lado o en ambos lados del diafragma y si la enfermedad está diseminada y afecta la médula ósea, hígado, pulmón o piel. La clasificación del LH es de gran importancia clínica, porque la elección del tratamiento y el pronóstico están relacionados en última instancia con la distribución de la enfermedad.

La radiación y la quimioterapia se utilizan para tratar la enfermedad. La mayoría de las personas con enfermedad localizada se trata con radioterapia. Un

enfoque combinado de radiación, bioterapia y quimioterapia se aplica en pacientes con enfermedad avanzada. Como la exactitud de las técnicas de clasificación, administración de radiación y efectividad curativa de la combinación de los regímenes de quimioterapia han mejorado, así también ha mejorado la sobrevivencia de los enfermos con LH.

Leucemias

Las leucemias son neoplasias malignas de células originalmente derivadas de células precursoras hematopoyéticas. Se caracterizan por un reemplazo difuso de médula ósea con células neoplásicas que no son reguladas, que proliferan y son inmaduras. En la mayoría de los casos, las células leucémicas se vierten a la sangre, donde se observan en grandes cantidades. El término *leucemia* (es decir, «sangre blanca») lo utilizó por primera vez Virchow para describir la inversión de la relación habitual de glóbulos rojos a glóbulos blancos. Las células leucémicas también podrían infiltrar el hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros tejidos de todo el cuerpo, lo que ocasiona el crecimiento de estos órganos.

Alrededor de 44 600 nuevos casos de leucemia se diagnosticaron en Estados Unidos en 2011, y casi 21 780 personas murieron por la enfermedad²⁹. La leucemia es la causa más común de cáncer en niños y adolescentes, lo que significa casi uno de 3 cánceres en niños. Aunque se suele pensar que es una enfermedad de niños, la leucemia se diagnostica 10 veces más en adultos que en éstos.

Clasificación

Por lo común, las leucemias se clasifican según su tipo celular predominante (es decir, linfocítica o mielocítica) y en aguda o crónica. Las leucemias bifenotípicas manifiestan características de ambos linajes linfoides y mieloides. Un sistema de clasificación rudimentario, la clasificación del French-American-British (FAB) Cooperative Group, todavía se utiliza y divide la leucemia en 4 tipos: leucemia linfocítica (linfoblástica) aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia (mieloblástica) mielógena aguda (LMA) y leucemia mielógena crónica (LMC)³⁹. No obstante, ahora se usan nuevos sistemas clínicos de clasificación con múltiples subtipos que diferencian muchas características y emplean perfiles de la expresión génica para diagnosticar y para el tratamiento. Las *leucemias linfocíticas* afectan a linfocitos inmaduros y a sus progenitores que se originan en la médula ósea pero infiltran bazo, ganglios linfáticos, SNC y otros tejidos. La *leucemias mielógenas* afectan las células madre mieloides pluripotenciales en

médula ósea e interfieren con la maduración de todos los elementos formes de la sangre, incluso granulocitos, eritrocitos y trombocitos.

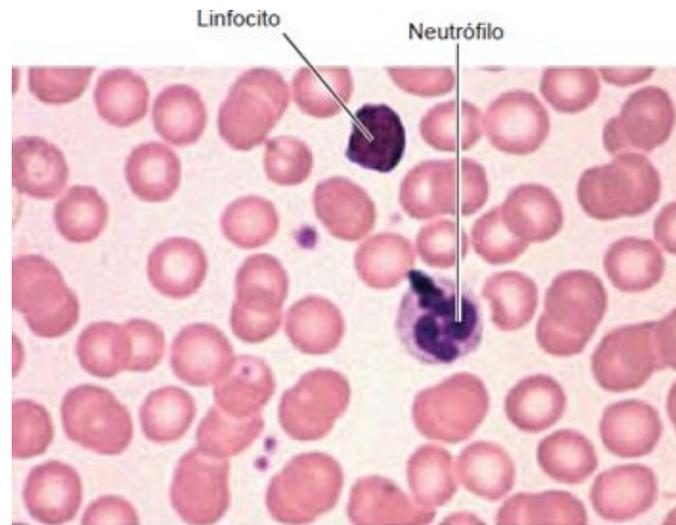
Causas y biología molecular

Se desconocen las causas de la leucemia. La incidencia de ésta es inusualmente alta entre personas que han estado expuestas a altos niveles de radiación. Su aumento también se relaciona con exposición a benceno, muchas toxinas desconocidas, fármacos, productos químicos y gases. La leucemia puede surgir como un segundo cáncer luego de la aplicación de fuertes dosis de quimioterapia para otros cánceres, como el LH. El incremento en los casos de leucemia en personas con trastornos congénitos, como síndrome de Down, neurofibromatosis y anemia de Fanconi sugiere la existencia de una predisposición genética para padecer leucemia aguda. Asimismo, numerosos informes refieren la existencia de varios casos de leucemia en una misma familia.

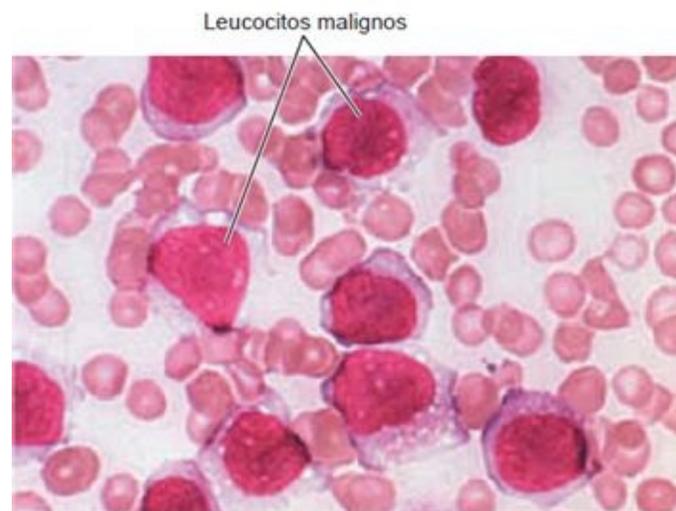
La aplicación de la biología molecular en la leucemia hace pensar que el fenómeno o fenómenos que causan los trastornos ejercen sus efectos a través de la alteración en la regulación de genes que de manera normal regulan el desarrollo de los elementos formes de la sangre y la homeostasis⁴. Los estudios citogenéticos han mostrado que los cambios recurrentes en los cromosomas tienen lugar en más de la mitad de todos los casos de leucemia. Los más frecuentes son los cambios estructurales clasificados como translocaciones, que se escriben $t(8;21)$, en que una parte de un cromosoma (p. ej., 8) está en otro cromosoma (p. ej., 21) y viceversa; las inversiones, que se escriben $inv(16)$, en que una porción de un cromosoma (p. ej., 16) está invertido (la parte superior está abajo) y ahora en orden inverso, pero sigue unido al cromosoma original; y las deleciones, que se escriben $del(7)$, o bien, -7 , en las que parte de un cromosoma (p. ej., 7) ha desaparecido. Éstos son los trastornos o alteraciones de genes específicos y productos de genes que ocurren en el lugar de estas aberraciones cromosómicas que contribuyen a que se desarrolle leucemia²⁹. En muchos ejemplos se muestra que estos genes y sus productos están directa o indirectamente relacionados con el desarrollo o mantenimiento normal del sistema hematopoyético. Por consiguiente, se podría pensar que, por lo menos en parte, la leucemia resulta de una alteración en la actividad de genes que por de manera normal regulan el desarrollo de los elementos formes de la sangre. En la figura 28-11 se compara un frotis de sangre normal y uno de leucemia. Los adelantos en la biología molecular relacionados con la leucemia están empezando a hacer que se entienda mejor la complejidad molecular de la leucemia para los objetivos de diagnóstico, clasificación, tratamiento y

vigilancia de los resultados clínicos.

Una de las translocaciones más estudiadas es el cromosoma Filadelfia, la primera anomalía cromosómica identificada en el cáncer. La translocación del cromosoma Filadelfia, t (9;22) representa una translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 22 y el brazo largo del cromosoma 9⁴. Durante la translocación, una gran parte de 22q se pasa a 9q, y una pieza menor de 9q se mueve a 22q (figura 28-12). La porción de 9q que cambia de lugar contiene *ABL*, un protooncogén que es el homólogo celular del virus de la leucemia murina de Abelson. El gen *ABL* es recibido en un lugar específico en 22q, llamado región de rotura de conglomerados (BCR por sus siglas en inglés). El gen resultante de la fusión BCR-ABL codifica para una nueva proteína que se diferencia de la del gen normal *ABL* en que posee actividad de tirosincinasa (actividad característica de los genes que se transforman)⁴. La presencia de la tirosincinasa generada por la fusión de genes permite que células afectadas evadan las señales de regulación que controlan el crecimiento normal de la célula, así como la diferenciación, y en lugar de eso experimentan una transformación maligna para convertirse en células leucémicas. La translocación del cromosoma Filadelfia se encuentra en más del 90% de quienes presentan LMC y en algunas personas con leucemia aguda. El perfeccionamiento de inhibidores de la tirosincinasa ha contribuido a un enfoque específico para tratar leucemias que presentan la translocación del cromosoma Filadelfia.



(A) Sangre normal



(B) Sangre de un paciente con leucemia

FIGURA 28-11 • Leucemia. (A) Sangre normal con neutrófilos y linfocitos normales. (B) Sangre de un paciente con leucemia en donde pueden verse los numerosos leucocitos anómalos (tomado de McConnell T.H., Hull K.L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 386). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Leucemias agudas

Son cánceres de las células progenitoras hematopoyéticas⁴. Por lo general son de inicio repentino, con signos y síntomas relacionados con función de médula ósea deprimida (tabla 28-1). Existen 2 tipos de leucemia aguda: LLA y LMA. La primera surge a menudo en niños, en 3 de cada 4 casos de leucemia infantil. No obstante, alrededor de una tercera parte de casos de LLA se detecta en adultos, y la mayor parte de decesos por la enfermedad se presentan en los adultos (casi 4 de cada 5 pacientes). Para 2012 se pronosticaron en Estados Unidos más de 6

000 nuevos casos de LLA en niños y adultos³¹, y más de 1 400 casos de LLA se traducirían en decesos. La LMA es sobre todo una enfermedad de adultos mayores, pero también se detecta en niños y adultos jóvenes^{29, 32, 33}. En niños y adolescentes, la LMA aparece en uno de cada 4 casos de leucemia. La American Cancer Society pronosticó que habría 12 950 nuevos enfermos de LMA en 2011 y cerca de 9 050 decesos al año²⁹.

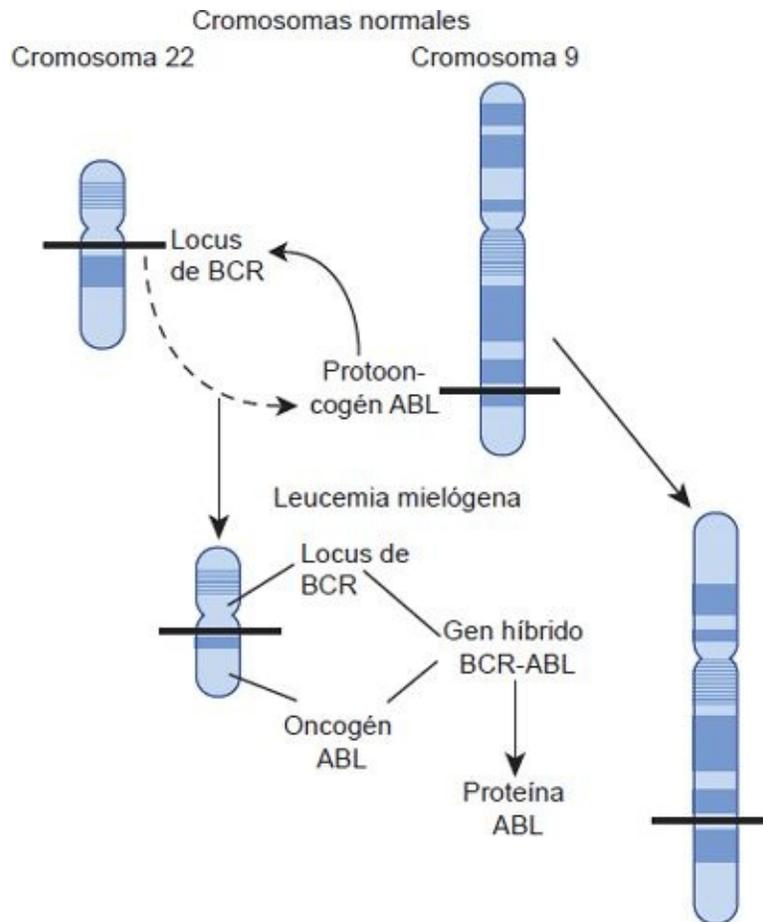


FIGURA 28-12 • El cromosoma Filadelfia (Ph) está formado por interrupciones en los extremos de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, lo que propicia que el protooncogén ABL sobre el cromosoma 9 se coloque en la región de rotura de conglomerados (BCR) en el cromosoma 22. El resultado es un nuevo gen de fusión que codifica la proteína BCR-ABL, la que, se cree, tiene que ver en la patogénesis de LMC.

La LLA abarca un grupo de neoplasias compuestas de linfocitos precursores B (pre-B) o T (pre-T), conocidos como *linfoblastos* (figura 28-13). Alrededor del 90% de personas con LLA manifiestan cambios numéricos y estructurales en los cromosomas de sus células leucémicas; entre ellos, hiperplodia (es decir, más de 50 cromosomas), poliploidia (es decir, 3 o más conjuntos de cromosomas) y translocaciones y deleciones cromosómicas. Muchas de estas aberraciones

cromosómicas sirven para alterar la regulación, la expresión y función de los factores de transcripción requeridos para que las células hematopoyéticas se desarrollen de manera normal.

Las LMA son un grupo diverso de neoplasias que afectan las células precursoras mieloides en la médula ósea⁴. La mayoría se relaciona con alteraciones genéticas adquiridas que inhiben la diferenciación terminal mieloide. Como resultado, los elementos normales de la médula son reemplazados por una acumulación de blastos relativamente sin diferenciar, lo que deriva en la supresión de las células progenitoras restantes y, por último, en anemia, neutropenia y trombocitopenia. Anomalías cromosómicas específicas, como translocaciones, se detectan en una gran cantidad de LMA. Un subtipo de LMA, la leucemia promielocítica aguda, que se encuentra en un 10% de adultos con LMA, se asocia con una translocación cromosómica t (15;17)³⁴. Esta translocación produce un gen de fusión que codifica una porción del factor de transcripción, receptor-a del ácido retinoico (RARA), fusionada a una porción de otra proteína, PML. Este cambio en el receptor del ácido retinoico impide la diferenciación, lo que se supera con dosis farmacológicas de ácido retinoico.

TABLA 28-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LEUCEMIA Y SU FUNDAMENTO PATOLÓGICO*	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUNDAMENTO PATOLÓGICO
Depresión en la médula ósea	Anemia
Malestar general, cansancio	Infección o aumento en el metabolismo por las células neoplásicas
Fiebre	Decremento de trombocitos
Hemorragias	
Petequias	
Equimosis	
Hemorragia de las encías	
Epistaxis	
Dolor en huesos y dolor con la palpación	Infiltración ósea subperióstica, expansión de la médula ósea y resorción ósea
Cefaleas, náuseas, vómito, papiledema, parálisis de pares craneales, convulsiones, coma	Infiltración leucémica del SNC
Molestias abdominales	Linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia debido a la infiltración de células leucémicas
Más vulnerabilidad ante infecciones	Glóbulos blancos inmaduros y función inmunitaria ineficaz
Anomalías hematológicas	Invasión física y metabólica de células leucémicas en los glóbulos rojos y precursores de trombocitos
Anemia	
Trombocitopenia	
Hiperuricemia y otros trastornos metabólicos	Proliferación y metabolismo anómalo de las células leucémicas

*Las manifestaciones varían según el tipo de leucemia.

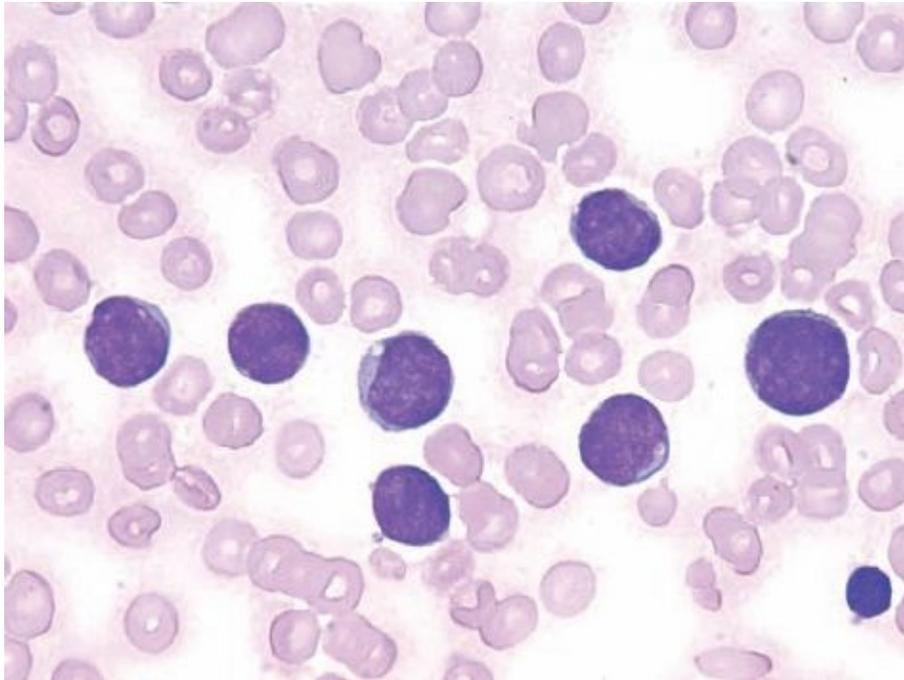


FIGURA 28-13 • Leucemia linfoblástica aguda. En este frotis de sangre hay núcleos irregulares en los linfoblastos (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 1007). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. La LLA y LMA son trastornos distintos, pero casi siempre se presentan con características clínicas similares. Ambas se caracterizan por inicio abrupto de los síntomas, incluso cansancio resultante de la anemia, fiebre baja, sudores nocturnos y adelgazamiento debido a la rápida proliferación e hipermetabolismo de las células leucémicas; hemorragia a causa del bajo conteo de plaquetas; dolor óseo y dolor referido con la palpación debido a la expansión de la médula ósea³². La infección es resultado de la neutropenia, y se corre el riesgo de que la infección aumente en forma abrupta cuando los neutrófilos caen por abajo de 500 células/ μ l. Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia causadas por la infiltración de las células leucémicas se presentan en todas las leucemias agudas, pero son más comunes en LLA.

Además de las manifestaciones frecuentes en la leucemia aguda (es decir, cansancio, adelgazamiento, fiebre, hematomas fáciles), la infiltración de células malignas a la piel, encías y otros tejidos lisos es en particular común en la forma monocítica de LMA. Las células leucémicas también podrían atravesar la barrera hematoencefálica y establecerse en una zona resguardada en el sistema nervioso central. La afectación del SNC es más común en LLA que en LMA y es más frecuente en niños que en adultos. Entre los signos y síntomas de la afectación

del SNC están parálisis de pares craneales, cefaleas, náuseas, vómito, papiledema y, en ocasiones, convulsiones y coma.

La *leucoestasis* es un trastorno en el que los blastos circulantes están elevados de manera notable (100 000 células/ μ l). La gran cantidad de blastos leucémicos circulantes aumenta la viscosidad de la sangre y predispone a la formación de émbolos leucoblásticos y la obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en las circulaciones pulmonar y cerebral. La oclusión de los vasos pulmonares causa la rotura de éstos e infiltración del tejido de los pulmones; el resultado es disnea repentina y progresiva. La leucoestasis cerebral genera cefalea difusa y letargo, lo que puede avanzar a confusión y coma. Una vez identificado, este trastorno no requiere tratamiento inmediato y efectivo para reducir la cantidad de blastos en forma rápida. En el tratamiento inicial se aplica aféresis para eliminar el exceso de blastos, seguida de quimioterapia para detener la producción de células leucémicas en la médula ósea³².

Se presenta *hiperuricemia* como resultado del aumento en la proliferación o incremento en el desdoblamiento de nucleótidos de purina (es decir, uno de los componentes de los ácidos nucleicos), secundario a la muerte de las células leucémicas derivada de la quimioterapia. Esto se podría incrementar antes y durante el tratamiento. El tratamiento profiláctico con rasburicasa (Elitek), una versión recombinante de una enzima de oxidasa de urato, se administra en general para evitar complicaciones renales secundarias a la cristalización del ácido úrico en el filtrado de orina^{35,36}.

Diagnóstico. Un diagnóstico definitivo de leucemia aguda se basa en estudios de sangre y de médula ósea. Se requiere la demostración de células leucémicas en la sangre periférica, médula ósea o tejido extramedular. Los hallazgos de laboratorio revelan la presencia de glóbulos blancos inmaduros (blastos) en la circulación y en médula ósea, donde podrían constituir del 60% al 100% de las células. Cuando estas células proliferan y empiezan a abarrotar la médula ósea, se suprime el desarrollo de otras líneas de elementos formes de la sangre en el médula. Por consiguiente, hay un déficit de células mieloides maduras, como eritrocitos, granulocitos y plaquetas. La anemia casi siempre está presente, y disminuyen las plaquetas. Se realiza un inmunofenotipo para establecer el subtipo de linaje de la leucemia³².

Se podría practicar una biopsia de médula ósea para determinar las características moleculares de la leucemia, el grado de afectación de la médula y la morfología e histología de la enfermedad. Los estudios citogenéticos, utilizados para determinar las anomalías cromosómicas, constituyen uno de los indicadores cromosómicos más potentes en caso de leucemia aguda. Algunas

anomalías cromosómicas son más sensibles a ciertos tipos de tratamiento y tienen mejor pronóstico que otras.

En LMA, al determinar la etapa de la enfermedad se realiza una punción lumbar para valorar la afectación del SNC. La tomografía con computadora del tórax, abdomen y pelvis son algunos de los estudios con imágenes a que se podría recurrir para identificar otros lugares de la enfermedad.

Tratamiento. El tratamiento para LLA y LMA consta de varias fases e incluye, entre otras, *tratamiento de inducción*, diseñada para provocar una remisión; *tratamiento de intensificación*, que se utiliza para producir una mayor reducción de células leucémicas después de que se logró una remisión, y *tratamiento de mantenimiento*, que sirve para conservar la remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es producir una respuesta más intensa de la médula ósea, con destrucción de células progenitoras leucémicas, seguida de la recuperación de la médula ósea. La probabilidad de lograr la remisión depende de una cantidad de factores, como edad, tipo de leucemia y etapa de la enfermedad en el momento en que se presenta. De estos factores, la edad es quizá la variable más significativa para proporcionar un pronóstico.

Durante la fase inicial de la quimioterapia hay necrosis masiva de células malignas. Este fenómeno, conocido como *síndrome de lisis del tumor*, produce trastornos metabólicos que ponen en peligro la vida, como hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y acidosis, con el potencial para causar insuficiencia renal aguda. A fin de contrarrestar estos efectos se recurre a una hidratación profiláctica abundante con soluciones alcalinas y administración de rasburicasa (Elitek) para reducir las concentraciones de ácido úrico.

Al igual que con LLA, el tratamiento contra LMA consiste de varias fases. Por lo general, el tratamiento incluye tratamiento de inducción y luego tratamiento de consolidación intensiva. El tratamiento de inducción consiste en quimioterapia intensiva para efectuar la aplasia de la médula ósea. Durante este período a menudo se requiere transfusión de apoyo y tratamiento con antimicrobianos.

El trasplante de médula ósea o de células madre se considera para personas con LLA y LMA que son insensibles a otras formas de tratamiento³². Dado el riesgo de complicaciones, habitualmente el trasplante de médula ósea no se recomienda a personas mayores de entre 50 y 55 años de edad³².

PUNTOS CLAVE

LEUCEMIAS

- Las leucemias son neoplasias malignas que surgen por la transformación de una sola línea de elementos formes de la sangre derivada de células madre hematopoyéticas.
- Puesto que las células leucémicas son inmaduras y poco diferenciadas, proliferan con rapidez y tienen una vida prolongada; no funcionan con normalidad, interfieren con la maduración de los elementos formes normales de la sangre y circulan en el torrente sanguíneo; cruzan la barrera hematoencefálica e infiltran muchos órganos del cuerpo.

Leucemias crónicas

En contraste con las leucemias agudas, las leucemias crónicas son enfermedades en las que proliferan más células mieloides y linfoides completamente diferenciadas. Al igual que con la leucemia aguda, hay 2 tipos principales de leucemia crónica: LLC y LMC. En 2011 la primera representó alrededor de 14 570 nuevos casos y 4 380 decesos en Estados Unidos³⁷. Es sobre todo una enfermedad de los adultos mayores. En el momento del diagnóstico el promedio de edad es de aproximadamente 72 años. Rara vez se detecta en personas menores de 40 años y es en extremo rara en niños³⁷. La LMC representó 5 150 nuevos diagnósticos y 270 decesos en 2011 en Estados Unidos³⁸. Al igual que con LLC es un trastorno detectado de manera predominante en adultos mayores, con promedio de edad de cerca de 67 años en el momento del diagnóstico³⁸.

Leucemia linfocítica crónica. La LLC, una enfermedad clonal de los linfocitos B₁₂, es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental. En el pasado, la LLC se consideraba como una enfermedad homogénea de células B mínimamente autorrenovadas, inmaduras, no inmunocompetentes, las que se acumulan debido al fallo de los mecanismos apoptóticos. Algunas personas con LLC sobreviven muchos años sin tratamiento y con el paso del tiempo sucumben a enfermedades sin relación, en tanto que otras tienen una enfermedad rápidamente mortal a pesar del potente tratamiento. Se cree que su heterogeneidad refleja diferencias en mutaciones del gen *v* de la inmunoglobulina, expresión de marcadores CD de la superficie celular (p. ej., CD38) y presencia de la proteína asociada con ZAP-70. La ZAP-70 es una proteína intracelular que propaga las señales de activación enviadas a las células T y a las células citolíticas naturales por sus receptores superficiales para

antígenos. Rara vez se detecta en células B normales, pero sí en personas con LLC. Los individuos con células leucémicas que presentan pocas o ninguna mutación del gen *v*, o con muchas células de CD38⁺ o ZAP-70⁺, a menudo experimentan un curso agresivo, en tanto que los que tienen mutaciones del gen *v* pero pocas células de CD38⁺ o ZAP-70⁺ por lo general siguen un curso indolente³⁹.

Los signos y síntomas clínicos de LLC se relacionan en gran medida con la infiltración progresiva de la médula ósea y tejidos linfoides por linfocitos neoplásicos y con defectos inmunitarios secundarios. En general, los enfermos con la forma poco activa de LLC son asintomáticos en el momento del diagnóstico, y la linfocitosis se detecta en un hemograma completo obtenido a causa de otro trastorno sin relación. A medida que la enfermedad avanza, los ganglios linfáticos aumentan de tamaño poco a poco y otros ganglios son afectados, a veces en zonas poco comunes, como el cuero cabelludo, órbitas, faringe, pleura, tubo digestivo, hígado, próstata y gónadas. Las personas con la forma agresiva de LLC sufren una secuencia más rápida de deterioro clínico, caracterizada por aumento de linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre, dolor abdominal, adelgazamiento, anemia progresiva y trombocitopenia, además de rápido aumento de linfocitos.

La hipogammaglobulinemia es común en LLC, en especial en personas con enfermedad avanzada. El incremento en la susceptibilidad a infecciones refleja la incapacidad para producir anticuerpos específicos y activación anómala del complemento. Los microorganismos infecciosos más frecuentes son aquellos que requieren opsonización para poder eliminarlos, como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

El factor diagnóstico distintivo de LLC es la linfocitosis aislada. Por lo general, el conteo de glóbulos blancos es de más de 20 000/ μ l, pero podría llegar a varios cientos de miles. Casi siempre, del 75% al 98% son linfocitos. El hematocrito y las plaquetas son normales cuando se presenta la enfermedad. Las pruebas para determinar la presencia de formas mutadas del gen de la inmunoglobulina (que en la actualidad se detecta sólo en laboratorios de investigación) y la expresión del antígeno de superficie de C38 y la proteína ZAP-70 se podrían usar para establecer si la leucemia es de tipo poco activo o del agresivo. Los estudios citogenéticos también podrían proporcionar información para el pronóstico. El descubrimiento de delección del cromosoma 17p u 11q es un indicador de mal pronóstico³⁹.

El tratamiento para LLC casi siempre depende de la presencia de indicadores pronósticos³⁹. Las personas con la forma de bajo riesgo o poco

activa de LLC no requieren tratamiento específico durante muchos años después del diagnóstico y, con el tiempo, mueren por causas aparentemente sin ninguna relación. Es importante transmitir a pacientes con esta enfermedad la tranquilidad de que pueden llevar una vida normal durante muchos años. Un número considerable de personas con enfermedad de riesgo intermedio podrían permanecer estables también durante muchos años, en tanto que otras podrían padecer complicaciones y necesitar tratamiento en unos cuantos meses. La mayoría de quienes presentan LLC de alto riesgo requieren tratamiento incluso en el momento del diagnóstico. Complicaciones como anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia podrían necesitar tratamiento con corticoesteroides o esplenectomía.

En personas más jóvenes con enfermedad del tipo agresivo, un tratamiento optativo es el trasplante de células madre depresor (destrucción de células de médula ósea por radiación o quimioterapia) o no mielodepresor. En el tipo de trasplante que no es mielodepresor, el objetivo es deprimir la médula, destruir las células leucémicas mediante los linfocitos del donador, lo que se conoce como efecto «trasplante contra leucemia», y la recuperación de la médula con las células del donador.

Leucemia mielógena crónica. Es un trastorno de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales. Se caracteriza por una proliferación excesiva de granulocitos, precursores eritroides y megacariocitos de la médula. Las células de LMC presentan una anomalía citógena distintiva, el ya descrito *cromosoma Filadelfia*⁴. Se cree que la LMC surge cuando una célula madre hematopoyética pluripotencial adquiere un cromosoma Filadelfia. Aunque la LMC se origina en las células madre pluripotenciales, los precursores de los granulocitos siguen siendo el tipo celular leucémico dominante.

En general, el curso clínico de LLC se divide en 3 fases:

1. Fase crónica de duración variable.
2. Una fase corta acelerada.
3. Una fase terminal de crisis de blastos.

El inicio de la fase crónica casi siempre es lento, con síntomas inespecíficos, como debilidad o adelgazamiento. El hallazgo de laboratorio más característico es leucocitosis con tipos de células de granulocitos inmaduros en la sangre periférica. Hay anemia y, finalmente, trombocitopenia. La anemia causa astenia, cansancio y disnea por esfuerzo. A menudo la esplenomegalia está presente en el momento del diagnóstico; la hepatomegalia es menos común y la linfadenopatía

es relativamente rara.

La fase acelerada de la LMC se caracteriza por crecimiento del bazo y síntomas progresivos. A menudo, la esplenomegalia causa una sensación de plenitud abdominal y molestias. Confirman la transformación a la fase acelerada un aumento en la cantidad de basófilos y más células inmaduras en la sangre o médula ósea. En esta fase aparecen los síntomas constitucionales, como fiebre baja, sudores nocturnos, dolor de huesos y adelgazamiento, debido a la rápida proliferación e hipermetabolismo de las células leucémicas. Las hemorragias y los hematomas fáciles podrían surgir a causa de las plaquetas disfuncionales. Por lo general, la fase acelerada es corta: de 6 a 12 meses.

La fase terminal de crisis de blastos de LMC representa la evolución a leucemia aguda; se caracteriza por un aumento de precursores mieloides en la sangre, sobre todo blastocitos. Los síntomas constitucionales se vuelven más intensos durante este período y la esplenomegalia podría aumentar de manera notable. Los infiltrados aislados de células leucémicas son capaces de afectar piel, ganglios linfáticos, huesos y SNC. Puede haber síntomas de leucostasis con cantidades muy altas de blastos ($>100\ 000$ células/ μl).

Una característica diagnóstica de LMC es una cantidad elevada de glóbulos blancos (una cantidad media de $150\ 000/\mu\text{l}$ en el momento del diagnóstico), aunque en algunos casos sólo hay un moderado incremento. El signo distintivo de la enfermedad es la presencia del producto del gen BCR-ABL, que se detecta en la sangre periférica⁴⁰. Lo anterior se logra mejor mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la que ha reemplazado a la citogenética para identificar el cromosoma Filadelfia. El examen de médula ósea no es necesario para el diagnóstico, pero es útil para el pronóstico y para detectar otras anomalías cromosómicas.

Entre los objetivos del tratamiento de LMC están la respuesta hematológica caracterizada por hematograma normalizado; una respuesta citogenética demostrada por la reducción o eliminación del cromosoma Filadelfia en la médula ósea, y una respuesta molecular confirmada por la eliminación de la proteína de fusión BCR-ABL⁴⁰. El único tratamiento curativo disponible para LMC es el trasplante alogénico de médula ósea o de células madre. Los trasplantes mielodepresores están disponibles para niños, y adultos menores de 60 años de edad que tienen un donador que sea hermano compatible con HLA o un donador compatible molecular que no sea de la familia. Los trasplantes no mielodepresores o «minitrasplantes» se sugieren a personas menores de 70 años de edad que tienen hermanos compatibles con HLA o donadores compatibles con HLA que no son familiares.

Discrasias de células plasmáticas

Se caracterizan por expansión de un solo clon de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina y un aumento resultante en las concentraciones de suero de una sola inmunoglobulina monoclonal o sus fragmentos. Entre las discrasias de células plasmáticas están el mieloma múltiple, plasmacitoma localizado (mieloma solitario), linfoma linfoplasmacítico, amiloidosis primaria o inmunocítica debida a la producción excesiva de cadenas ligeras, y gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).

La *gammapatía monoclonal de significado indeterminado* se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina monoclonal en el suero, sin otros hallazgos de mieloma múltiple. Se considera que GMSI es una condición premaligna⁴¹. Por año, cerca del 2% de personas con GMSI padecerán discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, linfoma linfoplasmacítico o amiloidosis). La fuerte relación entre GMSI y mieloma múltiple hace pensar que un primer fenómeno oncogénico produce GMSI y un segundo fenómeno origina mieloma múltiple⁴.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tumor de células B de células plasmáticas diferenciadas terminales. Alrededor de 21 700 nuevos diagnósticos de mieloma múltiple se establecieron en Estados Unidos en 2012 y casi 10 710 personas con mieloma múltiple fallecieron ese año⁴². Se detecta con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años de edad, y el promedio de edad de las personas con esta enfermedad es de 71 años.

Se desconoce la causa del mieloma múltiple. Los supuestos factores de riesgo incluirían estimulación crónica inmunitaria, trastornos autoinmunitarios, exposición a radiación ionizante y exposición laboral a plaguicidas o herbicidas (p. ej., dioxina)⁴³. El mieloma se ha relacionado con la exposición al «agente naranja» durante la guerra de Vietnam. Una variedad de virus se ha relacionado con la patogénesis de esta enfermedad.

Patogénesis. El mieloma múltiple se caracteriza por proliferación de células plasmáticas malignas en la médula ósea y lesiones óseas osteolíticas en todo el sistema esquelético (figura 28-14). De manera similar a los tumores hematopoyéticos, ahora se reconoce que el mieloma múltiple se relaciona con anomalías cromosómicas, como deleciones de 13q y translocaciones que tienen que ver con el locus de IgG en el cromosoma 14³². Una pareja de fusión es un gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos en el cromosoma 4, el

que está truncado para producir un receptor activo constitutivamente. Los cambios también se observan en el microambiente de la médula ósea, incluso la inducción de angiogénesis, la supresión de la inmunidad mediada por células y el desarrollo de ciclos de señalización paracrina que requieren citocinas como IL-6 y factor de crecimiento vascular endotelial. Otros factores de crecimiento que se relacionan con el mieloma múltiple son el factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón α e IL-10, entre otros. Se cree que en el mieloma múltiple las lesiones en hueso tienen que ver con aumento en la expresión por parte de los osteoblastos del activador del receptor del ligando del factor nuclear (NF κ B) (RANKL)³².

Una de las características resultantes de los osteoclastos proliferantes en el mieloma múltiple es la producción sin regulación de un anticuerpo monoclonal conocido como *proteína M*, porque en la electroforesis de proteínas se detecta como un pico de M. La mayoría de las veces, la proteína M es IgG (60%) o IgA (20% al 25%)⁴¹. En el restante 15% al 20% de los casos, las células plasmáticas producen sólo proteínas anómalas, denominadas *proteínas de Bence Jones*, que constan de cadenas ligeras de la molécula de inmunoglobulina. Debido a su bajo peso molecular, las proteínas de Bence Jones son rápidamente excretadas en la

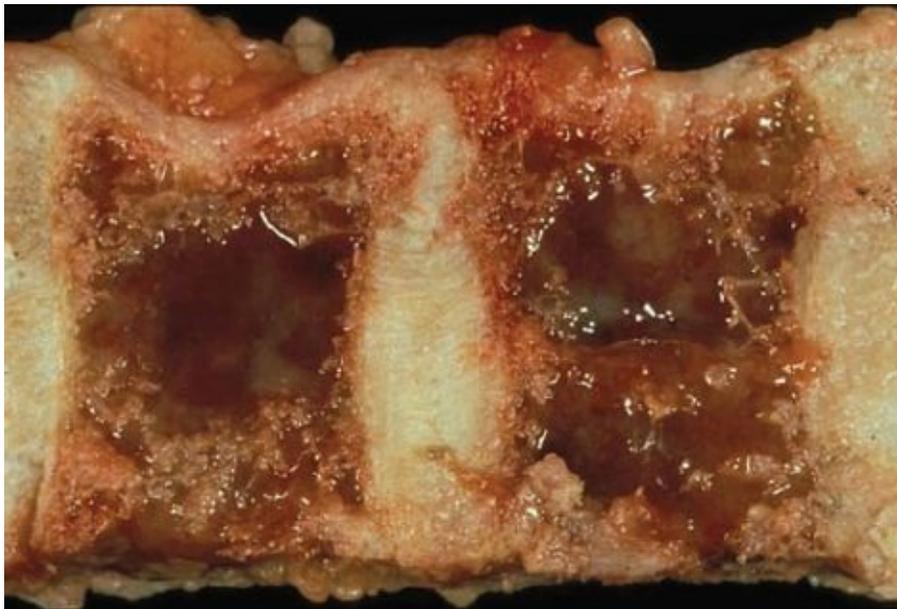


FIGURA 28-14 • Mieloma de células plasmáticas. En la vértebra se ilustran varias lesiones óseas líticas (tomado de Rubin R., Strayer D.E. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. En el mieloma múltiple los principales lugares afectados son huesos y médula ósea. Además de la proliferación anómala de

células plasmáticas de la médula, existe proliferación y activación de osteoclastos, lo que ocasiona resorción y destrucción óseas (figura 28-15). Este aumento en la resorción ósea predispone a la persona a fracturas patológicas e hipercalcemia. Las paraproteínas secretadas por las células plasmáticas a veces aumentan la viscosidad de los líquidos corporales y se podrían descomponer en amiloides, una sustancia proteínica que se deposita entre las células, causando insuficiencia cardíaca y nefropatía. Aunque el mieloma múltiple se caracteriza por la excesiva producción de inmunoglobulina monoclonal, por lo general están deprimidas las concentraciones de inmunoglobulinas normales. Esto contribuye a una susceptibilidad general a infecciones bacterianas recurrentes.

Además, las células plasmáticas malignas forman plasmacitomas (tumores de células plasmáticas) en hueso y lugares de tejido liso. El sitio más común de plasmacitomas de tejido liso es el tubo digestivo. La formación de plasmacitomas en hueso se relaciona con destrucción ósea y dolores locales. Las lesiones osteolíticas y las fracturas pueden observarse en huesos axiales del esqueleto y huesos largos proximales. De manera esporádica, las lesiones afectan la columna vertebral, lo que ocasiona colapso de las vértebras y compresión de la médula espinal.

El dolor óseo es uno de los primeros síntomas que se manifiestan en cerca de 3 cuartas partes de todos los individuos diagnosticados con mieloma múltiple. La destrucción ósea también daña la producción de eritrocitos y leucocitos, y predispone al paciente a anemia e infecciones recurrentes. Muchas personas experimentan adelgazamiento y debilidad. Se presenta insuficiencia renal en casi la mitad de los pacientes con mieloma múltiple, además de manifestaciones neurológicas causadas por neuropatía o compresión de la médula espinal.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en manifestaciones clínicas, pruebas de sangre y examen de la médula ósea⁴¹. La tríada clásica de plasmacitosis de médula ósea (más del 10% de células plasmáticas), lesiones líticas en hueso y el pico de la proteína M en suero o la presencia de las proteínas de Bence Jones en la orina es definitiva para el diagnóstico de mieloma múltiple. Las radiografías óseas son importantes para establecer la presencia de las lesiones óseas. La anemia es casi universal. Otros hallazgos de laboratorio son hipercalcemia y velocidad de sedimentación de eritrocitos elevada, así como signos de insuficiencia renal.

El tratamiento de mieloma múltiple está cambiando con rapidez^{41,42}. Durante varias décadas, melfalán (un fármaco alquilante) y prednisona han permanecido como piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad. La exposición acumulativa a melfalán se relaciona con un aumento en el riesgo de

toxicidad de médula, como mielodisplasia, leucemia aguda y producción deteriorada de células madre. Ésta es una consideración importante en personas que son candidatas a trasplante de células madre autólogo. La adición de antraciclinas, otros fármacos alquilantes, e interferón ha mejorado muy poco los resultados del tratamiento. La incorporación de nuevas clases de medicamentos ha implicado un cambio en los regímenes de tratamiento anteriores, sin que se hayan excluido los enfoques tradicionales.

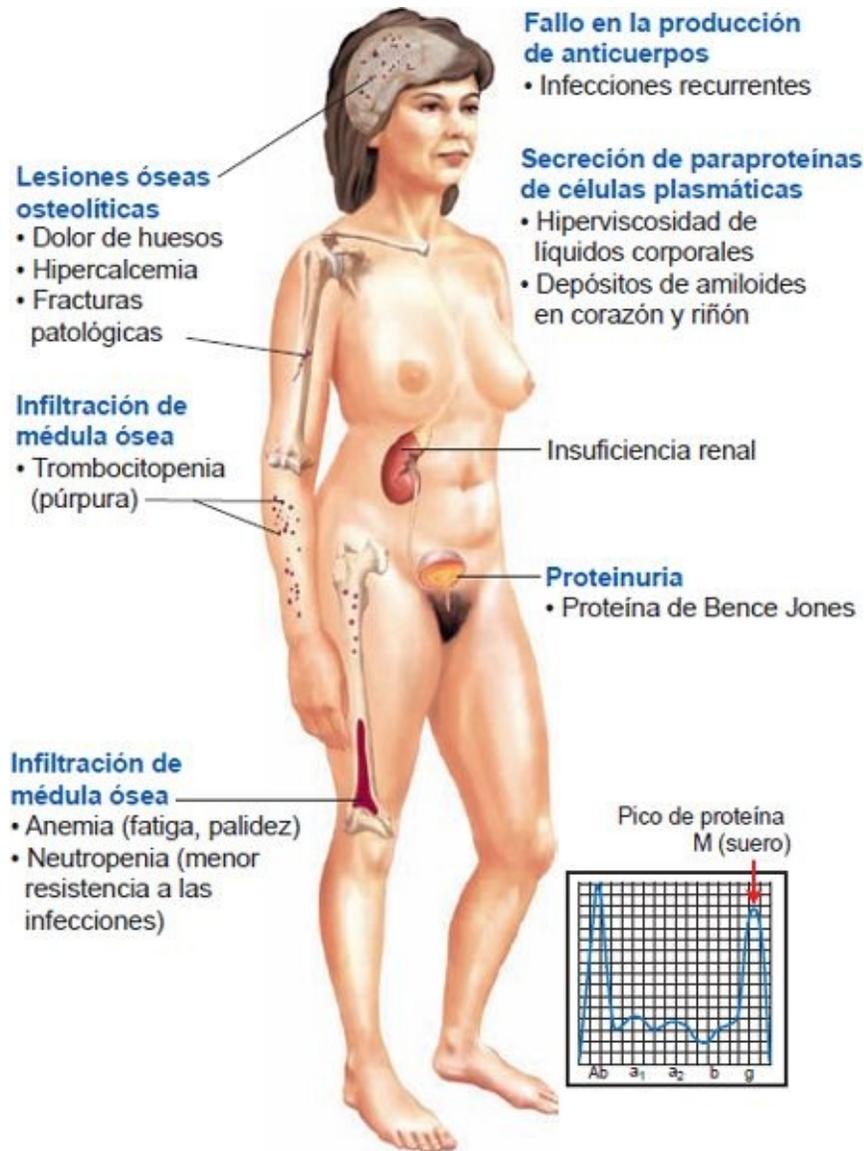


FIGURA 28-15 • Características clínicas del mieloma múltiple.

En trasplante autólogo de células madre las dosis altas de quimioterapia constituyen el tratamiento apropiado de primera línea en el caso de personas

menores de 70 años de edad con diagnóstico reciente de mieloma múltiple. El trasplante alogénico proporciona períodos prolongados sin enfermedad y cura potencial, pero a un alto costo de mortalidad relacionado con el tratamiento. Debido a esto, se podrían realizar «minitrasplantes» usando quimioterapia no mielodepresora para conseguir inmunodepresión suficiente para permitir el injerto del donador y evitar el efecto injerto-contra tumor.

EN RESUMEN

Los linfomas (LNH y LH) son neoplasias malignas de células nativas de tejido linfoide que se origina en las estructuras linfoides secundarias, como los ganglios linfáticos y MALT. Los LNH son un grupo de trastornos neoplásicos que se originan en los tejidos linfoides, por lo general en los ganglios linfáticos. Son multicéntricos en su origen y se diseminan de manera precoz a varios tejidos linfoides de todo el organismo, en especial del hígado, bazo y médula ósea. El LH se caracteriza por crecimiento indoloro y progresivo de un solo ganglio o grupo de ganglios. Se cree que se originan en una zona del sistema linfático y, si no se trata, se propaga en toda la

red linfática.

Las leucemias son neoplasias malignas de las células precursoras hematopoyéticas que se originan en la médula ósea. Se clasifican según el tipo celular (es decir, linfocíticas o mielocíticas) y en agudas o crónicas. Las leucemias linfocíticas se relacionan con linfocitos inmaduros, y sus progenitores que se originan en la médula ósea pero que se infiltran en bazo, ganglios linfáticos, SNC y otros tejidos. Las leucemias mielógenas se vinculan con las células madre mieloides pluripotenciales en médula ósea y obstaculizan la maduración de todos los elementos formes de la sangre, incluso granulocitos, eritrocitos y trombocitos.

Las leucemias agudas (es decir, LLA, la que afecta sobre todo a niños, y LMA, que se presenta sobre todo en adultos) inician de manera abrupta con síntomas de función deprimida de médula ósea (anemia, cansancio, hemorragias e infecciones); dolor de huesos y linfadenopatía generalizada,

esplenomegalia y hepatomegalia. Las leucemias crónicas, que afectan sobre todo a adultos, tienen un inicio más insidioso. La LLC a menudo tiene el curso clínico más favorable, por lo que muchas personas viven tiempo suficiente para morir por otras causas sin relación. El curso de la LMC es lento y progresivo, y se transforma a un curso parecido al de LMA.

El mieloma múltiple es una discrasia de células plasmáticas que se caracteriza por expansión de un solo clon de células plasmáticas que producen inmunoglobulina, por lo que hay un aumento en las concentraciones séricas de una sola inmunoglobulina monoclonal o de sus fragmentos. Los principales lugares afectados con mieloma múltiple son hueso y médula ósea. Además de la proliferación anómala de células plasmáticas de la médula hay proliferación y activación de osteoclastos que causan resorción y destrucción óseas, y que a la vez predisponen a un aumento en el riesgo de fracturas patológicas y

surgimiento de hipercalcemia. La paraproteínas secretadas por las células plasmáticas podrían causar un aumento en la viscosidad de los líquidos corporales y desdoblarse en amiloides, una sustancia proteinácea que se deposita entre las células, lo que puede provocar insuficiencia cardíaca y neuropatía. La afectación de la médula ósea incrementa el riesgo de contraer infecciones, debido a la inmunidad humoral y mediada por células deprimidas, y anemia, dada la producción deficiente de glóbulos rojos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una madre lleva a su pequeño hijo de 4 años de edad a la clínica pediátrica porque manifiesta irritabilidad, pérdida de apetito, fiebre baja y palidez; también dice que le duelen las piernas. Las pruebas de sangre revelan anemia, trombocitopenia y aumento de leucocitos con linfocitos atípicos. Se confirma un diagnóstico de LLA.
 - A. *¿Cuál es el origen de la anemia, trombocitopenia, aumento de leucocitos y linfocitos atípicos que se detectan en el niño?*
 - B. *Explique la causa de la fiebre, palidez, hemorragias y dolor en los huesos del niño.*
 - C. *Se informa a los padres que el tratamiento preferido para LLA es quimioterapia con altas dosis, a fin de lograr una remisión. Explique el argumento para usar quimioterapia contra la leucemia.*
 - D. *Se dice a los padres que el niño requiere quimioterapia intratecal*

administrada mediante una punción lumbar. ¿Por qué es necesario este tratamiento?

2. Un varón de 36 años se presenta en la clínica del cuidado de la salud con fiebre, sudores nocturnos, adelgazamiento y sensación de plenitud en el estómago. Una biopsia de ganglios linfáticos revela un diagnóstico de LNH.

A. *Si bien los linfomas se originan en cualquiera de los tejidos linfoides del organismo, la mayoría se origina en los ganglios linfáticos, y la mayor parte (80% al 85%) en células B. Plantee una hipótesis de por qué en general las células B son más afectadas que las células T.*

B. *Los anticuerpos monoclonales se están aplicando en el tratamiento contra LNH. Explique cómo ejercen su efecto estos fármacos y por qué son específicos para los linfomas de células B.*

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. McCullough J., Kahn J., Adamson J., et al. (2008). Hematopoietic growth factors—use in normal blood and stem cell donors: Clinical and ethical issues. *Transfusion* 48(9), 2008–2025.
3. Ross M. H., Pawline W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Polovich M., Whitford J. M., Olsen M. (Eds.) (2009). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (3rd ed.). Pittsburgh, PA: ONS Publishing Division.
6. Freifield A. G., Bow E. J., Sepkowitz K. A., et al. (2011). Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer: 2010 update by the IDS of A. *Infectious Diseases Society of America*. [Online]. Available: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/FN.pdf#search=%22neutropenia%22. Retrieved December 20, 2011.
7. Kurnikova M., Maschan M., Dinova E., et al. (2011). Four novel ELANE mutations in patients with congenital neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer* 57(2), 332–335.
8. Skokowa J., Germeshausen M., Zeidler C., et al. (2007). Severe congenital neutropenia: Inheritance and pathophysiology. *Current Opinion in Hematology* 14(1), 22–28.
9. Walkovich K., Boxer L. A. (2011). Congenital neutropenia in a newborn. *Journal of Perinatology* 31(Suppl): S22–S23.
10. Andreoli T. E., Benjamin I. J., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's essentials of medicine* (8th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
11. Capsoni F., Sarzi-Puttini P., Zanella A. (2005). Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Research and Therapy* 7, 208–214.
12. Wilkes G. M., Barton-Burke M. (2011). *2010 oncology drug handbook*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
13. Mauk K. (Ed.). (2009). *Geriatric nursing care* (2nd ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
14. Schwartzberg L. S. (2006). Neutropenia: Etiology and pathogenesis. *Clinical Cornerstone* 8(Suppl 5),

S5–S11.

15. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
16. Schouten H. C. (2006). Neutropenia management. *Annals of Oncology* 17(Suppl 10), x85–x89.
17. Gabay M., Tanzi M. (2010). Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology News* 13(1), 115–122.
18. Marrs J. H. (2006). Care of patients with neutropenia. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 10(2), 164–166.
19. Luzuriage K., Sullivan J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *New England Journal of Medicine* 362(21), 1993–2000.
20. King J. (2009). Infectious mononucleosis. *Nurse Practitioner* 34(11), 42–45.
21. Ebell M. H. (2004). Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American Family Physician* 70, 1279–1287, 1289–1290.
22. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing*. Philadelphia, PA: FA Davis.
23. American Cancer Society. (2011). Non-Hodgkin lymphoma. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/Non-HodgkinLymphoma/OverviewGuide/non-hodgkin-lymphoma-overview-what-causes>. Retrieved December 20, 2011.
24. American Cancer Society. (2011). Non-Hodgkin lymphoma in children. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/Non-HodgkinLymphomainChildren/OverviewGuide/non-hodgkin-lymphoma-in-children-overview-w>. Retrieved December 20, 2012.
25. National Cancer Institute. (2011). Most common cancers. [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/commoncancers>. Retrieved December 20, 2012.
26. Armitage J. O. (2005). Staging of non-Hodgkin's lymphoma. *Radiologic Clinics of North America* 45, 69–83.
27. American Cancer Society. (2011). Hodgkin disease. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/HodgkinDisease/OverviewGuide/hodgkin-disease-overview-key-statistics>. Retrieved December 20, 2011.
28. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L., et al. (2011). The 2008 WHP classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood* 117, 5019–5032.
29. American Cancer Society. (2011). AML. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute-lymphocytic-in-adults/index>. Retrieved December 20, 2011.
30. Cortes J., Hochhaus A., Hughes T., et al. (2011). Front line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 29(5), 524–531.
31. American Cancer Society. (2011). ALL. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-AcuteLymphocyticALLinAdults/DetailedGuide/leukemia-acute-lymphocytic-key-statistics>. Retrieved December 20, 2011.
32. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (Eds.). (2011). *Cancer nursing: Principles and practice* (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett.
33. Steensma D. P. (2011). Oddballs: Acute leukemias of mixed phenotype and ambiguous origin. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 25(6), 1235–1253.
34. Sanz M. A. (2006). Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology (American Society of Hematology Education Program)* 2006, 147–155.
35. Seiter K. P., Sarlis N. J., Kim E. S. (2011). Management of hyperuricemia in adults with or at risk of tumor lysis syndrome. *Community Oncology* 8(4), 163–170.
36. Bose P., Qubalah O. (2011). A review of tumor lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 36(3), 299–326.
37. American Cancer Society. (2011). CLL. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicLymphocyticCLL/DetailedGuide/leukemia-chronic-lymphocytic-key-statistics>. Retrieved December 20, 2011.

38. American Cancer Society. (2011). CML. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicMyeloidCML/DetailedGuide/leukemia-chronic-myeloid-myelogenous-key-statistics>. Retrieved December 20, 2011.
39. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Chronic lymphocytic leukemia treatment. [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/healthprofessional/page2>. Retrieved December 22, 2012.
40. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Chronic myelogenous leukemia treatment. [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional>. Retrieved December 22, 2012.
41. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2010). Plasma cell neoplasms. [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional>. Retrieved December 22, 2012.
42. American Cancer Society. (2012). Multiple myeloma. [Online]. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/MultipleMyeloma/DetailedGuide/multiple-myeloma-key-statistics>. Retrieved March 21, 2012.
43. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2011). Studying the natural course of precursor conditions to multiple myeloma. [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/092011/page7>. Retrieved December 22, 2012.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 8

Trastornos de la función cardiovascular

El Sr. Brown, un hombre de 65 años de edad, acude debido a su preocupación por la presión arterial alta. En fecha reciente se midió la presión arterial en una tienda y la lectura sugirió que debía consultar al médico. Hace cerca de 8 años, se le prescribió un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para reducir su presión arterial, que estaba en cifras de «hipertensión limitrofe». En aquel momento rechazó un diurético porque tenía el efecto colateral de micción frecuente. Completó la prescripción de 30 días, pensó que estaba curado y nunca surtió de nuevo su prescripción ni acudió a seguimiento con el médico.

Su padre murió a los 70 años por «un ataque cardíaco», se le había diagnosticado hipertensión y un aneurisma aórtico abdominal entre los 50 y los 60 años de edad. El Sr. Brown dejó de fumar antes de los 30 años de edad y toma una copa de vino ocasional. Refiere disnea con el esfuerzo y niega dolor torácico. Sus signos vitales son los siguientes: presión arterial, 160/90 mm Hg; pulso, 90 lpm; frecuencia respiratoria, 16/min; temperatura 37 °C; talla 170 cm; peso 8,2 kg; e índice de masa corporal (IMC), 28,9 (clasificado como sobrepeso). La exploración física revela distensión venosa yugular (DVY); un intenso soplo sistólico de eyección sin fremito audible (abreviado como SSE III/VI); y edema bilateral ligero en las 2 extremidades inferiores. Una electrocardiografía (ECG) revela múltiples incidencias de contracciones auriculares prematuras (CAP). El ECG también muestra hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento auricular, con fracción de eyección (FE) del 40%. Su perfil de lípidos en ayuno es el siguiente: colesterol total, 260; colesterol LDL, 150; colesterol HDL, 35; y triglicéridos, 150 (todos en mg/dl). Al Sr. Brown se le diagnostica hipertensión, hipercolesterolemia e insuficiencia cardíaca. Según el sistema de clasificación de la New York Heart Association, su

insuficiencia cardiaca se clasifica como clase II (NYHA II), lo que significa que sus sintomas son leves. Se le prescribe una estatina, un bloqueador del receptor β -adrenergico, un diuretico y un inhibidor de la ECA, y se programa para cateterismo cardiaco. Tambien se instruye al Sr. Brown sobre la importancia de la atencion de seguimiento y se le proporciona un plan en la dieta bajo en sodio y en colesterol, asi como un regimen de ejercicio (para despues del cateterismo cardiaco). La fisiopatologia de la hipertension, hipercolesterolemia e insuficiencia cardiaca del Sr. Brown se trata en los capitulos 29 a 34.

Estructura y función del sistema cardiovascular

29

Jaclyn Conelius

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Circulaciones pulmonar y sistémica

Distribución de volumen y de presión

PRINCIPIOS DEL FLUJO SANGUÍNEO

Relaciones entre flujo sanguíneo, presión y resistencia

Resistencia al flujo

Velocidad y superficie transversal

Flujo laminar frente a flujo turbulento

Tensión de la pared, radio y presión

Distensibilidad y adaptabilidad

FUNCIÓN DEL CORAZÓN COMO BOMBA

Anatomía funcional del corazón

Pericardio

Miocardio

Endocardio

Válvulas cardíacas y esqueleto fibroso

Ciclo cardíaco

Sístole y diástole ventricular

Llenado y contracción auricular

Regulación del funcionamiento cardíaco

Precarga

Poscarga

Contractilidad cardíaca

Frecuencia cardíaca

CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

Vasos sanguíneos

Músculo liso vascular

Sistema arterial

Pulsaciones de la presión arterial

Sistema venoso

Control local y humoral del flujo sanguíneo

Autorregulación de corto plazo

Regulación de largo plazo del flujo sanguíneo

Control humoral de la función vascular

MICROCIRCULACIÓN Y SISTEMA LINFÁTICO

Estructura y función de la microcirculación

Estructura y función de los capilares

Control del flujo sanguíneo en la microcirculación

Intercambio entre capilar y líquido intersticial

Fuerzas hidrostáticas

Fuerzas osmóticas

Balance de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas

Sistema linfático

CONTROL NEURAL DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA

Regulación del sistema nervioso autónomo

Regulación autonómica de la función cardíaca

Regulación autonómica de la función vascular

Neurotransmisores autonómicos

Respuestas del sistema nervioso central

La principal función del *sistema circulatorio*, que consiste en el corazón y los vasos sanguíneos, es el transporte. El sistema circulatorio lleva el oxígeno y los nutrientes necesarios para los procesos metabólicos a los tejidos. Transporta productos de desecho del metabolismo celular a los riñones y otros órganos excretores para su eliminación. También hace circular los electrolitos y hormonas necesarias para regular la función corporal. Además, el sistema

regulatorio tiene un papel importante en la regulación de la temperatura corporal porque traslada el calor central a la periferia, de donde se disipa al ambiente externo.



ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la función y distribución del flujo sanguíneo y la presión arterial en las circulaciones sistémica y pulmonar.
- Explicar la relación entre el volumen sanguíneo y la presión arterial en las arterias, venas y capilares del sistema circulatorio.

Circulaciones pulmonar y sistémica

El sistema circulatorio puede dividirse en 2 partes:

- La *circulación pulmonar*, que desplaza sangre por los pulmones y crea un vínculo con la función de intercambio gaseoso del sistema respiratorio.
- La *circulación sistémica*, que suministra a todos los demás tejidos del cuerpo (figura 29-1).

La circulación pulmonar consiste en las cámaras derechas del corazón, la arteria pulmonar, capilares pulmonares y venas pulmonares. Los grandes vasos pulmonares son peculiares, ya que la arteria pulmonar es la única arteria que transporta sangre venosa y las venas pulmonares son las únicas venas que transportan sangre arterial. La circulación pulmonar se considera de baja presión y baja resistencia, ya que es un sistema corto que sólo incluye la sangre que llega y sale de los pulmones. La baja presión de la circulación pulmonar permite que la sangre se desplace por los pulmones con más lentitud, lo que es importante para el intercambio gaseoso. La circulación sistémica consiste en las cámaras izquierdas del corazón; la aorta y sus ramificaciones; los capilares que irrigan el cerebro y los tejidos periféricos; y el sistema venoso sistémico y la vena cava. Las venas de la parte inferior del cuerpo se fusionan para formar la vena cava inferior y las de la cabeza y las extremidades superiores se fusionan para formar la vena cava superior; las 2 venas cavas drenan en el lado derecho del corazón. Esta circulación es más compleja y tiene presiones más altas, ya que incluye un

árbol vascular complejo que presenta una resistencia sustancial al flujo de sangre por los efectos de la gravedad.

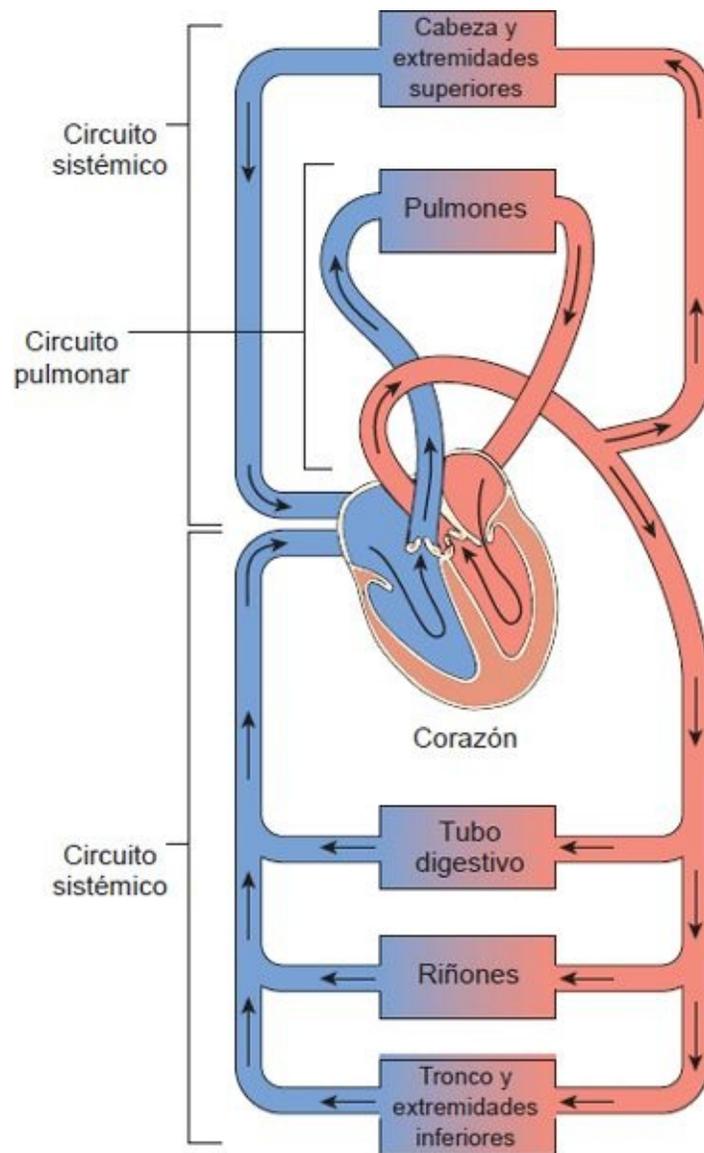


FIGURA 29-1 • Circulaciones sistémica y pulmonar. El lado derecho del corazón bombea sangre a los pulmones; el izquierdo la bombea a la circulación sistémica.

El corazón, que impulsa la sangre por el sistema circulatorio, consiste en 2 bombas. El corazón derecho impulsa la sangre por los vasos donde se intercambian los gases en los pulmones, y el corazón izquierdo impulsa la sangre por los vasos que irrigan a todos los demás tejidos del cuerpo. Además, cada lado del corazón se divide en 2 cámaras, una *aurícula* y un *ventrículo*. Las aurículas funcionan como reservorios para la sangre que regresa al corazón desde el cuerpo y los pulmones, y como bombas auxiliares que ayudan al llenado

de los ventrículos. Los ventrículos son las principales cámaras de bombeo del corazón. El ventrículo derecho bombea la sangre por la arteria pulmonar a los pulmones y el izquierdo la bombea por la aorta hacia la circulación sistémica. Las cámaras ventriculares del lado derecho e izquierdo del corazón tienen válvulas unidireccionales de entrada y salida que actúan de manera recíproca (es decir, un grupo de válvulas se abre mientras el otro se cierra) para controlar la dirección del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas.

Como es un sistema cerrado, la función efectiva del sistema circulatorio requiere que ambos lados del corazón bombeen la misma cantidad de sangre en un tiempo determinado. Si el gasto del corazón izquierdo fuera menor al del corazón derecho, la sangre se acumularía en la circulación pulmonar. De igual forma, si el corazón derecho bombeara con menos efectividad que el izquierdo, la sangre se acumularía en la circulación sistémica. Sin embargo, ambos lados del corazón pocas veces eyectan exactamente la misma cantidad de sangre en cada latido. Esto se debe a que la cantidad de sangre que regresa al corazón se modifica por las actividades cotidianas, como una respiración profunda o el ponerse de pie después de estar sentado. Estas variaciones latido por latido en el gasto cardíaco se adaptan por la gran capacidad de almacenamiento del sistema venoso que permite los cambios transitorios en el volumen sanguíneo. La acumulación de la sangre ocurre sólo cuando se rebasa la capacidad de almacenamiento del sistema venoso.

PUNTOS CLAVE

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCULATORIO

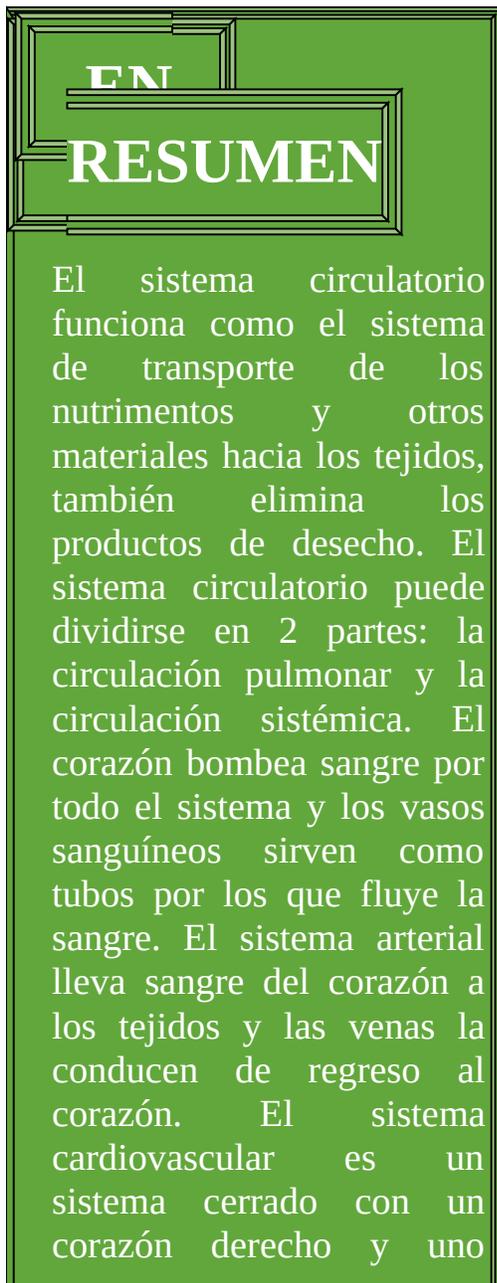
- El sistema circulatorio consiste en el corazón, que bombea la sangre; el sistema arterial, que distribuye la sangre oxigenada en los tejidos; el sistema venoso, que reúne la sangre desoxigenada de los tejidos y la regresa al corazón; y los capilares, donde se lleva a cabo el intercambio de gases, nutrientes y desechos.
- El circulatorio es un sistema cerrado dividido en 2 partes: la circulación pulmonar de baja presión, que vincula la circulación con el intercambio gaseoso en los pulmones, y la circulación sistémica de alta presión que suministra oxígeno y nutrientes a los tejidos.

Distribución de volumen y de presión

El flujo sanguíneo en el sistema circulatorio depende de un volumen de sangre suficiente para llenar los vasos sanguíneos y una diferencia de presión en el sistema que aporte la fuerza necesaria para mover la sangre en sentido anterógrado. El volumen total de sangre está en función de la edad y el peso corporal, varía desde 85 ml/kg a 90 ml/kg en el recién nacido, hasta 70 ml/kg a 75 ml/kg en el adulto. Como se muestra en la figura 29-2, en un momento determinado cerca del 4% de la sangre se encuentra en el corazón izquierdo; el 16% está en las arterias y arteriolas; el 4% está en los capilares, el 64% está en las vénulas y venas; y el 4% está en el corazón derecho. Las arterias y arteriolas tienen paredes gruesas y elásticas, funcionan como sistema de distribución para llevar la sangre que sale del corazón y tienen la presión más alta. Las arteriolas imponen la mayor parte de la resistencia al flujo circulatorio, por lo que se llaman vasos de resistencia. Son capaces de resistir, ya que sus paredes contienen fibras de músculo liso en toda la periferia. Los capilares son vasos pequeños de paredes delgadas que unen las partes arterial y venosa de la circulación, y permiten el intercambio de oxígeno y metabolitos generados en los diversos tejidos. Por su pequeño tamaño y extensa superficie, los capilares contienen la menor cantidad de sangre. Las vénulas y venas, que contienen el mayor porcentaje de la sangre, son vasos distensibles de paredes delgadas que funcionan como reservorio para recolectar sangre de los capilares y regresarla al corazón derecho.

La sangre se desplaza del lado arterial al venoso de la circulación en favor de un gradiente de presión, se mueve de una región de mayor presión a otra de presión más baja. La distribución de la presión en las distintas partes de la circulación casi siempre es inversa a la distribución de volumen (figura 29-2). La presión en el lado arterial de la circulación, que sólo contiene alrededor de un sexto del volumen sanguíneo, es mucho más alta que la presión en el lado venoso de la circulación, que contiene casi 2 tercios de la sangre. Esta distribución de presión y volumen se debe en gran medida a la estructura y elasticidad relativa de las arterias y venas. Es la diferencia de presión entre los lados arterial y venoso de la circulación (alrededor de 84 mm Hg) lo que aporta la fuerza impulsora al flujo de sangre en la circulación sistémica. La circulación pulmonar tiene una diferencia similar entre presión arterial y venosa, aunque de menor magnitud. Como las circulaciones pulmonar y sistémica están conectadas y funcionan como un sistema cerrado, la sangre puede desplazarse de una circulación a la otra. En la circulación pulmonar, el volumen sanguíneo (cerca de 450 ml en el adulto) varía desde sólo el 50% de lo normal hasta el 200% de lo

normal. Un aumento en la presión intratorácica, que impide el retorno venoso al lado derecho del corazón, puede producir un desplazamiento transitorio de hasta 250 ml de sangre de la circulación pulmonar a la sistémica. La posición corporal también influye en la distribución de la sangre. En la posición horizontal, cerca del 25% al 30% del volumen sanguíneo total se encuentra en la circulación central. Cuando el sujeto se pone de pie, esta sangre se desplaza a la parte inferior del cuerpo por la fuerza de gravedad. Un desplazamiento de sangre de un sistema al otro tiene un efecto mucho mayor en la circulación pulmonar que en la sistémica.



**EN
RESUMEN**

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.

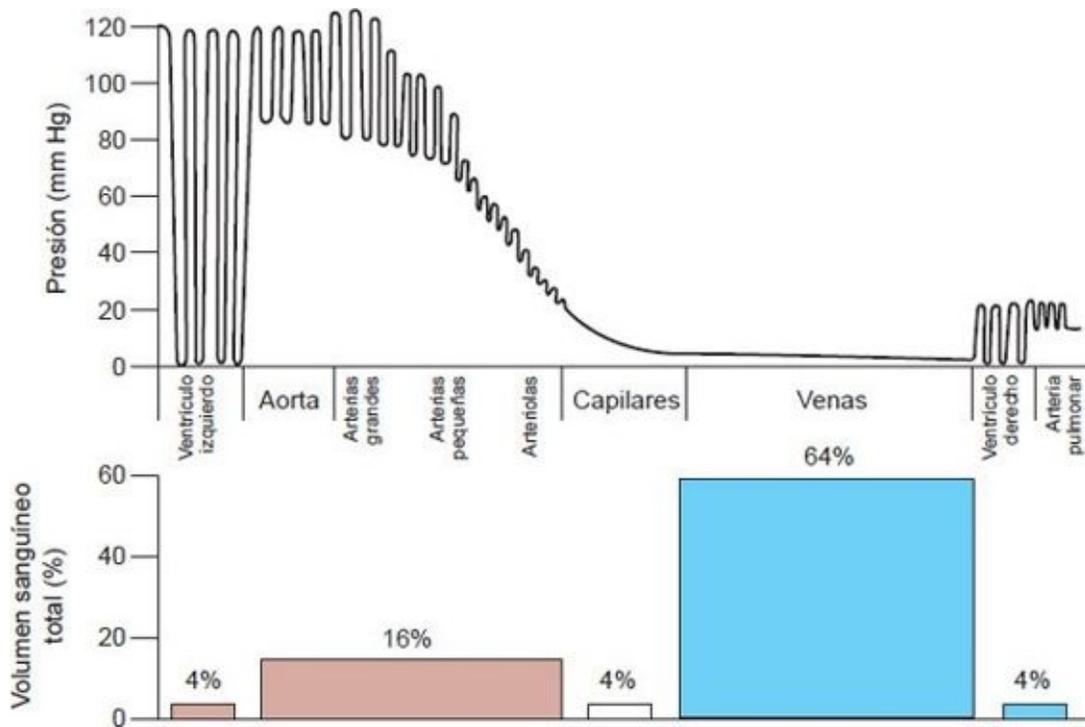


FIGURA 29-2 • Distribución de la presión y el volumen en la circulación sistémica. Las gráficas muestran la relación inversa entre la presión interna y el volumen en distintas partes del sistema circulatorio (de Smith J.J., Kampine J.P. (1990). *Circulatory physiology: The essentials* (3^a ed.). Baltimore: Williams & Wilkins).

PRINCIPIOS DEL FLUJO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *hemodinámica* y describir los efectos de la presión arterial, radio vascular, longitud vascular, área transversal vascular y viscosidad sanguínea en el flujo sanguíneo.
- Utilizar la ley de Laplace para explicar el efecto del tamaño del radio en la presión y la tensión de la pared en un vaso.
- Utilizar el término *distensibilidad* para describir las características de los vasos sanguíneos arteriales y venosos.

El término *hemodinámica* se refiere a los principios que gobiernan el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio. Estos principios básicos de la física, llamados ley de Ohm, son los mismos que se aplican al desplazamiento de los

fluidos en general. Los conceptos de flujo, presión, resistencia y capacitancia que se aplican al flujo sanguíneo en el sistema cardiovascular se emplearán en los capítulos siguientes para describir los cambios hemodinámicos que ocurren en los trastornos del sistema cardiovascular.

Relaciones entre flujo sanguíneo, presión y resistencia

Los factores más importantes que controlan el flujo de la sangre en el sistema circulatorio son la *presión*, la *resistencia* y el *flujo*. La ley de Ohm señala que la corriente (I) equivale a la diferencia de voltaje (ΔV) dividida entre la resistencia (R). Cuando esto se vincula con el flujo sanguíneo, la diferencia de voltaje es la diferencia de presión o el gradiente de presión (ΔP), la resistencia es la resistencia al flujo (R) y la corriente es el flujo sanguíneo (F)¹. El flujo sanguíneo (F) por un vaso o una serie de vasos sanguíneos depende de la diferencia de presión (P1 – P2) entre los 2 extremos del vaso y la resistencia (R) que debe vencer la sangre al desplazarse por el vaso ($F = \Delta P/R$). En el sistema cardiovascular, el flujo sanguíneo está representado por el gasto cardíaco. La resistencia es la oposición al flujo causada por la fricción entre la sangre en movimiento y la pared vascular estacionaria. En la circulación periférica, la resistencia colectiva de todos los vasos en esa parte de la circulación se conoce como *resistencia vascular periférica* (RVP) o, a veces, *resistencia vascular sistémica*. Las relaciones del flujo, presión y resistencia también pueden aplicarse a menor escala para determinar el flujo sanguíneo y la resistencia al flujo de un solo órgano, como el riñón. La presión en la arteria renal, la presión de la vena renal y la resistencia vascular renal determinan el flujo sanguíneo en el riñón.

Resistencia al flujo

Los vasos sanguíneos y la sangre misma imponen resistencia al flujo. El médico francés Poiseuille derivó una ecuación que ayuda a comprender la relación entre la resistencia, el diámetro (radio) vascular y la viscosidad sanguínea que influyen en el flujo sanguíneo. La ecuación $F = \Delta P$ (presión) $\times \pi \times r$ (radio)⁴/8 $\times L$ (longitud) $\times h$ (viscosidad) se amplía a partir de la ecuación previa, $F = \Delta P/R$, al relacionar el flujo con varios determinantes de la resistencia: el radio del vaso y la viscosidad sanguínea. La longitud de los vasos no suele cambiar y 8 es una constante. Como el flujo tiene una relación directa con el radio elevado a la cuarta potencia, los cambios pequeños en el radio vascular producen grandes cambios en el flujo a un órgano o tejido. Por ejemplo, si la presión permanece

constante, la velocidad del flujo es 16 veces mayor en un vaso con radio de 2 mm ($2 \times 2 \times 2 \times 2$) que en uno con 1 mm de radio. La resistencia total que ofrecen los vasos sanguíneos también depende de que estén dispuestos en serie, de manera que la sangre fluya de manera secuencial de uno a otro, o que se encuentren en paralelo, en cuyo caso el flujo sanguíneo total se distribuye al mismo tiempo entre los vasos paralelos. Esta última disposición permite que cada tejido regule su propio flujo sanguíneo, por lo que la resistencia es baja.

La viscosidad es la resistencia al flujo causada por la fricción de las moléculas en un líquido. La viscosidad de un líquido depende mucho de su densidad. Mientras más partículas haya en una solución, mayores son las fuerzas de fricción que se desarrollan entre las moléculas. A diferencia del agua, la sangre es un líquido no homogéneo que contiene células, plaquetas, glóbulos de grasa y proteínas plasmáticas que aumentan su viscosidad. Los eritrocitos, que constituyen del 40% al 45% de los elementos formes de la sangre, determinan la viscosidad de la misma. El hematócrito se mide para conocer la proporción de eritrocitos en la sangre. Por ejemplo, si una persona tiene un hematócrito de 38, significa que el 38% del volumen sanguíneo está representado por los eritrocitos. Si el hematócrito se eleva, la viscosidad se incrementa y viceversa. Además, en condiciones especiales, la temperatura modifica la viscosidad; ésta aumenta en un 2% por cada 1 °C de descenso en la temperatura corporal. Este hecho ayuda a explicar el flujo sanguíneo lento que se observa en las personas con hipotermia.

Velocidad y superficie transversal

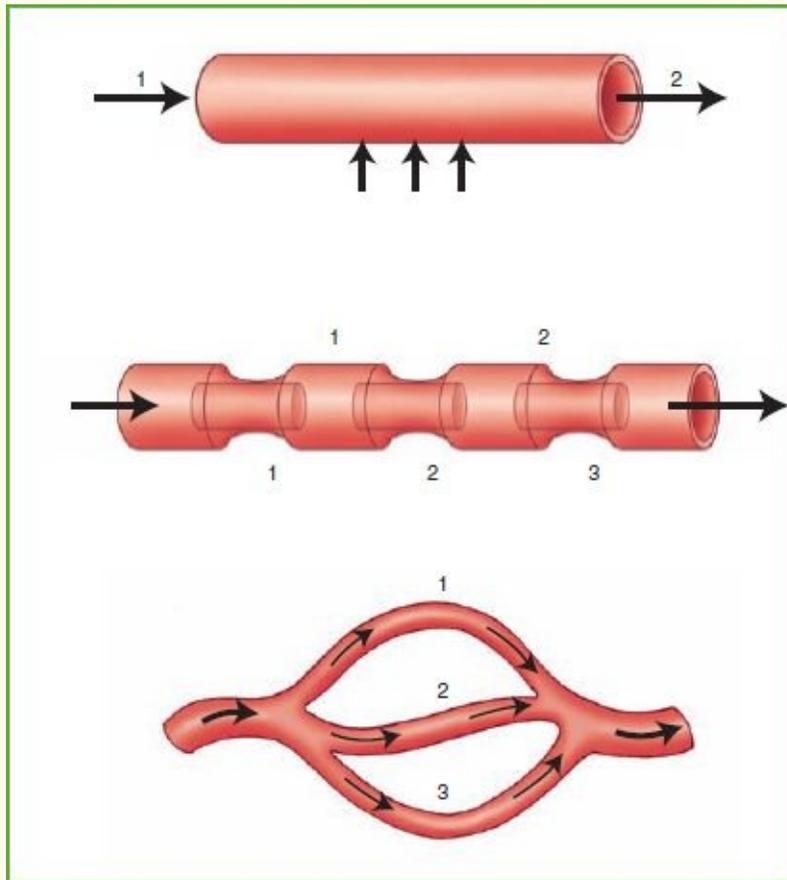
La *velocidad* es una medición de distancia. Se refiere al ritmo de desplazamiento de una partícula de líquido con respecto al tiempo (centímetros por segundo). El *flujo* es una medición de volumen. Se refiere al desplazamiento de un volumen del líquido con respecto al tiempo (mililitros por segundo). Está determinado por el área transversal de un vaso y la velocidad del líquido. El mismo volumen de flujo sanguíneo debe pasar por cada segmento del sistema circulatorio cada minuto, lo que permite un flujo continuo; la velocidad es inversamente proporcional al área transversal del vaso ($v = F/A$)². Por ejemplo, mientras más pequeña sea la superficie transversa, es mayor la velocidad del flujo. Este fenómeno puede compararse con los automóviles que avanzan de un segmento de autopista de 2 carriles a uno con un solo carril. Para mantener el movimiento al ritmo original, los automóviles deberían duplicar su velocidad en la sección de un carril de la autopista. Lo mismo ocurre con el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio.

Comprensión

Hemodinámica del flujo sanguíneo

El término *hemodinámica* se emplea para describir factores como (1) presión y resistencia; (2) radio vascular; (3) área transversal y velocidad de flujo; y (4) flujo laminar frente a flujo turbulento que afectan el flujo sanguíneo por todos los vasos sanguíneos del cuerpo.

Presión resistencia y flujo



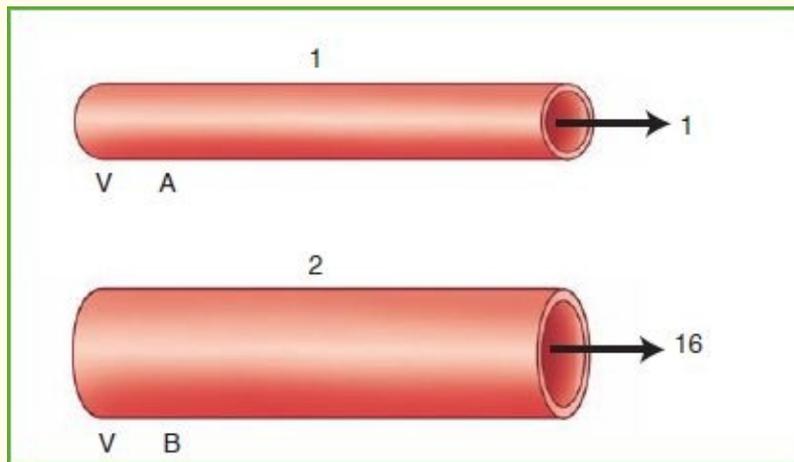
El flujo (F) de líquido por un tubo, como el de la sangre por un vaso sanguíneo, tiene una relación directa con la diferencia de presión ($P_1 - P_2$) entre 2 extremos del tubo y mantiene una proporción inversa con la resistencia (R) que enfrenta el líquido a su paso por el tubo.

La resistencia al flujo, en unidades de resistencia periférica (URP), depende de la viscosidad sanguínea, el radio vascular y de que los vasos estén dispuestos en serie o en paralelo. En los vasos alineados en serie, la

sangre se desplaza en forma secuencial de un vaso al otro, de manera que la resistencia se vuelve aditiva (p.ej., $2 + 2 + 2 = 6$ URP). En los vasos dispuestos en paralelo, como los capilares, la sangre no se limita a un solo conducto, sino que puede avanzar por varios conductos paralelos, por lo que la resistencia se vuelve el recíproco de la resistencia total (o sea, $1/R$). Como resultado, no se pierde presión y la resistencia total (p. ej., $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = \frac{3}{2}$ URP) es menor que la resistencia en cualquiera de los conductos por separado.

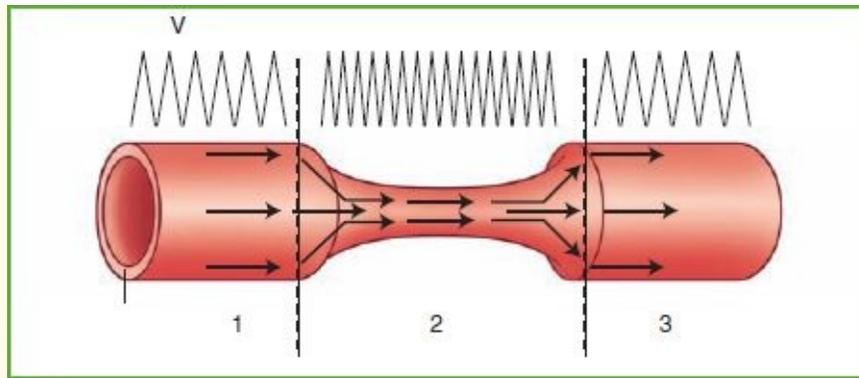
Radio vascular

Además de la presión y la resistencia, la velocidad del flujo sanguíneo por el vaso se modifica por el radio a la cuarta potencia (el radio multiplicado por sí mismo 4 veces). Por tanto, el flujo sanguíneo en el vaso B con un radio de 2 mm es 16 veces mayor que en el vaso A, con un diámetro de 1 mm.



Área transversal y velocidad de flujo

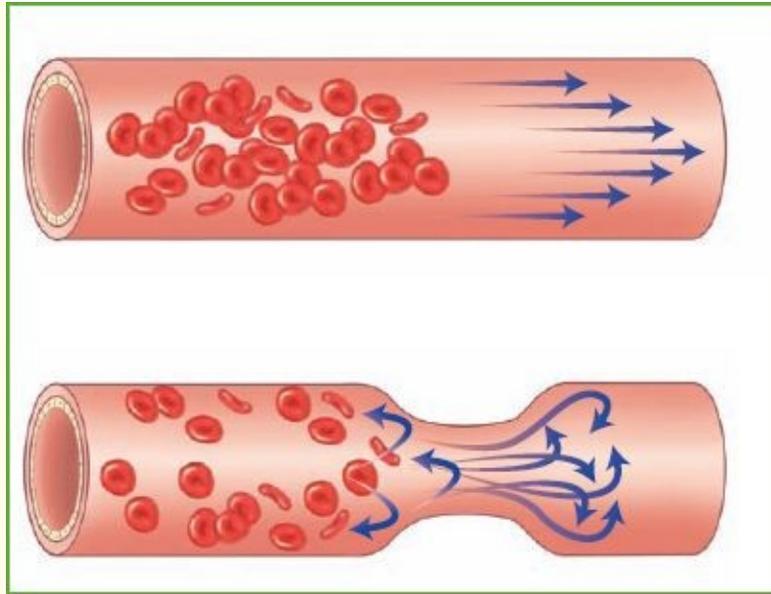
La velocidad del avance del flujo sanguíneo se modifica por el área transversal de un vaso sanguíneo. Conforme aumenta el área transversal de un vaso (secciones 1 y 3), la sangre debe fluir en sentido lateral, además de anterógrado, para llenar el área más grande. Como resultado, la velocidad anterógrada media disminuye. En contraste, cuando el área transversal disminuye (sección 2), el flujo lateral disminuye y la velocidad media de avance aumenta.



Flujo laminar y flujo turbulento

En condiciones normales, el flujo sanguíneo es laminar, las plaquetas y las células sanguíneas permanecen en el centro del eje de la corriente sanguínea. El flujo sanguíneo laminar puede describirse como el flujo por capas en el que una capa delgada se adhiere a la pared vascular, mientras que las capas internas de células sanguíneas y plaquetas rozan contra esta capa inmóvil. Esto permite que cada capa se mueva un poco más rápido y la velocidad más alta se alcanza en la parte central de la corriente sanguínea.

El flujo sanguíneo turbulento es en el que los elementos sanguíneos no permanecen confinados a una lámina o capa definida, sino que forman vórtices (o sea, un efecto de remolino) que empuja a las células sanguíneas y las plaquetas contra la pared del vaso. Se requiere más presión para impulsar un flujo determinado de sangre por el mismo vaso (o válvula cardíaca) cuando el flujo es turbulento que cuando es laminar. La turbulencia puede ser resultado del aumento en la velocidad del flujo, disminución del diámetro vascular o de la viscosidad sanguínea baja. La turbulencia casi siempre se acompaña de vibraciones en el líquido y las estructuras circundantes. Algunas de estas vibraciones en el sistema cardiovascular están en el intervalo de frecuencia audible y se perciben como soplos.



La velocidad lineal del flujo sanguíneo en el sistema circulatorio varía mucho, desde 30 cm/s a 35 cm/s en la aorta hasta 0,2 mm/s a 0,3 mm/s en los capilares. Esto se debe a que, aunque un capilar individual es muy pequeño, el área transversal total de todos los capilares sistémicos rebasa el área transversal de otras partes de la circulación. Como resultado de esta gran superficie, el movimiento más lento de la sangre proporciona tiempo para el intercambio de nutrientes, gases y metabolitos entre los tejidos y la sangre.

Flujo laminar frente a flujo turbulento

Lo ideal es que el flujo sanguíneo sea *laminar* o *hidrodinámico*. Esto significa que los componentes sanguíneos están dispuestos en capas, de manera que el plasma queda adyacente a la superficie endotelial lisa y resbaladiza del vaso sanguíneo, y los elementos sanguíneos, incluidas las plaquetas, están en el centro o *eje* de la corriente sanguínea. Esto también se conoce como perfil de velocidad parabólico de flujo laminar. Las moléculas que tocan la pared vascular se desplazan con más lentitud por la adherencia a la pared³. Esta disposición reduce la fricción al permitir que las capas sanguíneas se deslicen con suavidad una sobre otra. Las capas medias se mueven con más rapidez, tienen el flujo más rápido.

En ciertas condiciones, el flujo sanguíneo cambia de laminar a turbulento (o desordenado). En el flujo turbulento, la corriente laminar se interrumpe y las partículas del líquido se mezclan en sentido radial (transversal) y axial (longitudinal). Como se desperdicia energía en la propulsión de la sangre en

sentido radial y axial, se requiere más energía (presión) para impulsar el flujo turbulento que el laminar. El flujo turbulento tiene varias causas, como la velocidad elevada del flujo, el cambio en el diámetro vascular, obstrucción en un vaso y baja viscosidad sanguínea. La tendencia a la creación de turbulencia aumenta en proporción directa a la velocidad de flujo. La viscosidad baja permite que la sangre se mueva con mayor rapidez y explica la presencia transitoria de soplos cardíacos en algunas personas con anemia grave (es decir, descenso del hematócrito). La turbulencia a menudo se acompaña de vibraciones de la sangre y las estructuras circundantes. Algunas de estas vibraciones están en el intervalo audible y pueden percibirse con un estetoscopio. Por ejemplo, un soplo cardíaco se genera por el flujo turbulento a través de una válvula cardíaca anómala que es demasiado estrecha, demasiado rígida o demasiado laxa. Este flujo turbulento causa una vibración llamada soplo.

Tensión de la pared, radio y presión

En un vaso sanguíneo, la *tensión de la pared* es la fuerza de la pared vascular que se opone a la presión de distensión dentro del vaso. El astrónomo y matemático francés Pierre de Laplace describió la relación entre la tensión de la pared, la presión y el radio de un vaso o esfera. Esta relación, que se conoce como *Ley de Laplace*, puede expresarse por la ecuación $P = T/r$, en la que T es la tensión de la pared, P es la presión intraluminal y r es el radio del vaso. Por consiguiente, la presión interna expande el vaso hasta que queda equilibrada con la tensión de la pared vascular. Mientras menor es el radio, es mayor la presión necesaria para equilibrar la tensión de la pared. La ley de Laplace también puede emplearse para expresar el efecto del radio del vaso en la tensión de la pared ($T = P \times r$). Esta correlación puede compararse con un globo parcialmente inflado. Como la presión es la misma en todo el globo, la tensión en la parte del globo con menor radio es menor que la tensión en la sección con mayor radio. Lo mismo se aplica para un aneurisma arterial, en el que la tensión y el riesgo de ruptura aumentan conforme crece el aneurisma.

Más tarde, la ley de Laplace se amplió para incluir el grosor de la pared ($T = P \times \text{radio}/\text{grosor de la pared}$). La tensión de la pared mantiene una relación inversa con el grosor de la pared, de forma que mientras más gruesa es la pared del vaso, es menor la tensión y viceversa. En la hipertensión, las paredes de los vasos sanguíneos se hipertrofian y se vuelven más gruesas, lo que reduce la tensión y minimiza la tirantez de la pared.



Recuerde al Sr. Brown del caso de estudio. Su padre tenía hipertensión y un aneurisma aórtico abdominal. Los aneurismas se forman cuando la tensión de la pared rebasa la capacidad estructural de la pared arterial. El engrosamiento de la pared arterial inducido por la hipertensión ayuda a proteger contra los aneurismas al mantener baja la tensión de la pared. Sin embargo, como se discute en el capítulo 30, la hipertensión también se relaciona con aterosclerosis, una enfermedad arterial que debilita la capacidad estructural de la pared arterial. En general, el Sr. Brown es menos vulnerable al desarrollo de aneurismas si corrige su hipertensión.

La ley de Laplace también puede aplicarse a la presión necesaria para mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños. Siempre que el grosor de la pared de un vaso permanezca constante, se requiere más presión para rebasar la tensión de la pared y mantener el vaso abierto conforme disminuye su radio. La *presión crítica de cierre* se refiere al punto en el que los vasos se colapsan, por lo que la sangre ya no puede fluir por ellos. Por ejemplo, en el *shock* circulatorio existe disminución del volumen sanguíneo y del radio vascular, además de caída de la presión arterial. Como resultado, muchos de los vasos pequeños se colapsan cuando la presión arterial disminuye al punto en que ya no puede rebasar la tensión de la pared. El colapso de las venas periféricas a menudo dificulta insertar los catéteres venosos necesarios para reponer el líquido y la sangre.

Distensibilidad y adaptabilidad

La *distensibilidad* se refiere a la cantidad total de sangre que puede almacenarse en una porción determinada de la circulación por cada milímetro de mercurio (mm Hg) de aumento en la presión. La distensibilidad es el aumento de volumen dividido entre el aumento en la presión. En otras palabras, la capacidad de un vaso para distenderse y aumentar el volumen con el incremento en la presión se cuantifica como distensibilidad. Los más distensibles de todos los vasos son las venas, que pueden aumentar su volumen con sólo ligeros cambios en la presión. Esto permite que las venas funcionen como reservorio para almacenar grandes cantidades de sangre que pueden devolverse a la circulación cuando sea necesario. La distensibilidad de una vena es casi 24 veces mayor que la de la arteria correspondiente, ya que es 8 veces más distensible y su volumen es 3 veces mayor.

EN RESUMEN

El flujo sanguíneo depende de la diferencia de presión entre los 2 extremos de un vaso, su longitud, su radio y su área transversal; de la viscosidad sanguínea y la tensión de la pared vascular. La velocidad del flujo está en relación directa con la diferencia de presión entre los 2 extremos del vaso y el radio vascular, y mantiene una relación inversa con la longitud del vaso y la viscosidad sanguínea. El área transversal del vaso influye en la velocidad de flujo. Conforme disminuye el área transversal, aumenta la velocidad y viceversa. El flujo sanguíneo laminar es en el que los componentes sanguíneos se disponen en capas en el centro de la corriente sanguínea, lo que reduce la fricción. En contraste con el flujo laminar, el flujo turbulento es desordenado, y en él la sangre se mueve en sentido longitudinal y transversal dentro de los vasos. La ley de Laplace describe la re

lación entre la tensión de la pared, la presión transmural y el radio. Esta ley señala que la presión necesaria para vencer la tensión de la pared aumenta conforme disminuye el radio. La tensión de la pared también se modifica por su grosor; aumenta conforme la pared se adelgaza y disminuye cuando la pared se engruesa. La adaptabilidad, que refleja la distensibilidad de los vasos sanguíneos, se refiere a la cantidad total de sangre que puede almacenarse en una parte determinada del sistema circulatorio por cada milímetro de mercurio de cambio en la presión.



FUNCIÓN DEL CORAZÓN COMO BOMBA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los componentes estructurales y la función del pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardíacas y el esqueleto fibroso.
- Definir los términos *precarga* y *poscarga*.
- Señalar la fórmula para calcular el gasto cardíaco y explicar los efectos que tienen el retorno venoso, la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca en el gasto cardíaco.

El corazón es una bomba muscular de 4 cámaras con tamaño aproximado al del puño de un hombre. Late en promedio 70 veces por minuto las 24 h del día, los

365 días de cada año durante toda la vida. En un día, esta bomba desplaza más de 6 800 l de sangre por todo el cuerpo.

Anatomía funcional del corazón

El corazón se localiza entre los pulmones, en el espacio mediastínico de la cavidad torácica dentro de un saco laxo llamado *pericardio*. Está suspendido por los grandes vasos, con el lado más ancho (es decir, la base) hacia arriba y el vértice es decir, dirigido hacia abajo, al frente y a la izquierda. El corazón está en posición oblicua, de manera que el lado derecho está casi frente al lado izquierdo del corazón y sólo una pequeña porción de la cara lateral del ventrículo izquierdo está en el plano frontal del corazón (figura 29-3). Cuando se coloca la mano sobre el tórax, el impacto principal de la contracción cardíaca se percibe contra la pared torácica en un punto entre la quinta y sexta costillas, un poco debajo del pezón y unos 7,5 cm a la izquierda de la línea media. Este se llama *punto de impulso máximo (PIM)*.

La pared del corazón está compuesta por el epicardio externo, que recubre la cavidad pericárdica; el miocardio o capa muscular; y el endocardio suave, que recubre las cámaras cardíacas (figura 29-4). Un esqueleto fibroso sostiene las estructuras vasculares del corazón. Los tabiques interauricular e interventricular dividen al corazón en una bomba derecha y una izquierda, cada una formada por 2 cámaras musculares: una aurícula de paredes delgadas que sirve como reservorio para la sangre que llega al corazón y un ventrículo de paredes gruesas que bombea la sangre fuera del corazón. El mayor grosor de la pared ventricular izquierda se debe al trabajo adicional que debe realizar este ventrículo para desplazar la sangre oxigenada a las extremidades.



Refiérase de nuevo al caso para estudio al principio de la unidad. El Sr. Brown tiene presión arterial alta (hipertensión) de larga evolución no tratada. Su ecocardiografía reveló engrosamiento de la pared ventricular izquierda, un cambio conocido como hipertrofia ventricular izquierda. Esto indica que el ventrículo izquierdo del Sr. Brown ha trabajado demasiado para eyectar la sangre oxigenada del corazón al resto del cuerpo, un hallazgo frecuente en pacientes hipertensos.

Pericardio

El pericardio forma una cubierta fibrosa alrededor del corazón, lo mantiene en

una posición fija en el tórax y brinda protección física, además de ser una barrera a la infección. El pericardio consiste en una fuerte capa fibrosa externa y una delgada capa serosa interna. La capa fibrosa externa está unida con los grandes vasos que entran y salen del corazón, con el esternón y el diafragma. El pericardio fibroso es muy resistente a la distensión; impide la dilatación aguda de las cámaras cardíacas y ejerce un efecto restrictivo sobre el ventrículo izquierdo. La capa serosa interna consiste en un manto visceral y uno parietal. La capa visceral, también conocida como *epicardio*, cubre todo el corazón y los grandes vasos, luego se pliega para formar la capa parietal que recubre el pericardio fibroso (figura 29-4). Entre las capas visceral y parietal está la *cavidad pericárdica*, un espacio potencial que contiene 30 ml a 50 ml de líquido seroso. Este líquido actúa como lubricante para minimizar la fricción con las estructuras circundantes cuando el corazón se contrae y se relaja.

Miocardio

El miocardio, o porción muscular del corazón, forma las paredes de las aurículas y los ventrículos. Al igual que el músculo esquelético, las células musculares cardíacas son estriadas y están formadas por *sarcómeras* que contienen filamentos de actina y miosina. Son más pequeñas y compactas que las células del músculo esquelético y contienen muchas mitocondrias grandes, reflejo de sus necesidades continuas de energía.

Las propiedades contráctiles del músculo cardíaco son similares a las del músculo esquelético, excepto que las contracciones son involuntarias y la duración de la contracción es mucho más prolongada. A diferencia de la disposición ordenada longitudinal de las fibras musculares esqueléticas, las células del músculo cardíaco están dispuestas como un enrejado interconectado en el que las fibras se dividen, se recombinan y luego se dividen de nuevo (figura 29-5A). Las fibras están separadas de las células musculares vecinas por estructuras densas llamadas *discos intercalados*. Estos discos, únicos del músculo cardíaco, contienen uniones comunicantes que sirven como vías de baja resistencia para el paso de iones e impulsos eléctricos de una célula cardíaca a otra (figura 29-5B). Por tanto, el miocardio se comporta como una unidad, o *sincitio*, en lugar de un grupo de unidades aisladas, como el músculo esquelético. Cuando se estimula una célula miocárdica, el impulso viaja con rapidez, de manera que el corazón puede latir como unidad. El músculo cardíaco tiene 2 sincitios: el auricular y el ventricular. El sincitio auricular constituye las paredes de las aurículas y el sincitio ventricular, las paredes de los ventrículos. Estos 2 tipos de sincitio permiten que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos, lo cual es importante para el bombeo cardíaco.

Como en el músculo esquelético, la contracción miocárdica se basa en los filamentos de actina y miosina, que interactúan y se deslizan entre sí durante la contracción. Varias proteínas importantes regulan la unión entre actina y miosina, e incluyen la tropomiosina y el complejo de la troponina. El complejo de troponina tiene 3 subunidades (troponina T, troponina I y troponina C) que regulan la contracción mediada por calcio en el músculo estriado. En la práctica clínica, la medición de la concentración sérica de las formas cardíacas de troponina T y troponina I se utiliza en el diagnóstico del infarto de miocardio.

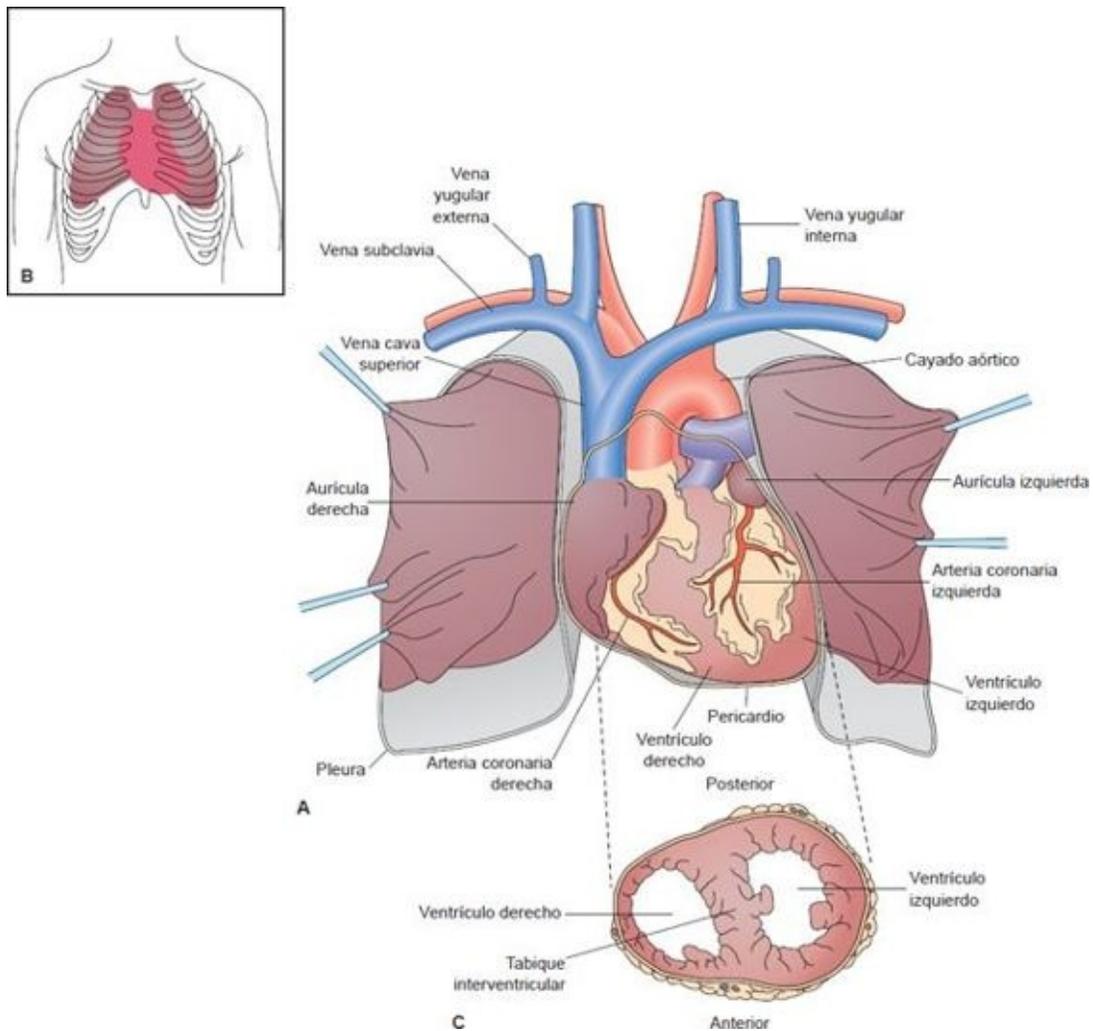


FIGURA 29-3 • Vista anterior del corazón y grandes vasos (nótese que se tiró hacia atrás de los pulmones, ya que en condiciones normales cubren la cara anterior del corazón). **(B)** El corazón en relación con el esternón, costillas y pulmones. **(C)** Corte transversal del corazón que muestra el mayor grosor del ventrículo izquierdo en comparación con el derecho.

Aunque las células del músculo cardíaco requieren calcio para contraerse, tienen un retículo sarcoplásmico menos definido para almacenar calcio que las

células del músculo esquelético. Por tanto, el miocardio depende más de la entrada de iones calcio extracelular para contraerse que el músculo esquelético. Los glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina) son fármacos inotrópicos que aumentan la contractilidad cardíaca mediante el aumento de la concentración de calcio intracelular libre en la proximidad de los filamentos de actina y miosina.

Endocardio

El endocardio es una membrana delgada de 3 capas que recubre el corazón y las válvulas. La capa más interna consiste en células endoteliales lisas sostenidas por una capa delgada de tejido conectivo. El recubrimiento endotelial del endocardio se continúa con el recubrimiento de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. La capa intermedia consiste en tejido conectivo denso con fibras elásticas. La capa externa, que está formada por células de tejido conectivo dispuestas en forma irregular, contiene vasos sanguíneos y ramificaciones del sistema de conducción, y se continúa con el miocardio.

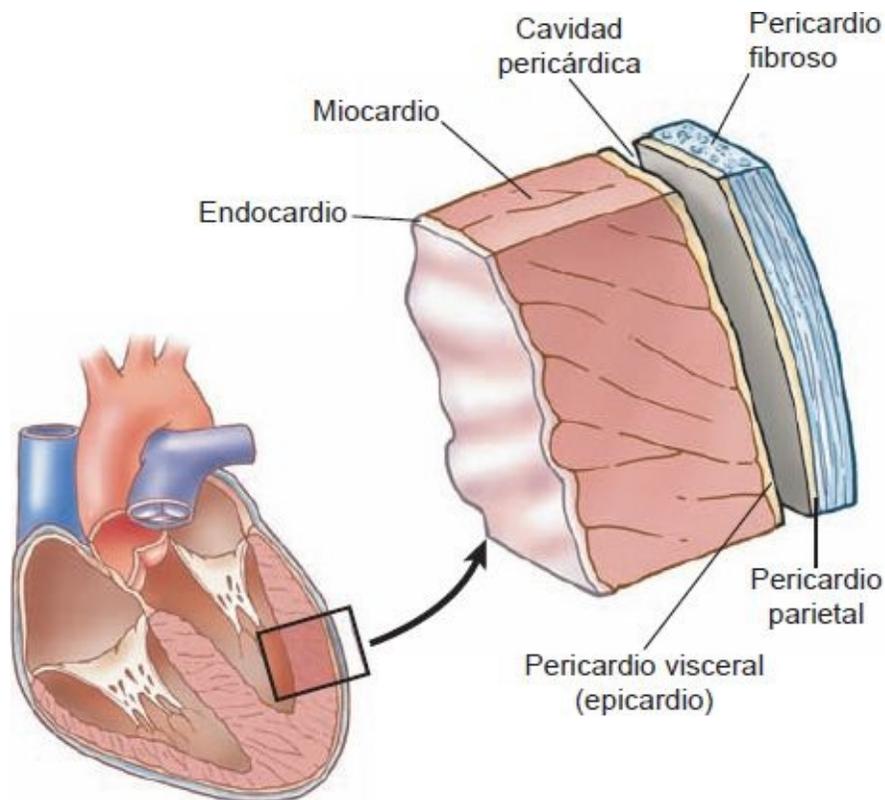


FIGURA 29-4 • Capas del corazón, se muestra el pericardio visceral, la cavidad pericárdica, el pericardio parietal, pericardio fibroso, miocardio y endocardio.

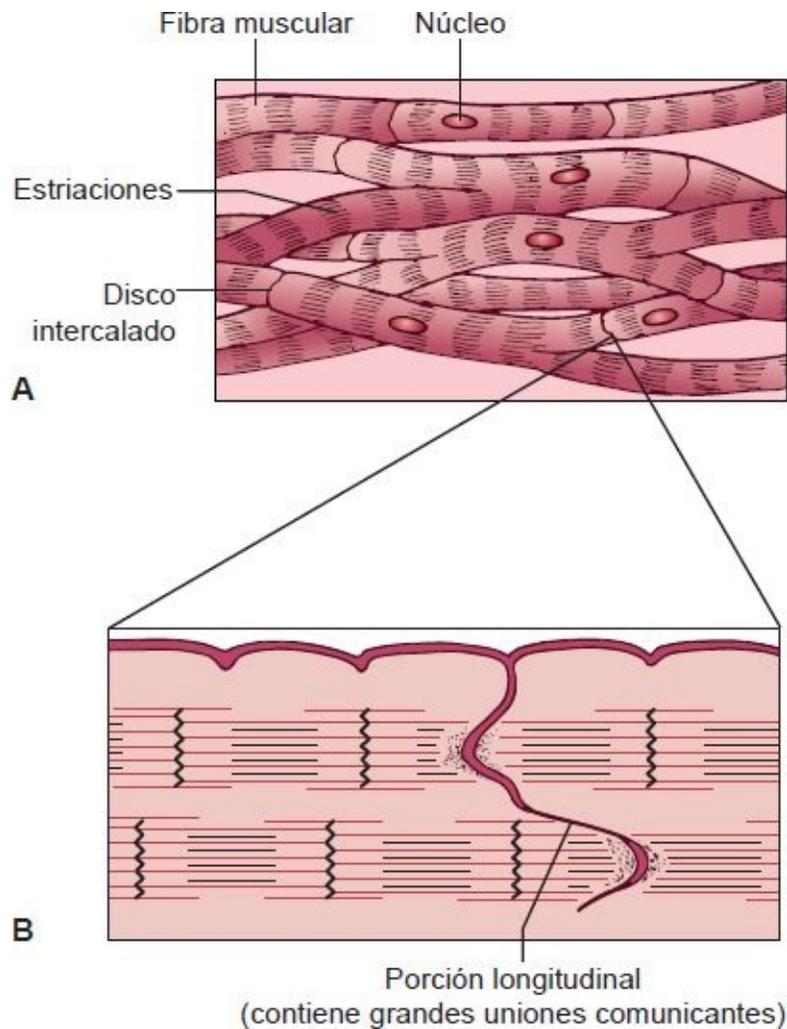


FIGURA 29-5 • (A) Fibras de músculo cardíaco que muestran su estructura ramificada. (B) Área indicada en la que las uniones intercelulares se encuentran en los discos intercalados.

Válvulas cardíacas y esqueleto fibroso

Una característica estructural importante del corazón es su esqueleto fibroso, que consiste en 4 anillos valvulares interconectados y el tejido conectivo que los rodea. Separa las aurículas de los ventrículos y forma un soporte rígido para la unión de las válvulas y la inserción del músculo cardíaco (figura 29-6). Las partes superiores de los anillos valvulares se unen con el tejido muscular de las aurículas, troncos pulmonares y aorta. Las partes inferiores se unen con las paredes ventriculares. Para que el funcionamiento del corazón sea efectivo, la sangre debe fluir sólo en una dirección, con desplazamiento anterógrado por las cámaras derechas a los pulmones y luego por las cámaras izquierda a la circulación sistémica (figura 29-7). Este flujo unidireccional se obtiene con el par de válvulas auriculoventriculares (es decir, tricúspide y mitral) y 2 válvulas

semilunares (es decir, pulmonar y aórtica).

Cuando se cierran, las válvulas AV impiden el reflujo de sangre de los ventrículos a las aurículas durante la sístole. Los bordes delgados de las válvulas AV forman cúspides, 2 del lado izquierdo del corazón (es decir, *válvula bicúspide* o *mitral*) y 3 del lado derecho (es decir, *válvula tricúspide*). La válvula bicúspide también se llama *válvula mitral*. Las válvulas AV están sostenidas por los *músculos papilares*, que se proyectan de la pared ventricular, y por las *cuerdas tendinosas*, que se unen con la válvula (figura 29-8). La contracción de los músculos papilares al inicio de la sístole asegura el cierre al ejercer tensión sobre las valvas de las válvulas AV, antes de la fuerza completa de la contracción ventricular las presione. Las cuerdas tendinosas son estructuras parecidas a cordones que sostienen las válvulas AV e impiden que se eviertan hacia las aurículas durante la sístole.

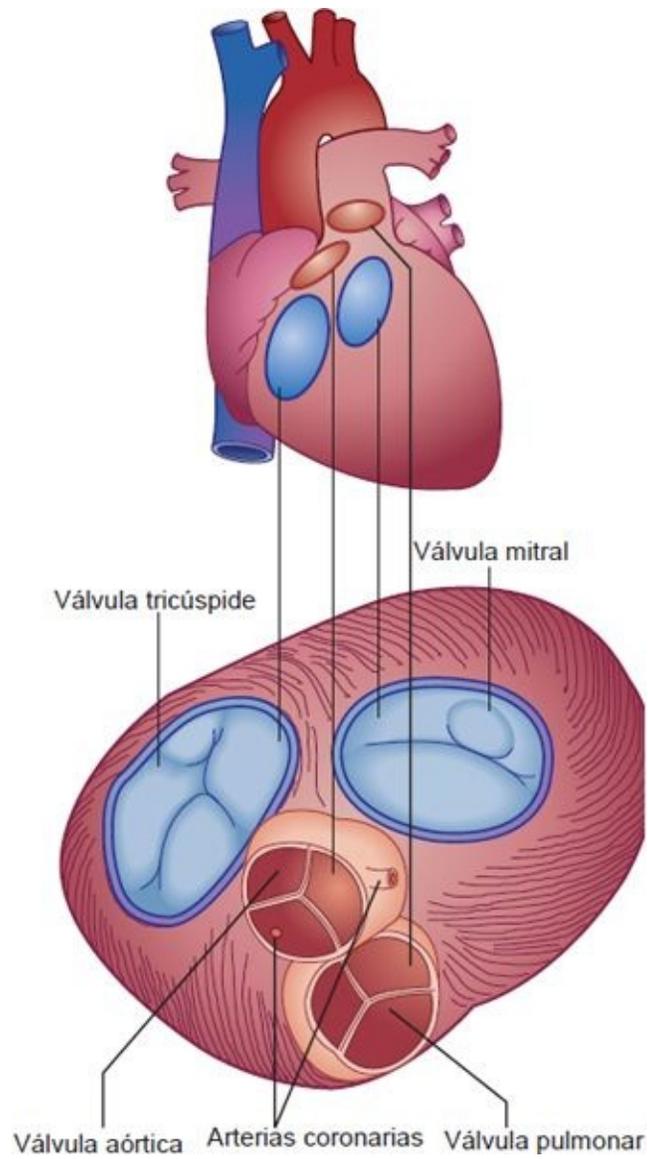


FIGURA 29-6 • Esqueleto fibroso del corazón, que forma 4 anillos valvulares interconectados y brindan soporte para la unión de las válvulas y la inserción del miocardio.

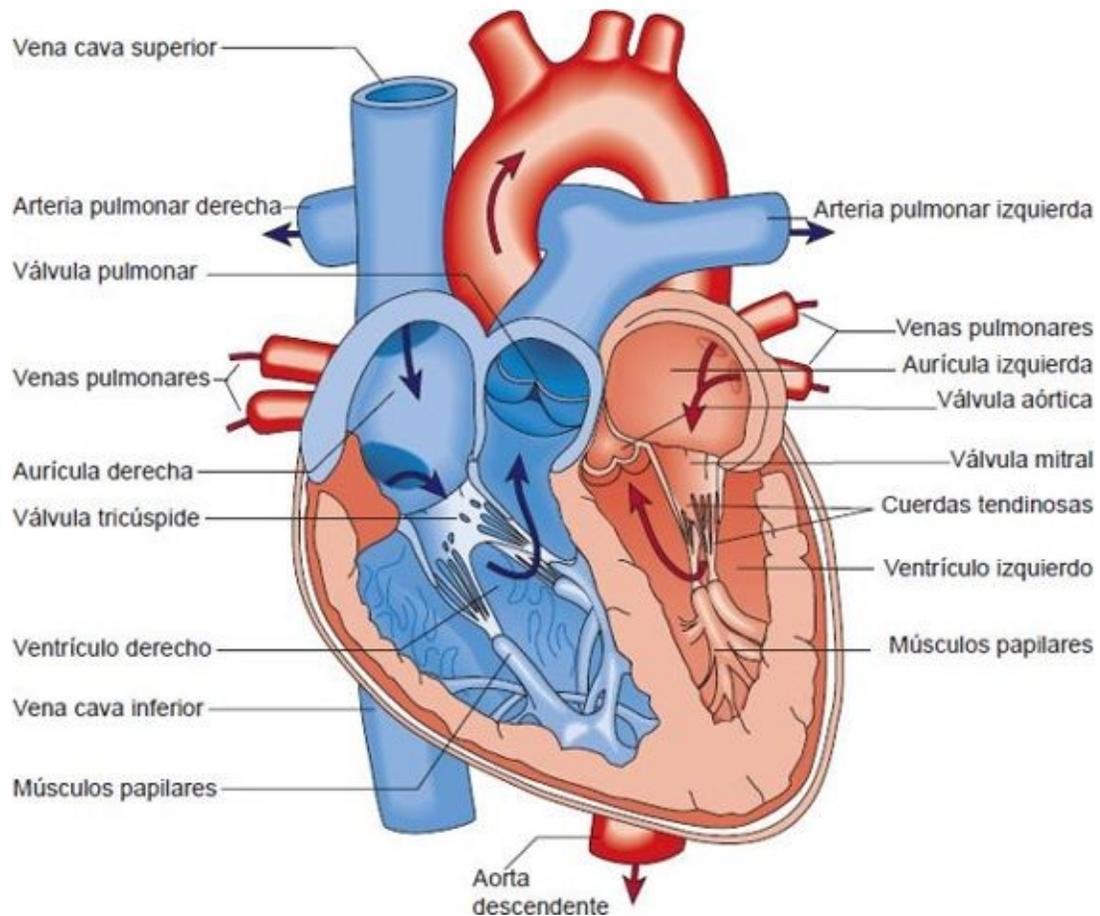


FIGURA 29-7 • Estructuras valvulares del corazón. Las *flechas* muestran el trayecto del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas. Las válvulas AV están en posición abierta, las semilunares están cerradas. No hay válvulas que controlen el flujo de sangre en los conductos de entrada (es decir, venas cava y venas pulmonares) al corazón (modificada de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J., y cols. (2010). *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 685). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

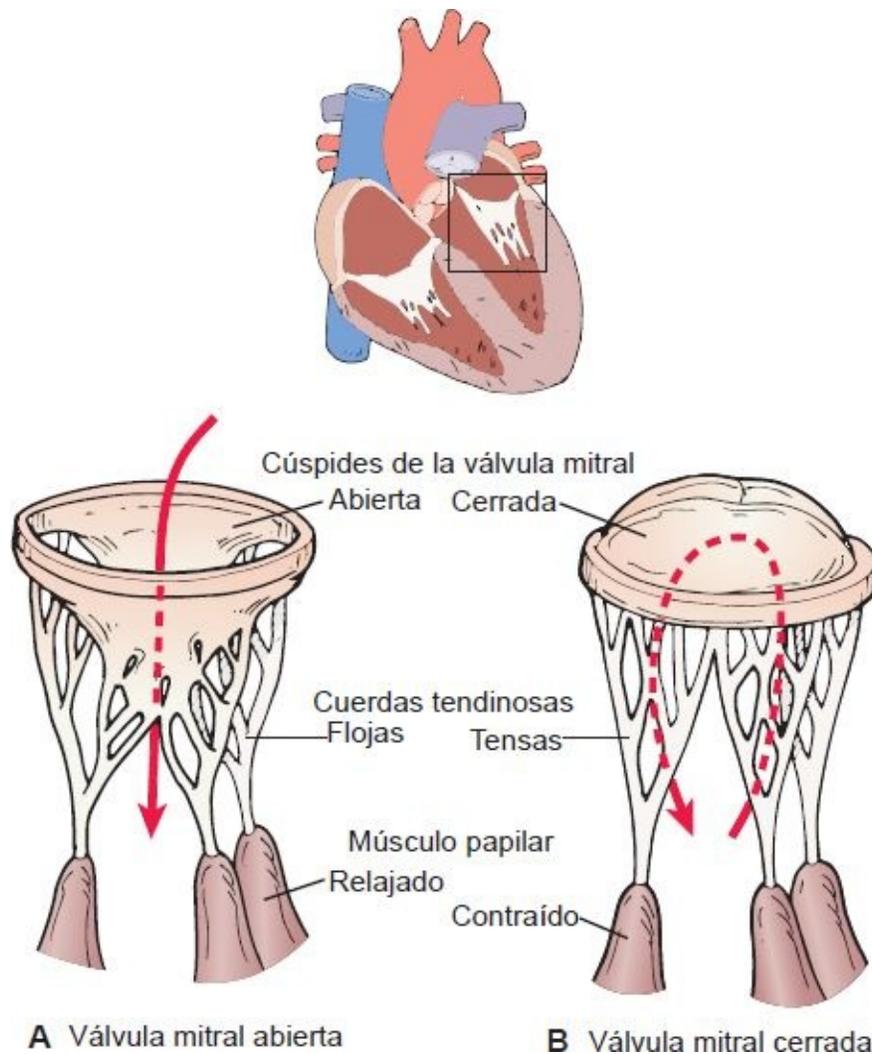


FIGURA 29-8 • La válvula mitral (AV) que muestra los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. **(A)** La válvula mitral abierta con músculos papilares relajados y cuerdas tendinosas flojas. **(B)** La válvula mitral cerrada con los músculos papilares contraídos y las cuerdas tendinosas tensas que impiden que las cúspides valvulares se eviertan hacia la aurícula.

Las *válvulas aórtica* y *pulmonar* previenen el reflujo de la aorta y la arteria pulmonar a los ventrículos durante la diástole. La válvula pulmonar, que se localiza entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, controla el flujo sanguíneo hacia la circulación pulmonar, y la válvula aórtica, situada entre el ventrículo izquierdo y la aorta, controla el flujo de sangre hacia la circulación sistémica. Como sus valvas tienen forma de media luna, a menudo se conocen como *válvulas semilunares*. Estas válvulas tienen 3 cúspides unidas a los anillos valvulares (figura 29-9B). Estas estructuras semejantes a copas reciben el flujo *retrógrado* de la sangre que ocurre al final de la sístole, lo que favorece el cierre. Para que se forme un sello perfecto en los 3 bordes de las válvulas semilunares,

cada cúspide valvular debe tener una forma triangular, lo que se facilita con un engrosamiento nodular en el vértice de cada valva (figura 29-9A). Detrás de las válvulas semilunares están los *senos de Valsalva*. En estos espacios se forman corrientes de remolino que tienden a mantener las cúspides valvulares alejadas de las paredes del vaso. Las aberturas de las arterias coronarias se localizan detrás de las cúspides derecha e izquierda de la válvula aórtica. De no ser por la presencia de los senos de Valsalva y las corrientes de remolino, las aberturas de las arterias coronarias se bloquearían por las cúspides valvulares.

No existen válvulas en los sitios de las aurículas (es decir, venas cavas y venas pulmonares) por donde entra la sangre al corazón. Esto significa que el exceso de sangre se empuja de regreso a las venas cuando las arterias se distienden. Por ejemplo, las venas yugulares casi siempre se vuelven prominentes en la insuficiencia cardíaca derecha grave, pero en condiciones normales se encuentran planas o colapsadas. De igual manera, el sistema venoso pulmonar se congestiona cuando se impide el flujo de salida de la aurícula izquierda.

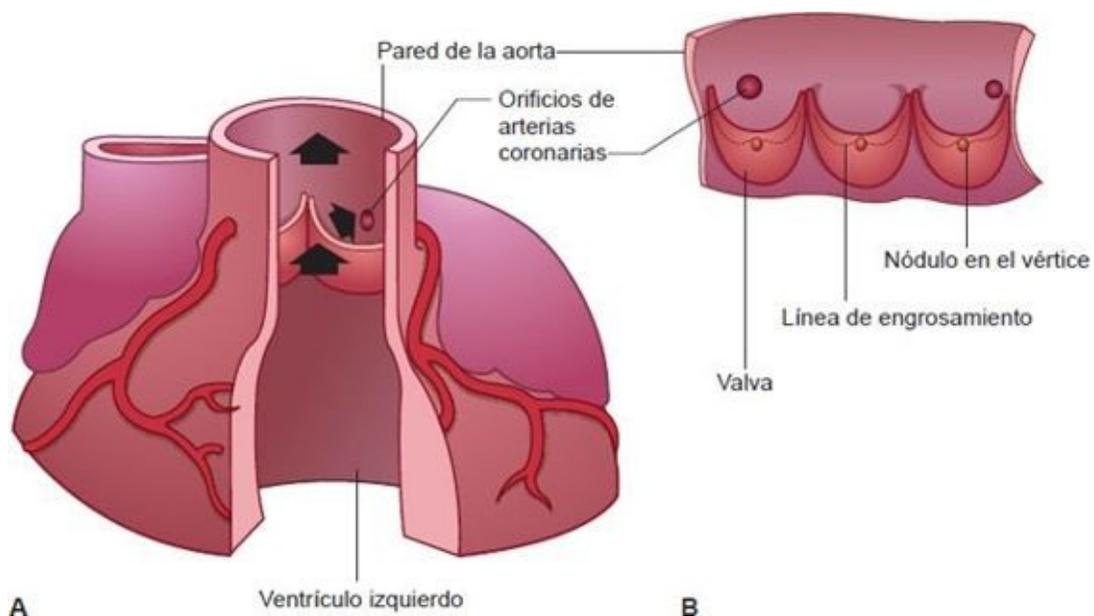


FIGURA 29-9 • Diagrama de la válvula aórtica. (A) Se indica la posición de la aorta en la base de la aorta ascendente. (B) Apariencia de las 3 valvas de la válvula aórtica cuando la aorta se corta y se extiende aplanada (de Cormack D.H. (1987). *Ham's histology* (9a ed.). Philadelphia: J.B. Lippincott).

PUNTOS CLAVE

CORAZÓN

- El corazón es una bomba de 4 cámaras consistente en 2 aurículas (la aurícula derecha, que recibe la sangre que regresa al corazón desde la circulación sistémica, y la aurícula izquierda, que recibe sangre oxigenada de los pulmones) y 2 ventrículos (un ventrículo derecho que bombea sangre a los pulmones y un ventrículo izquierdo que bombea sangre a la circulación sistémica). Las válvulas cardíacas controlan la dirección del flujo sanguíneo de las aurículas a los ventrículos (las válvulas AV), del lado derecho del corazón a los pulmones (válvula pulmonar) y del lado izquierdo del corazón a la circulación sistémica (válvula aórtica).

Ciclo cardíaco

El término *ciclo cardíaco* se emplea para describir la acción rítmica de bombeo del corazón. El ciclo cardíaco se divide en 2 partes:

- *Sístole*, el período en el que los ventrículos se contraen.
- *Diástole*, el período en el que los ventrículos se relajan y se llenan con sangre.

Durante el ciclo cardíaco, existen cambios simultáneos en la presión auricular izquierda, presión ventricular izquierda, volumen ventricular, ECG y los ruidos cardíacos (figura 29-19):

La actividad eléctrica, registrada en la ECG, precede a los sucesos mecánicos del ciclo cardíaco. La pequeña onda P redondeada de la ECG representa la despolarización del nodo senoauricular (es decir, el marcapaso del corazón), el tejido de conducción auricular y la masa muscular auricular. El complejo QRS registra la despolarización del sistema de conducción ventricular y la masa muscular ventricular. La onda T de la ECG se produce durante la última mitad de la sístole y representa la repolarización de los ventrículos.

Sístole y diástole ventriculares

La sístole ventricular se divide en 2 períodos: el período de contracción isovolumétrica y el de eyección. El *período de contracción isovolumétrica*, que comienza con el cierre de las válvulas AV y con la presencia del primer ruido cardíaco, anuncia el inicio de la sístole. Justo después del cierre de las válvulas AV, hay un intervalo adicional de 0,02 s a 0,03 s en el que las válvulas semilunares de salida (pulmonar y aórtica) permanecen cerradas. Durante este período (figura 29-10), las presiones ventriculares se elevan en forma súbita

porque tanto las válvulas AV como las semilunares están cerradas y la sangre no sale de los ventrículos. Los ventrículos continúan la contracción hasta que la presión ventricular izquierda es un poco más alta que la presión aórtica y la presión ventricular derecha es mayor que la presión en la arteria pulmonar. En ese momento, las válvulas semilunares se abren, con lo que inicia el *período de eyección*. Casi el 60% del volumen por latido se eyecta durante el primer cuarto de la sístole, el 40% restante se eyecta durante los siguientes 2 cuartos de la sístole. Poca sangre sale del corazón durante el último cuarto de la sístole, aunque los ventrículos permanecen contraídos. Al final de la sístole, los ventrículos se relajan, lo que produce una caída precipitada de la presión intraventricular. Cuando esto ocurre, la sangre de las grandes arterias regresa hacia los ventrículos, lo que hace que las válvulas aórtica y pulmonar se cierren, un fenómeno marcado por el segundo ruido cardíaco.

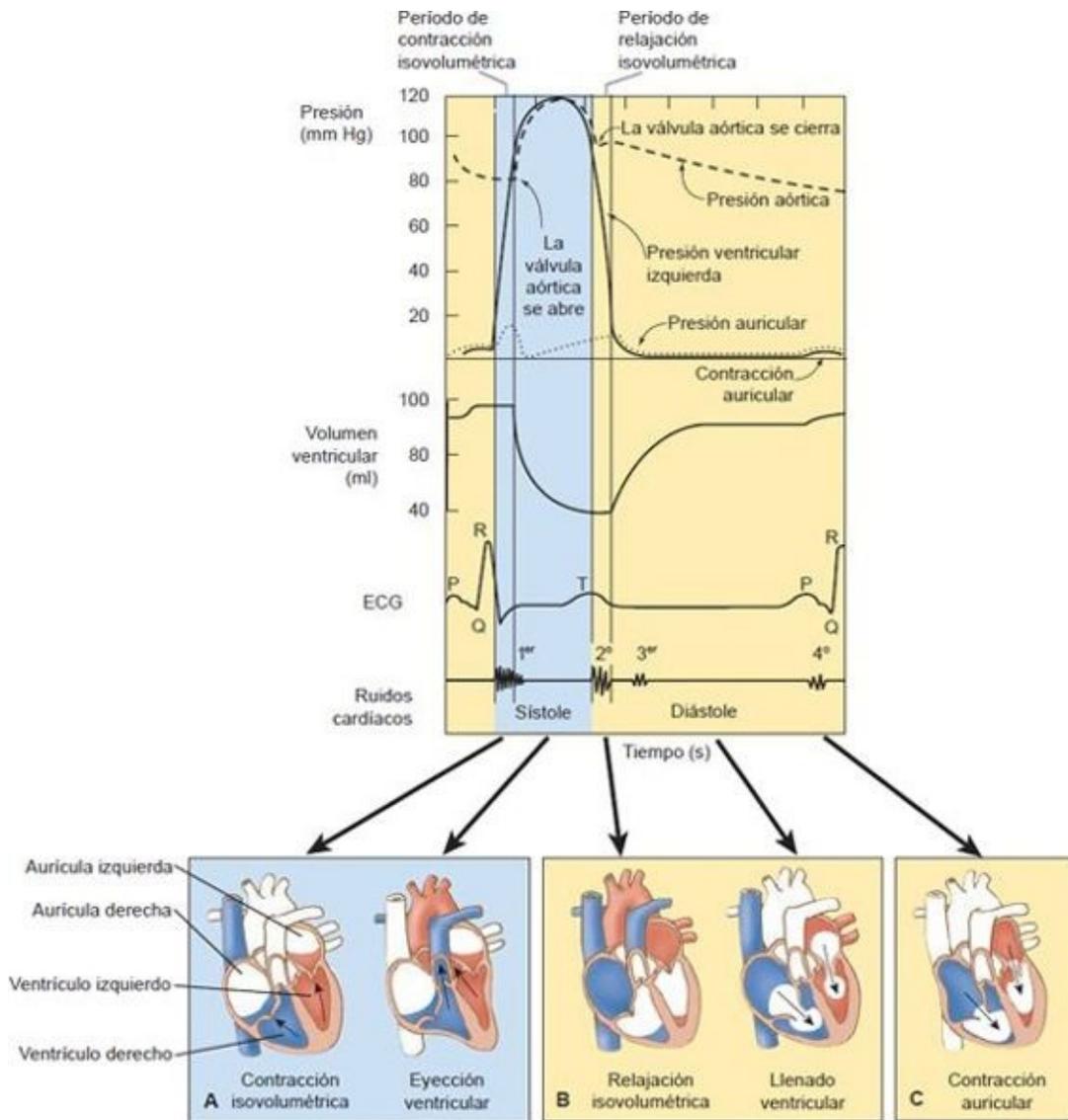


FIGURA 29-10 • (Arriba) Fenómenos en el lado izquierdo del corazón que muestran los cambios en la presión aórtica, presión ventricular izquierda, presión auricular, volumen ventricular izquierdo, la electrocardiografía (ECG) y los ruidos del corazón durante el ciclo cardíaco. **(Abajo)** Posición de las válvulas AV durante **(A)** la contracción isovolumétrica y la fase de eyección de la sístole ventricular; **(B)** la relajación isovolumétrica y la fase de llenado ventricular durante la diástole temprana; y **(C)** la contracción auricular.

La presión aórtica refleja cambios en la eyección de sangre por el ventrículo izquierdo. Se produce un aumento en la presión y estiramiento de las fibras elásticas de la aorta cuando la sangre se eyecta a esta arteria al principio de la sístole. La presión aórtica continúa en ascenso y luego empieza a disminuir durante el último cuarto de la sístole, conforme la sangre fluye de la aorta hacia los vasos periféricos. La *incisura* o muesca en el trazo de la presión aórtica representa el cierre de la válvula aórtica. Esto se debe a un corto período de

reflujo sanguíneo justo antes del cierre valvular. La aorta es muy elástica y, por tanto, se estira durante la sístole para recibir la sangre que se eyecta del lado izquierdo del corazón durante la sístole. En la diástole, la recuperación de las fibras elásticas en la aorta sirve para mantener la presión aórtica.

La diástole está marcada por la relajación y llenado de los ventrículos. Después del cierre de las válvulas semilunares, los ventrículos continúan relajados durante 0,03 s a 0,06 s más (denominado *período de relajación isovolumétrica*). Durante este intervalo, las válvulas semilunares y AV permanecen cerradas, y el volumen ventricular permanece igual, mientras la presión ventricular desciende hasta ser menor que la presión auricular (figura 29-10). Cuando esto ocurre, las válvulas AV se abren y la sangre que se había acumulado en las aurículas durante la sístole fluye hacia los ventrículos. La mayor parte del llenado ventricular ocurre en el primer tercio de la diástole, llamado *período de llenado rápido*. Durante el tercio medio de la diástole, la entrada a los ventrículos es mínima. El último tercio de la diástole está marcado por la contracción auricular, lo que da un impulso adicional al llenado ventricular y representa cerca del 20% del llenado de los ventrículos³. Cuando es audible, el tercer ruido cardíaco se escucha durante el período de llenado rápido de la diástole, mientras la sangre fluye hacia un ventrículo distendido o no distensible. El cuarto ruido cardíaco se produce en el último tercio de la diástole, cuando las aurículas se contraen.

Durante la diástole, los ventrículos aumentan su volumen hasta cerca de 120 ml (*el volumen al final de la diástole*). Al final de la sístole, cerca de 40 ml a 50 ml de sangre (*el volumen al final de la sístole*) permanecen en los ventrículos (figura 29-10). La diferencia entre los volúmenes al final de la diástole y al final de la sístole (cerca de 70 ml) se llama *volumen por latido*. La *fracción de eyección*, que es el volumen por latido dividido entre el volumen al final de la diástole, representa la fracción o porcentaje del volumen al final de la diástole que se eyecta del corazón durante la sístole. La fracción de eyección ventricular izquierda (el valor normal del 55% al 75% cuando se determina por ecocardiografía o angiocardiografía) se emplea a menudo para evaluar el pronóstico de las personas con diversas enfermedades cardíacas.



Refiérase de nuevo al Sr. Brown, cuya fracción de eyección medida fue del 40%. Esto es menor de lo normal (lo normal es del 55% al 75%) e indica un mal pronóstico. En realidad, su fracción de eyección baja es resultado de las complicaciones de la hipertensión prolongada, y ya tiene diagnóstico de insuficiencia cardíaca clase II de la New York Heart

Llenado y contracción auriculares

Existen 3 ondas de presión auricular principales durante el ciclo cardíaco: las ondas a, c y v. La *onda a* se produce durante la última parte de la diástole y se produce por la contracción auricular. La *onda c* ocurre cuando los ventrículos empiezan a contraerse y su presión elevada hace que las válvulas AV se abulten hacia las aurículas. La *onda v* ocurre hacia el final de la sístole, cuando las válvulas AV todavía están cerradas, se produce por la acumulación lenta de sangre en las aurículas. Las ondas de presión auricular derecha se transmiten a las venas yugulares internas como pulsaciones. Estas pulsaciones pueden valorarse en forma visual y emplearse para evaluar la función cardíaca. Por ejemplo, las ondas a se exageran cuando aumenta el volumen de la aurícula derecha por alteración del vaciamiento del ventrículo derecho.

Como no hay válvulas en las uniones de las venas centrales (es decir, venas cavas y venas pulmonares) con las aurículas, el llenado auricular ocurre durante la sístole y la diástole. Con la respiración normal y tranquila, la presión auricular derecha casi siempre varía entre -2 y $+2$ mm Hg. Es esta presión auricular baja la que mantiene el desplazamiento de sangre desde las venas sistémicas a la aurícula derecha y de las venas pulmonares a la aurícula izquierda.

La presión auricular derecha está regulada por el balance entre la capacidad del corazón para desplazar la sangre de las cámaras derechas y por el lado izquierdo del corazón hacia la circulación sistémica, y por la tendencia de la sangre a fluir de la circulación periférica a la aurícula derecha. Cuando el corazón bombea con fuerza, la presión auricular derecha disminuye y el llenado auricular se incrementa. La presión auricular derecha también se modifica por los cambios en la presión intratorácica. Disminuye durante la inspiración, cuando la presión intratorácica se vuelve más negativa, y aumenta durante la tos o espiración forzada, cuando la presión intratorácica se hace más positiva. El retorno venoso es un reflejo de la cantidad de sangre en la circulación sistémica que está disponible para el retorno al corazón derecho y de la fuerza que impulsa la sangre de nuevo al lado derecho del corazón. El retorno venoso aumenta cuando el volumen sanguíneo aumenta o cuando la presión auricular cae; se reduce en el *shock* hipovolémico o cuando la presión auricular se eleva.

Aunque la función principal de las aurículas es almacenar sangre a su entrada al corazón, estas cámaras también actúan como bombas que ayudan al llenado ventricular. La contracción auricular ocurre durante el último tercio de la diástole. La contracción auricular se vuelve más importante durante períodos con

aumento de actividad, cuando el tiempo de llenado auricular se reduce por el aumento de la frecuencia cardíaca o cuando alguna enfermedad del corazón afecta el llenado ventricular. En estas 2 situaciones, el gasto cardíaco disminuiría en forma drástica si no fuera por la acción de las aurículas. Se calcula que la contracción auricular puede contribuir hasta con un 20% a la reserva cardíaca en períodos con aumento en la necesidad, pero tiene poco o ningún efecto en el *shock* cardíaco durante el reposo.

Regulación del funcionamiento cardíaco

La eficiencia y trabajo del corazón como bomba a menudo se mide en términos de *gasto cardíaco* o la cantidad de sangre que el corazón bombea por minuto. El gasto cardíaco (GC) es el producto del *volumen por latido* (VL) y la *frecuencia cardíaca* (FC), y puede expresarse por la ecuación $GC = VL \times FC$. El gasto cardíaco varía según el tamaño del cuerpo y las necesidades metabólicas de los tejidos. Aumenta con la actividad física y disminuye durante el reposo y el sueño. El GC promedio en reposo en los adultos normales varía entre 4 lpm y 6 lpm. En el atleta de élite que realiza un ejercicio extremo, quizá sea necesario que el corazón bombee de 4 a 6 veces esa cantidad.

La *reserva cardíaca* se refiere al porcentaje máximo de aumento en el gasto cardíaco que puede sobre el nivel normal de reposo. El adulto joven sano tiene una reserva cardíaca aproximada del 300% al 400%. El funcionamiento del corazón está influenciado por las demandas de trabajo y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir sus necesidades metabólicas.

La capacidad del corazón para aumentar su gasto de acuerdo con las necesidades del cuerpo depende sobre todo de 4 factores:

- *Precarga* o llenado ventricular.
- *Poscarga* o resistencia a la eyección cardíaca de sangre.
- *Contractilidad cardíaca*.
- *Frecuencia cardíaca*.

La frecuencia y la contractilidad cardíacas son factores cardíacos estrictos, lo que significa que se originan en el corazón, aunque están controladas por varios mecanismos neurales y humorales. Por otra parte, la precarga y la poscarga dependen mutuamente de la actividad del corazón y la vasculatura. No sólo determinan el gasto cardíaco: ellas mismas están determinadas por el gasto cardíaco y por ciertas características vasculares.

Precarga

La precarga es el trabajo volumétrico del corazón. Casi siempre se considera la presión al final de la diástole cuando el ventrículo lo está lleno². Se llama *precarga* porque es el trabajo o carga impuestos al corazón antes del comienzo de la contracción. Es la cantidad de sangre que el corazón debe bombear con cada latido. Depende sobre todo del retorno venoso al corazón y el estiramiento concurrente de las fibras miocárdicas.

El aumento en la fuerza de contracción que acompaña a un aumento en el volumen ventricular al final de la diástole se denomina *mecanismo de Frank-Starling* o ley de Starling del corazón (figura 29-11)¹. La disposición anatómica de los filamentos de actina y miosina en las fibras miocárdicas es tal, que la tensión o fuerza de contracción depende del grado de estiramiento de las fibras musculares justo antes que los ventrículos empiecen a contraerse. La fuerza de contracción y el gasto cardíaco máximos se alcanzan cuando el retorno venoso produce un aumento en el llenado ventricular al final de la diástole (es decir, la precarga), de manera que las fibras musculares se estiren 2,5 veces su longitud de reposo normal. Cuando las fibras musculares se estiran en esta medida, se produce la superposición óptima de los filamentos de actina y miosina para la contracción máxima.

El mecanismo de Frank-Starling permite que el corazón ajuste su capacidad de bombeo para aceptar el retorno venoso de varias magnitudes. Cuando una mayor cantidad de sangre fluye a los ventrículos, el músculo cardíaco se estira más. El gasto cardíaco es menor cuando el llenado insuficiente produce una superposición excesiva de los filamentos de actina y miosina, o cuando el llenado excesivo hace que los filamentos se separen demasiado.

Poscarga

La poscarga es la presión en la que el músculo ejerce su fuerza contráctil para desplazar la sangre hacia la aorta. Se llama *poscarga* porque es el trabajo que se impone al corazón después del inicio de la contracción. La presión arterial sistémica es la principal fuente de poscarga para el corazón izquierdo y la presión arterial pulmonar lo es para el corazón derecho. El trabajo de poscarga del ventrículo izquierdo también aumenta con el estrechamiento (es decir, estenosis) de la válvula aórtica. Por ejemplo, en las etapas tardías de la estenosis aórtica, es posible que el ventrículo izquierdo necesite generar presiones sistólicas de hasta 300 mm Hg para impulsar la sangre a través de la válvula alterada^{2, 4}.

Contractilidad cardíaca

La contractilidad cardíaca se refiere a la capacidad del corazón para cambiar su fuerza de contracción sin modificar su longitud de reposo (es decir, diastólica). El estado contráctil del miocardio depende de las propiedades bioquímicas y biofísicas que regulan las interacciones de la actina y la miosina en las células miocárdicas. Depende mucho de la cantidad de iones calcio que estén disponibles para participar en el proceso contráctil.

Una influencia *inotrópica* es la que modifica el estado contráctil del miocardio de manera independiente al mecanismo de Frank-Starling (figura 29-11, curva superior). Por ejemplo, la estimulación simpática tiene un efecto inotrópico positivo porque aumenta el calcio disponible para la interacción entre los filamentos de actina y miosina. La hipoxia ejerce un efecto inotrópico negativo porque interfiere con la generación de trifosfato de adenosina (ATP), necesario para la contracción muscular.

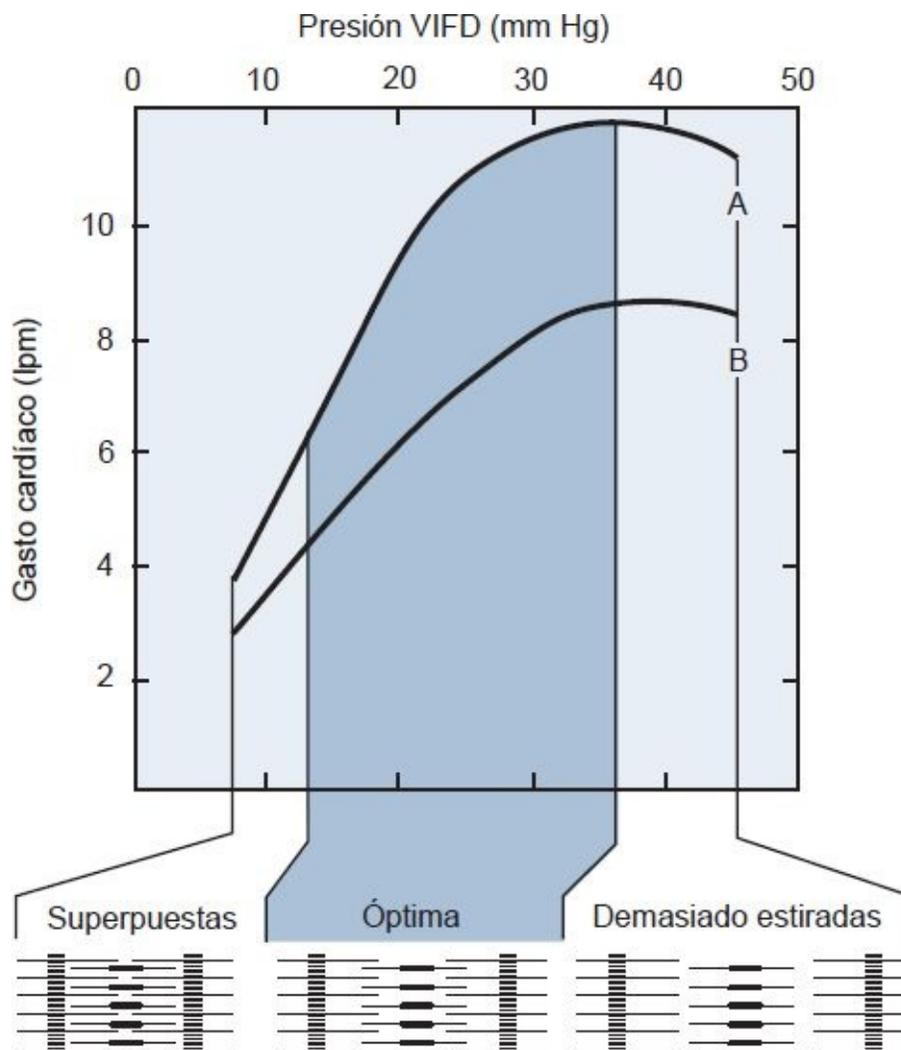


FIGURA 29-11 • La curva de función ventricular de Frank-Starling en un corazón normal. (**Arriba**) El aumento en la presión ventricular izquierda al final de la diástole (VIFD) produce un incremento en el gasto cardíaco (*curva B*) mediante el mecanismo de Frank-Starling. La fuerza de contracción máxima y el aumento del volumen por latido se alcanzan cuando el llenado diastólico hace que las fibras musculares se estiren casi 2,5 veces su longitud en reposo. En la *curva A*, el aumento en la contractilidad cardíaca eleva el gasto cardíaco sin cambios en el volumen ni en la presión VIFD. (**Abajo**) Estiramiento de los filamentos de actina y miosina con distintas presiones de llenado VIFD.

Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca determina la periodicidad con la que la sangre se eyecta del corazón. Por lo tanto, conforme aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco tiende a aumentar. Con el aumento de la frecuencia cardíaca se reduce el tiempo disponible para la diástole y los ventrículos tienen menos tiempo para llenarse. A una frecuencia cardíaca de 75 lpm, un ciclo cardíaco dura 0,8 s, de los cuales cerca de 0,3 s se dedican a la sístole y quedan alrededor de 0,5 s para la diástole. Conforme la frecuencia cardíaca aumenta, el tiempo de la sístole permanece casi igual y el de la diástole se reduce. Esto disminuye el volumen por latido y, con frecuencias cardíacas elevadas, el gasto cardíaco es menor. Uno de los peligros de la taquicardia ventricular es la reducción del gasto cardíaco porque el corazón no tiene tiempo para llenarse de manera adecuada.

EN

RESUMEN

El corazón es una bomba muscular de 4 cámaras que se encuentra en el saco pericárdico, dentro del espacio mediastínico de la cavidad torácica. La pared del corazón está compuesta por el epicardio externo, que recubre la cavidad pericárdica; un esqueleto fibroso; el miocardio o capa muscular; y el endocardio suave, que recubre las cámaras del corazón. Las 4

válvulas cardíacas controlan la dirección del flujo sanguíneo.

El ciclo cardíaco describe la acción de bombeo del corazón. Se divide en 2 partes: sístole, durante la cual los ventrículos se contraen y la sangre es eyectada del corazón, y la diástole, en la que los ventrículos se relajan y el corazón se llena de sangre. El volumen por latido (cercano a 70 ml) representa la diferencia entre el volumen al final de la diástole (cercano a 120 ml) y el volumen al final de la sístole (cercano de 40 ml a 50 ml). La actividad eléctrica del corazón, reflejada en la ECG, precede a los fenómenos mecánicos del ciclo cardíaco. Los ruidos cardíacos señalan el cierre de las válvulas durante el ciclo cardíaco. La contracción auricular ocurre durante el último tercio de la diástole. Aunque la función principal de las aurículas es almacenar sangre a su entrada al corazón, la contracción auricular aumenta el gasto cardíaco durante períodos de actividad intensa cuando

el tiempo de llenado se acorta o en enfermedades en las que se altera el llenado ventricular.

La capacidad del corazón para aumentar su gasto según las necesidades del cuerpo depende de la precarga, o llenado de los ventrículos (el volumen diastólico final); la poscarga, o resistencia a la eyección de sangre del corazón; la contractilidad cardíaca, que determina la fuerza de contracción; y la frecuencia cardíaca, que determina la periodicidad con la que la sangre se eyecta del corazón. La fuerza máxima de la contracción cardíaca se alcanza cuando un aumento en la precarga estira las fibras musculares del corazón hasta casi 2,5 veces su longitud en reposo (mecanismo de Frank-Starling).



Refiérase de nuevo al Sr. Brown, que tiene aumento en la poscarga debido a la presión arterial elevada. Su ventrículo izquierdo ha trabajado con más intensidad de la normal para vencer la resistencia elevada y eyectar sangre a la aorta. Este aumento en la poscarga estimuló el crecimiento muscular, lo que causó hipertrofia ventricular izquierda. La pared ventricular engrosada no se estira con facilidad durante el llenado diastólico, por lo que la sangre se acumula en la aurícula izquierda, lo que produce crecimiento

auricular izquierdo, lo que aumenta el riesgo de arritmias del Sr. Brown.



CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar la estructura y función de las arterias y venas.
- Utilizar la ecuación presión arterial = gasto cardíaco \times resistencia vascular periférica para explicar la regulación de la presión arterial arterial.
- Definir la autorregulación y caracterizar los mecanismos causantes de la regulación del flujo sanguíneo en el corto y largo plazo.

El sistema vascular suministra oxígeno y nutrientes a los tejidos, y retira los productos de desecho de los mismos. Consiste en arterias y arteriolas, capilares, vénulas y venas. Aunque los vasos sanguíneos del sistema vascular a menudo se comparan con un sistema rígido de tuberías y conductos, esta analogía sólo sirve como punto de partida. Los vasos sanguíneos son estructuras dinámicas que se constriñen y relajan para ajustar la presión y flujo sanguíneos a fin de cumplir las necesidades variables de muchos tipos distintos de tejidos y sistemas orgánicos. Las estructuras como el corazón, cerebro, hígado y riñones requieren un flujo abundante y continuo para realizar sus funciones vitales. En otros tejidos como la piel y el músculo esquelético, la necesidad de flujo sanguíneo cambia con la intensidad de la función. Por ejemplo, se requiere mayor flujo sanguíneo en la piel durante la fiebre y en el músculo esquelético durante el ejercicio.

Vasos sanguíneos

Todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares, tienen paredes formadas por 3 capas, o estratos, llamados *túnicas* (figura 29-12). La capa más externa de un vaso, llamada *túnica externa* o *túnica adventicia*, está compuesta sobre todo por fibras de colágeno entretejidas en forma laxa que protegen al vaso sanguíneo y lo fijan a las estructuras circundantes. La capa intermedia, o *túnica media*, está formada sobre todo por músculo liso que se contrae para regular el diámetro del vaso. Las arterias grandes tienen una lámina elástica externa que separa la túnica

media de la externa. La capa más interior, la *túnica íntima*, consiste en una sola capa de células endoteliales aplanadas con una cantidad mínima de tejido conectivo subendotelial subyacente. La capa endotelial brinda una superficie lisa y resbaladiza al vaso. Siempre que este recubrimiento liso permanezca intacto, impide la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea.

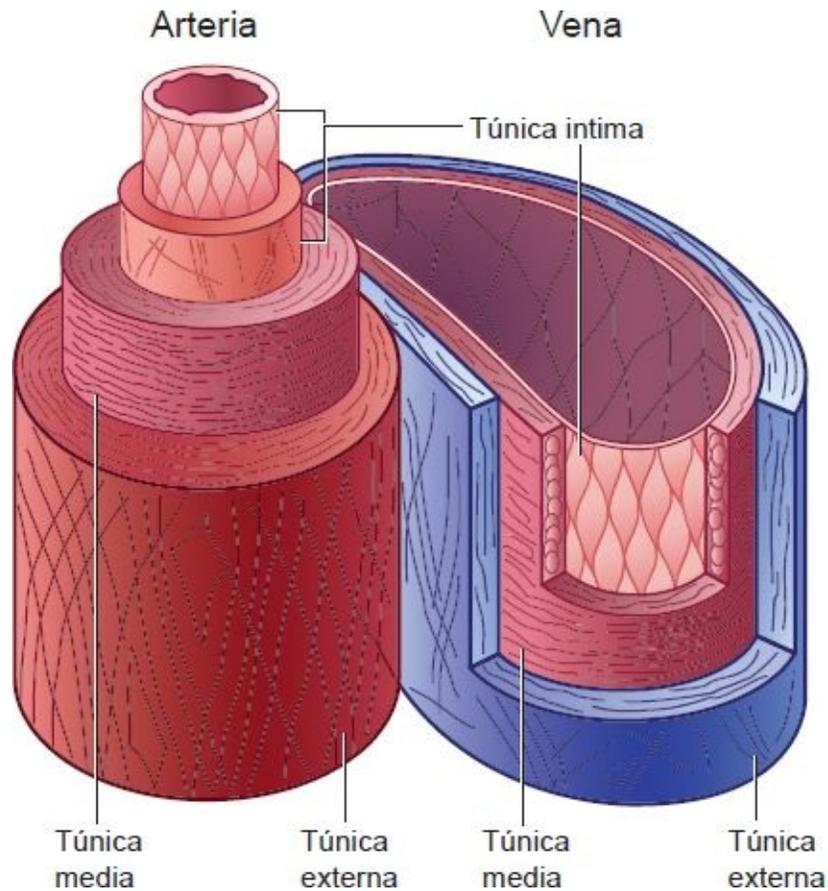


FIGURA 29-12 • Arteria y vena medianas, se muestra el grosor relativo de las 3 capas.

Las capas de los distintos tipos de vasos sanguíneos varían según la función vascular. Las paredes de las arteriolas, que controlan la presión arterial, tienen gran cantidad de músculo liso. Las venas son vasos distensibles y colapsables con paredes delgadas. Los capilares son vasos con paredes de una sola célula de espesor, diseñados para el intercambio de gases, nutrientes y materiales de desecho.

Músculo liso vascular

Las células de músculo liso vascular, que forman la capa celular predominante de la túnica media, producen constricción o dilatación de los vasos sanguíneos. El músculo liso se contrae despacio y genera fuerzas elevadas por períodos

prolongados con bajos requerimientos energéticos; utiliza sólo 1/10 a 1/300 de la energía que utiliza el músculo esquelético. Estas características son importantes en estructuras como los vasos sanguíneos, que deben mantener su tono todo el tiempo.

En comparación con el músculo esquelético y el cardíaco, el músculo liso tiene retículo sarcoplásmico menos desarrollado para almacenar calcio intracelular, y tiene muy pocos conductos rápidos de sodio. La despolarización del músculo liso depende sobre todo del calcio extracelular, que entra por los conductos del calcio en la membrana muscular. El control del tono del músculo liso vascular mediante el sistema nervioso simpático se produce mediante la abertura y cierre de los conductos del calcio activados por receptores. En general, los receptores α -adrenérgicos son excitatorios, ya que hacen que los conductos se abran y produzcan vasoconstricción; los receptores β -adrenérgicos son inhibitorios, hacen que los conductos se cierren y el resultado es la vasodilatación. Los fármacos bloqueadores de conductos del calcio causan vasodilatación porque impiden la entrada de calcio por los conductos específicos.

La contracción y relajación del músculo liso también ocurren como respuesta a factores tisulares locales, como la falta de oxígeno, aumento en las concentraciones del ion hidrógeno y exceso de dióxido de carbono. El óxido nítrico (antes conocido como *factor de relajación endotelial*) tiene efecto local para inducir relajación del músculo liso y regular el flujo sanguíneo. Estos factores se describen con más detalle en la sección «Control local y humoral del flujo sanguíneo».

PUNTOS CLAVE

SISTEMA VASCULAR Y CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO

- El sistema vascular, que consiste en un sistema arterial (un sistema de alta presión que lleva sangre a los tejidos), el sistema venoso (un sistema de baja presión que reúne la sangre de los capilares) y los capilares, transporta oxígeno y nutrimentos, también retira desechos de los tejidos.
- El control local del flujo sanguíneo se mantiene mediante mecanismos que equiparan el flujo sanguíneo con las necesidades metabólicas del tejido. En el corto plazo, los tejidos regulan su propio flujo sanguíneo mediante la síntesis de vasodilatadores y vasoconstrictores derivados

del tejido, músculo liso o células endoteliales; en el largo plazo, el flujo sanguíneo se regula mediante el desarrollo de circulación colateral.

Sistema arterial

El sistema arterial consiste en las arterias grandes, arterias medianas y arteriolas. Las arterias son vasos de paredes gruesas con abundantes fibras elásticas. La elasticidad de estos vasos les permite estirarse durante la sístole cardíaca, cuando el corazón se contrae y la sangre se eyecta hacia la circulación, y recuperarse durante la diástole, cuando el corazón se relaja. Las arteriolas, formadas sobre todo por músculo liso, sirven como vasos de resistencia para el sistema circulatorio. Actúan como válvulas de control por las que se libera la sangre conforme se desplaza hacia los capilares. Los cambios en la actividad de las fibras simpáticas que inervan estos vasos hacen que se constriñan o relajen según se requiera para mantener la presión arterial.

Pulsaciones de la presión arterial

El suministro de sangre a los tejidos del cuerpo depende de las pulsaciones u olas de presión que se generan por la eyección intermitente de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta distensible y las arterias grandes del sistema arterial. El pulso de la presión arterial representa la energía que se transmite de una molécula a otra a lo largo del vaso (figura 29-13). En la aorta, este pulso de presión se transmite a una velocidad de 4 m/s a 6 m/s, velocidad casi 20 veces mayor que la del flujo de sangre. Por lo tanto, el pulso de presión no tiene relación directa con el flujo sanguíneo y podría existir aunque no hubiera flujo alguno. Cuando se valora el pulso, lo que se siente son los pulsos de presión y éstos los que producen los sonidos de Korotkoff que se escuchan durante la medición de la presión arterial. La punta o desviación máxima de la pulsación de la presión coincide con la presión arterial sistólica, el punto mínimo de la deflexión coincide con la presión diastólica. La presión del pulso es la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. Si todos los demás factores permanecen constantes, la magnitud de la presión del pulso refleja el volumen de sangre eyección del ventrículo izquierdo en un solo latido.

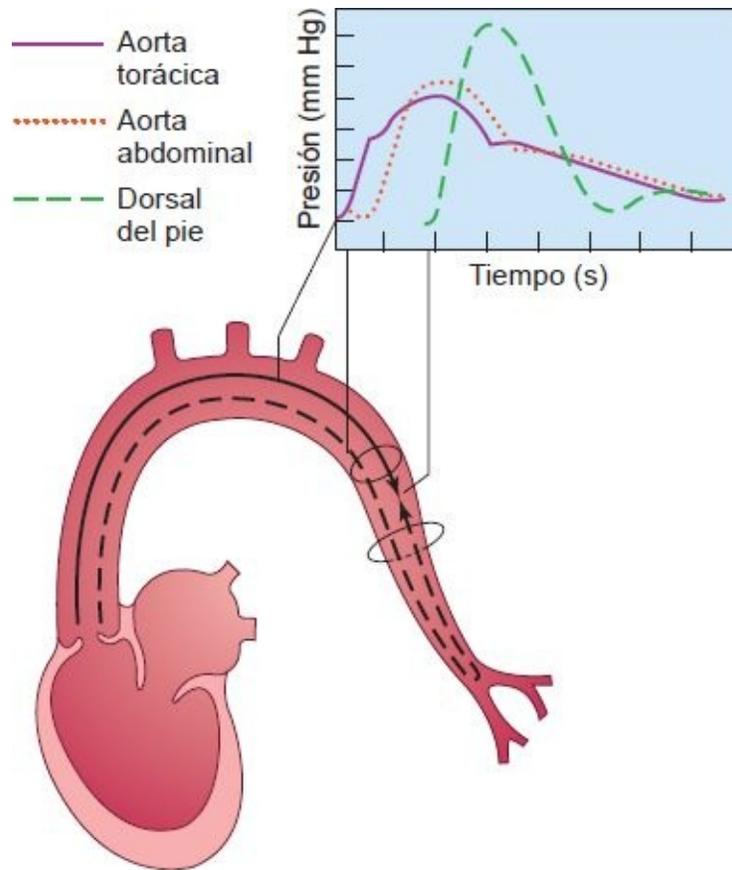


FIGURA 29-13 • Amplificación de la onda de presión arterial conforme avanza por las arterias periféricas. Esta amplificación se produce cuando una onda de presión que se desplaza en sentido anterógrado se fusiona con una onda de presión reflejada que va en sentido retrógrado. (**Inserto**) La amplitud del pulso de la presión aumenta en la aorta torácica, aorta abdominal y dorsal del pie.

Ambos valores de presión y la conformación de la onda de presión cambian conforme avanzan por las arterias periféricas, de manera que las pulsaciones en las arterias grandes son aún mayores que las de la aorta (figura 29-13). Por consiguiente, las presiones sistólica y del pulso son más altas en las arterias grandes que en la aorta. El aumento en la presión del pulso en las arterias «distales» se debe a que, justo después de la eyección del ventrículo izquierdo, la onda de presión viaja a mayor velocidad que la sangre misma y aumenta la presión «corriente abajo». Además, en los puntos donde se ramifican las arterias los puntos de presión se reflejan hacia atrás, lo que también tiende a aumentar la presión en esos sitios. En la enfermedad arterial periférica existe un retraso en la transmisión de la onda reflejada, por lo que la amplitud del pulso disminuye, en lugar de aumentar.

Después de su amplificación inicial, el pulso de la presión se vuelve más pequeño cada vez conforme avanza a arterias más pequeñas y arteriolas, hasta que desaparece casi por completo en los capilares. Este decremento del pulso de

la presión se debe a la resistencia y distensibilidad características de estos vasos. La resistencia elevada de estos vasos pequeños impide la transmisión de las ondas de presión, mientras que su distensibilidad es lo bastante grande para que cualquier cambio ligero en el flujo no cause un cambio en la presión. Aunque los pulsos de la presión casi no se transmiten a los capilares, hay situaciones en las que esto ocurre. Por ejemplo, la lesión en un dedo u otra región del cuerpo a menudo produce una sensación pulsátil. En este caso, la dilatación extrema de los pequeños vasos de la zona lesionada disminuye la amortiguación del pulso de presión. También existen pulsaciones capilares en situaciones que producen exageración de los pulsos de presión aórticos, como en la insuficiencia aórtica o la persistencia del conducto arterioso.

Sistema venoso

El sistema venoso es un sistema de baja presión que regresa la sangre al corazón. Las vénulas reúnen la sangre de los capilares y las venas transportan la sangre de nuevo al corazón derecho. La sangre de las venas sistémicas fluye hacia la aurícula derecha, por lo tanto, la presión auricular derecha se conoce como *presión venosa central*. La presión auricular derecha está regulada por la capacidad del ventrículo derecho para bombear sangre hacia la circulación pulmonar y por la tendencia de la sangre a fluir desde las venas periféricas a la aurícula derecha. La presión auricular derecha normal es cercana a 0 mm Hg, que es igual a la presión atmosférica. Puede aumentar a 20 mm Hg o 30 mm Hg en trastornos como la insuficiencia cardíaca derecha o la infusión de sangre, a un ritmo que aumente el volumen sanguíneo total y haga que una cantidad excesiva de sangre intente fluir al corazón desde las venas sistémicas.

Las venas y vénulas son vasos de paredes delgadas, distensibles y colapsables. Las venas son capaces de dilatarse y almacenar grandes cantidades de sangre, que luego pueden volcarse a la circulación cuando sea necesario. Aunque las venas tienen paredes delgadas, tienen músculo. Esto les permite contraerse o dilatarse para aceptar diversas cantidades de sangre. Las venas están inervadas por el sistema nervioso simpático. Cuando se pierde sangre de la circulación, las venas se constriñen como forma para mantener el volumen intravascular.

Las válvulas en las venas de las extremidades previenen el flujo retrógrado (figura 29-14). Así, con la ayuda de los músculos esqueléticos que rodean y comprimen en forma intermitente a las venas de la pierna a manera de ordeña, la sangre se desplaza hacia el corazón. Esta acción de bombeo se conoce como

bomba venosa o muscular. Facilita el flujo sanguíneo de retorno a una baja presión hasta el corazón en contra de la gravedad. Las venas abdominales y torácicas no tienen válvulas, por lo que la presión en la cavidad abdominal y torácica influye mucho en el flujo sanguíneo de estas venas.

Como el sistema venoso es de baja presión. El flujo sanguíneo debe oponerse a los efectos de la gravedad. En una persona de pie, el peso de la sangre en la columna vascular produce un aumento de 1 mm Hg en la presión por cada 13,6 mm de distancia por debajo del nivel del corazón. De no ser por las válvulas en las venas y la acción de los músculos esqueléticos, la presión venosa en los pies sería cercana a +90 mm Hg en el adulto que está de pie. La gravedad no tiene efecto en la presión venosa de una persona acostada porque la sangre de las venas está al nivel del corazón.

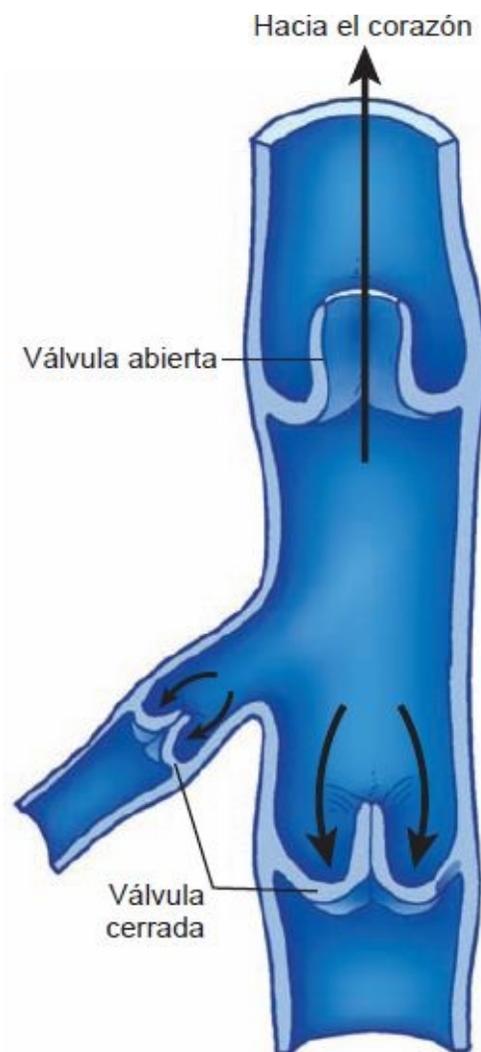


FIGURA 29-14. • Porción de una vena femoral abierta para mostrar las válvulas. La dirección del flujo es

ascendente. El flujo retrógrado cierra la válvula.

Control local y humoral del flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo tisular está regulado minuto a minuto con base en las necesidades tisulares y en el largo plazo mediante el desarrollo de circulación colateral. Los mecanismos neurales regulan el gasto cardíaco y la presión arterial necesarios para sostener estos mecanismos locales.

Autorregulación de corto plazo

El control local del flujo sanguíneo depende en gran medida de las necesidades nutricionales del tejido. Por ejemplo, el flujo sanguíneo a órganos como el corazón, cerebro y riñones permanece relativamente constante, aunque la presión arterial varíe en un intervalo de 60 mm Hg a 180 mm Hg. La capacidad de los tejidos para regular su propio flujo sanguíneo dentro de un intervalo amplio de presiones se llama *autorregulación*. La autorregulación del flujo sanguíneo está mediada por cambios en el tono vascular debido a cambios en el flujo por el vaso o por factores tisulares locales, como la falta de oxígeno o la acumulación de metabolitos tisulares (es decir, potasio, ácido láctico o adenosina, que es un producto de la degradación del ATP). Por ejemplo, un cambio en la presión arterial sistémica (p. ej., como la hipotensión en el *shock* circulatorio) da lugar a la autorregulación en los órganos para asegurar el flujo sanguíneo y suministro de oxígeno suficientes.

Hiperemia reactiva. El aumento en el flujo sanguíneo local después de un breve período de isquemia se llama *hiperemia reactiva*. La capacidad de los tejidos para aumentar el flujo sanguíneo en situaciones con aumento de actividad, como el ejercicio, se llama *hiperemia funcional*. Cuando el suministro sanguíneo en una zona se ocluye y luego se restaura, el flujo sanguíneo en los tejidos aumenta en segundos para restaurar el balance metabólico de los tejidos. El enrojecimiento transitorio que se observa en un brazo después de recargarse sobre una superficie dura es un ejemplo de hiperemia reactiva. Los mecanismos de control local dependen del flujo continuo por las arterias principales, por lo tanto, la hiperemia no puede ocurrir cuando se estrechan las arterias que irrigan los lechos capilares. Por ejemplo, si una arteria coronaria principal se ocluye, la abertura de los vasos irrigados por ésta no puede restaurar el flujo sanguíneo.

Control endotelial de la función vascular. Una de las funciones importantes de las células endoteliales que recubren las arteriolas y las pequeñas arterias es la

síntesis y liberación de factores que controlan la dilatación vascular. El endotelio intacto produce un factor que induce relajación del músculo liso vascular. En un principio, este compuesto se llamó *factor relajante derivado del endotelio* y ahora se conoce como óxido nítrico. El endotelio normal mantiene la liberación continua de óxido nítrico, que se forma a partir de L-arginina mediante la acción de una enzima llamada *sintasa de óxido nítrico* (figura 29-15). La síntesis de óxido nítrico puede estimularse con diversos *agonistas* endoteliales, como acetilcolina, bradiginina, histamina y trombina. Las *fuerzas en cizalla* sobre el endotelio causadas por el aumento en el flujo sanguíneo o la presión arterial también estimulan la síntesis de óxido nítrico y la relajación vascular. Además, el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria y la secreción del contenido de las plaquetas, muchos de los cuales causan vasoconstricción. El óxido nítrico se libera hacia el lumen vascular (para desactivar a las plaquetas) y lejos del lumen (para relajar el músculo liso), y brinda protección contra la trombosis y la vasoconstricción. La nitroglicerina, que se consume en el tratamiento de la angina, actúa mediante la liberación de óxido nítrico en el músculo liso vascular de los tejidos afectados.

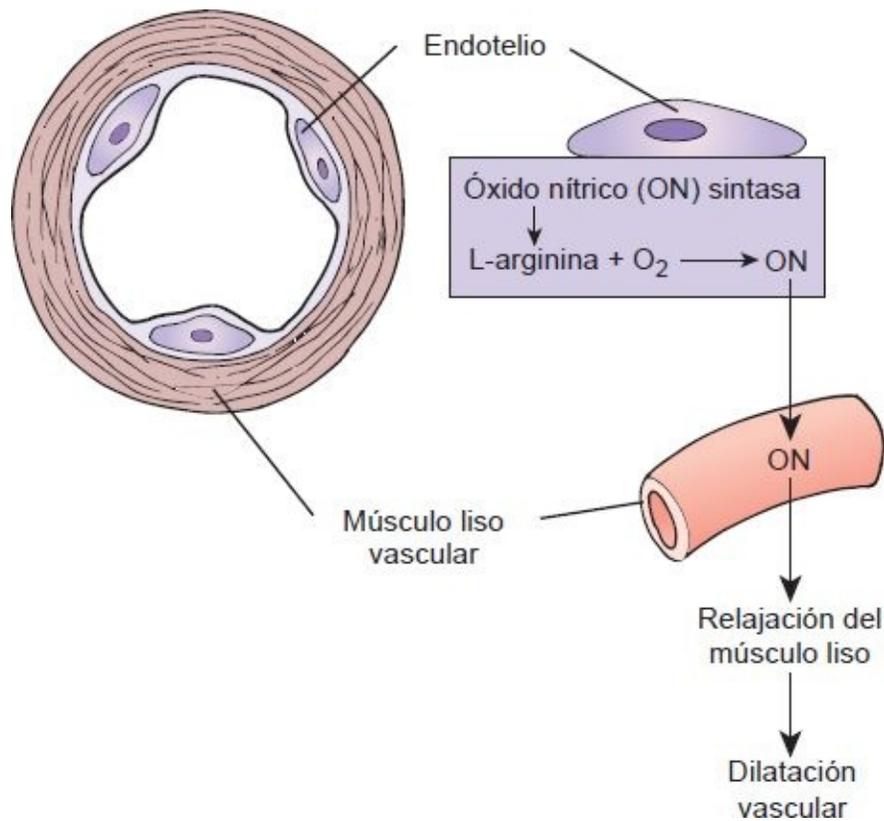


FIGURA 29-15 • Células endoteliales y uniones intercelulares en un corte de capilar.

El endotelio también produce varias sustancias vasoconstrictoras, incluidos *angiotensina II*, prostaglandinas vasoconstrictoras y *endotelina-1*. La *endotelina-1*, un péptido de 21 aminoácidos, se encuentra en todas las células endoteliales y requiere cantidades muy pequeñas para inducir vasoconstricción. Por ejemplo, después del daño a un vaso sanguíneo, se libera *endotelina* local para constreñir el vaso y prevenir la hemorragia abundante¹.

Regulación de largo plazo del flujo sanguíneo

La regulación de largo plazo permite el control más completo del flujo sanguíneo que la regulación de corto plazo. Una manera de regular el flujo sanguíneo es cambiar la cantidad de vascularidad durante un período prolongado. Este proceso se llama *angiogénesis*. Si el metabolismo del tejido aumenta por un período prolongado, la vascularidad aumenta y viceversa. Existe una reconstrucción física real de la vasculatura tisular para cubrir la necesidad metabólica del tejido. Esta regeneración es mucho mejor en el tejido joven que en el tejido más viejo. Además, se han aislado el *factor de crecimiento endotelial vascular*, el *factor de crecimiento de fibroblastos* y la *angiotensina* en los tejidos con suministro sanguíneo insuficiente. Estos factores de crecimiento inducen la formación de nuevos vasos. Los vasos sanguíneos también pueden desaparecer por efecto de otras sustancias, como la *angioestatina* y la *endostatina*, cuyo mecanismo fisiológico exacto se desconoce. El oxígeno también participa en la regulación de largo plazo del flujo sanguíneo^{1, 2}. Por ejemplo, si el oxígeno atmosférico es bajo, la vascularidad aumenta para compensarlo. Esto se observa en animales que viven a grandes alturas, donde la concentración de oxígeno es baja.

Además, la circulación colateral es un mecanismo para la regulación de largo plazo del flujo sanguíneo local. En el corazón y otras estructuras vitales, existen conductos anastomóticos entre algunas de las arterias más pequeñas. Estos conductos permiten la perfusión de una zona a través de más de una arteria. Cuando una arteria se ocluye, el tamaño de estos conductos aumenta, lo que permite que la sangre de la arteria permeable irrigue el área que había cubierto el vaso ocluido. Por ejemplo, a veces las personas con obstrucción grave de una arteria coronaria dependen de la circulación colateral para cubrir las necesidades de oxígeno del tejido miocárdico que estaba irrigado por el vaso afectado. Como sucede con otros mecanismos compensatorios de largo plazo, la activación de la circulación colateral es más eficiente cuando la obstrucción al flujo es gradual y no súbita.

Control humoral de la función vascular

El control humoral del flujo sanguíneo incluye el efecto de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras presentes en la sangre. Algunas de estas sustancias se forman en glándulas especiales y se transportan en la sangre por todo el sistema circulatorio. Otras se sintetizan de manera local en los tejidos y ejercen un control local del flujo sanguíneo. Entre los factores humorales más importantes están la noradrenalina y adrenalina, angiotensina II, histamina, serotonina, bradicinina y las prostaglandinas.

Noradrenalina y adrenalina. La noradrenalina es una hormona vasoconstrictora muy potente. La adrenalina lo es menos y en algunos tejidos (p. ej., músculo esquelético) incluso causa vasodilatación leve. La estimulación del sistema nervioso simpático durante el estrés o el ejercicio produce constricción local de venas y arteriolas porque las terminaciones nerviosas simpáticas liberan noradrenalina. Además, la estimulación simpática hace que la médula suprarrenal secrete noradrenalina y adrenalina a la sangre. Estas hormonas circulan y ejercen estimulación simpática directa en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo.

Angiotensina II. La angiotensina II es otro vasoconstrictor potente; se produce como parte del sistema renina-angiotensinaaldosterona y en condiciones normales actúa en muchas de las arteriolas al mismo tiempo para aumentar la resistencia vascular periférica, lo que incrementa la presión arterial.

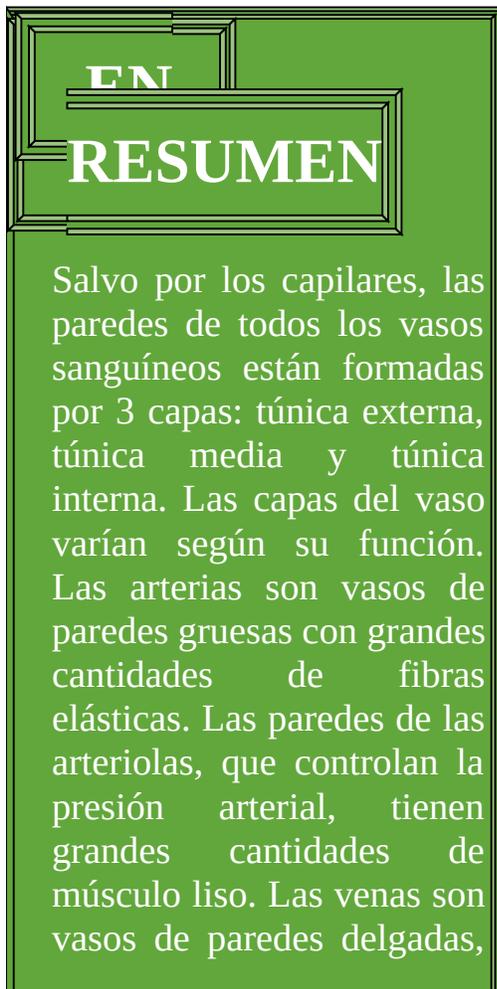
Histamina. La histamina tiene un potente efecto vasodilatador en las arteriolas y tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad capilar, lo que permite el escape de líquido y proteínas plasmáticas hacia los tejidos. La mayor parte de la histamina proviene de los mastocitos de tejidos lesionados y los basófilos circulantes. En ciertos tejidos, como el músculo esquelético, la actividad de los mastocitos está mediada por el sistema nervioso simpático. Cuando se retira el control simpático, los mastocitos liberan histamina.

Serotonina. La serotonina proviene de las plaquetas agregadas durante el proceso de coagulación; produce vasoconstricción y tiene un papel importante en el control de la hemorragia. La serotonina se encuentra en el cerebro y tejidos pulmonares, y existe cierta especulación de que pudiera participar en el espasmo vascular presente en algunas reacciones alérgicas pulmonares y cefaleas migrañosas.

Bradicinina. Las cininas (calidinas y bradicinina) se liberan a partir de la globulina cininógeno, que se encuentra en los líquidos corporales. La bradicinina

produce vasodilatación intensa de las arteriolas, aumenta la permeabilidad capilar y constriñe las vénulas. Se cree que las cininas tienen funciones especiales en la regulación del flujo sanguíneo y la fuga capilar en tejidos inflamados. También se piensa que ayuda a regular el flujo sanguíneo en la piel, en las glándulas salivales y en las glándulas digestivas.

Prostaglandinas. Las prostaglandinas se sintetizan a partir de constituyentes de la membrana celular (es decir, del ácido graso de cadena larga ácido araquidónico). La lesión tisular induce la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular, lo que inicia la síntesis de prostaglandina. Existen varias prostaglandinas (p. ej., E₂, F₂, D₂) que se agrupan según su solubilidad; algunas producen vasoconstricción y otras vasodilatación. Como regla práctica, las del grupo E son vasodilatadoras y las del grupo F son vasoconstrictoras. Las hormonas corticoesteroides inducen una respuesta antiinflamatoria mediante el bloqueo de la liberación de ácido araquidónico, lo que previene la síntesis de prostaglandinas.



**EN
RESUMEN**

Salvo por los capilares, las paredes de todos los vasos sanguíneos están formadas por 3 capas: túnica externa, túnica media y túnica interna. Las capas del vaso varían según su función. Las arterias son vasos de paredes gruesas con grandes cantidades de fibras elásticas. Las paredes de las arteriolas, que controlan la presión arterial, tienen grandes cantidades de músculo liso. Las venas son vasos de paredes delgadas,

distensibles y colapsables. El flujo venoso está diseñado para regresar la sangre al corazón. Es un sistema de baja presión y depende de las válvulas venosas y la acción de las bombas musculares para contrarrestar los efectos de la gravedad.

El suministro de sangre a los tejidos del cuerpo depende de los pulsos de presión que se generan por la eyección intermitente de sangre del ventrículo izquierdo hacia la aorta distensible y las grandes arterias del sistema arterial. La combinación de la distensibilidad de las arterias y su resistencia al flujo reduce las pulsaciones de presión, por lo que el flujo sanguíneo se vuelve constante para cuando llega a los capilares.

Los mecanismos que controlan el flujo sanguíneo local están diseñados para asegurar el suministro adecuado de sangre a los capilares en la microcirculación mientras se produce el intercambio celular de nutrientes y desechos. El control local se regula sobre todo según las necesidades de los tejidos y

está controlado por factores como la falta de oxígeno y la acumulación de metabolitos. La hiperemia reactiva es el aumento local en el flujo sanguíneo que se produce después de una oclusión temporal del mismo. Es un mecanismo compensatorio que disminuye la deuda de oxígeno de los tejidos que experimentan la privación. La regulación del flujo sanguíneo en el largo plazo incluye la angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos y angiotensina, que aumentan la vascularidad del tejido; la angiostatina y la endostatina disuelven los vasos sanguíneos. La circulación colateral mejora el flujo sanguíneo local mediante el desarrollo de vasos colaterales^{1, 2}. El factor relajante endotelial (óxido nítrico) y los factores humorales como la noradrenalina, adrenalina, angiotensina II, histamina, serotonina, bradicinina y las prostaglandinas contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo.



MICROCIRCULACIÓN Y SISTEMA LINFÁTICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *microcirculación*.
- Describir la estructura y función de los capilares.
- Explicar las fuerzas que controlan el intercambio de líquido entre los capilares y el espacio intersticial.

El término *microcirculación* se refiere a las funciones de los vasos sanguíneos más pequeños, los capilares y los vasos linfáticos vecinos, que transportan nutrimentos a los tejidos y retiran los desechos de las células.

Estructura y función de la microcirculación

Las estructuras de la microcirculación incluyen las arteriolas, capilares y vénulas. La sangre entra a la microcirculación por una arteriola, pasa por los capilares y sale por una pequeña vénula. Las metaarteriolas sirven como vías de paso que vinculan las arteriolas y los capilares (figura 29-16). Los esfínteres precapilares son pequeños cilindros de músculo liso situados en el extremo arterial del capilar. El tono del músculo liso de las arteriolas, vénulas y esfínteres precapilares controla el flujo sanguíneo en el lecho capilar. Según la presión venosa, la sangre fluye por los capilares cuando los esfínteres precapilares están abiertos.

Estructura y función de los capilares

Los capilares son vasos microscópicos que conectan los segmentos arterial y venoso de la circulación. En cada persona existen cerca de 10 000 millones de capilares, con una superficie total de 500 m² a 700 m². La pared capilar está compuesta por una sola capa de células endoteliales y su membrana basal (figura 29-17). Las células endoteliales forman un tubo apenas lo bastante grande para permitir el paso de un eritrocito a la vez.

Las uniones llenas con agua, llamadas *poros capilares*, unen las células endoteliales capilares y establecen un trayecto para el paso de sustancias a través de la pared capilar. El tamaño de los poros capilares varía según la función capilar. En el cerebro, las células endoteliales se acoplan mediante uniones herméticas que forman la barrera hematoencefálica. Esto impide que las

sustancias que alteran la excitabilidad neural salgan del capilar. En órganos que procesan el contenido de la sangre, como el hígado, los capilares tienen grandes poros, por lo que las sustancias pasan con facilidad por la pared capilar. Los capilares glomerulares de los riñones tienen pequeñas aberturas llamadas *fenestraciones* que pasan directamente por la mitad de las células endoteliales. Esto permite la filtración de grandes cantidades de pequeñas moléculas e iones por los glomérulos sin tener que pasar por las hendiduras entre las células endoteliales.

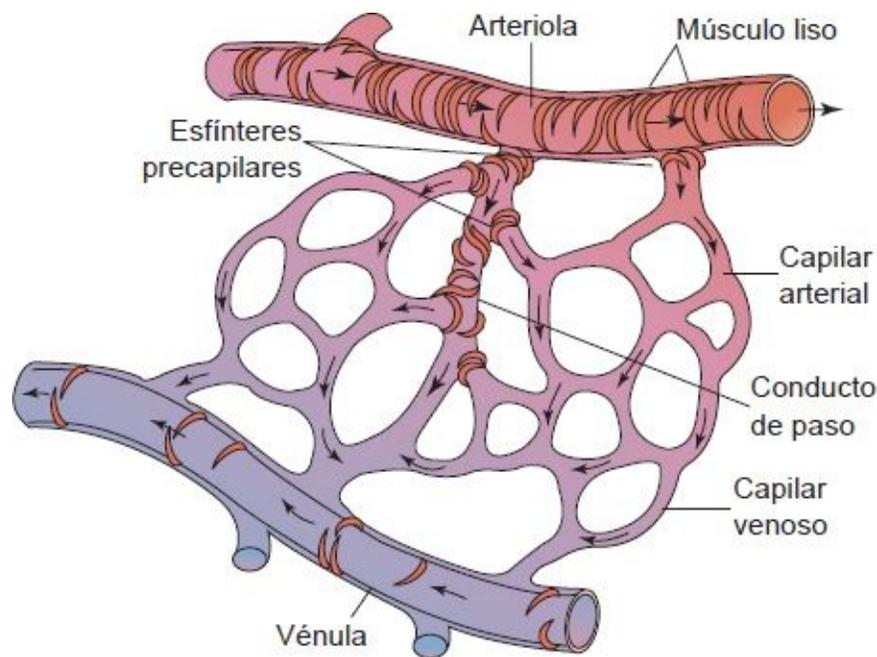


FIGURA 29-16 • Lecho capilar. Los esfínteres precapilares controlan el flujo sanguíneo por la red capilar. Los conductos de paso (cortocircuitos arteriovenosos) permiten que la sangre se desvíe en forma directa de la arteriola a la vénula sin pasar por los conductos nutrientes del capilar.

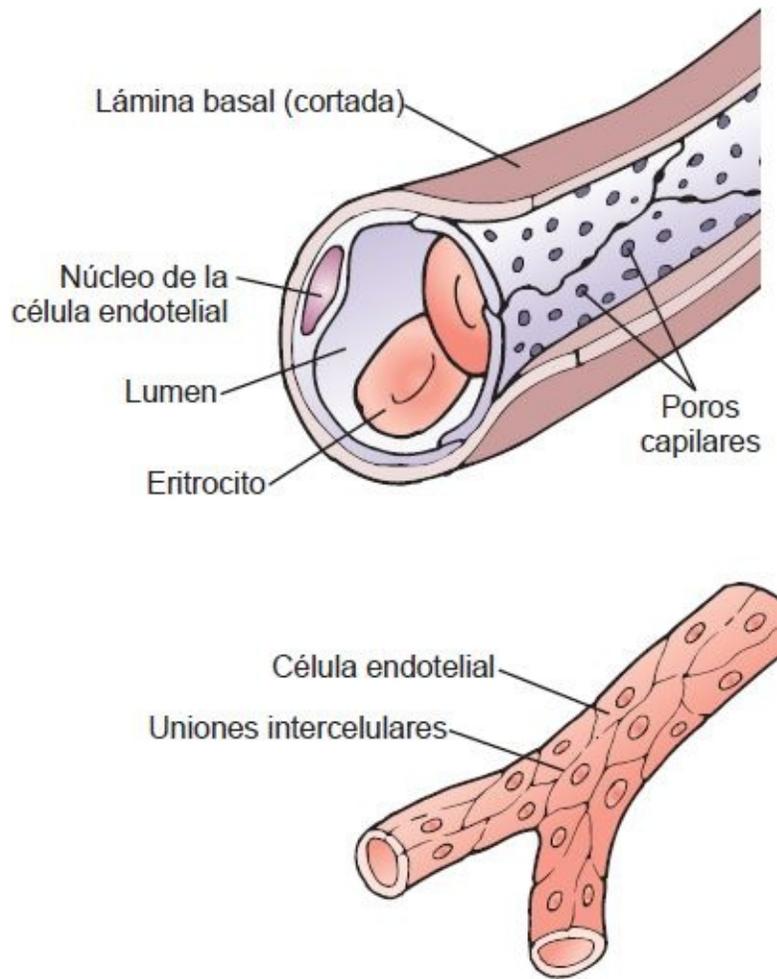


FIGURA 29-17 • Células endoteliales y uniones intercelulares en un corte de capilar.

Por sus paredes delgadas y estrecha proximidad con las células de los tejidos con actividad metabólica, los capilares están bien capacitados para el intercambio de gases y metabolitos entre las células y la corriente sanguínea. Este intercambio de sustancias ocurre a través de los espacios entre las células de los tejidos, el *intersticio*. El intersticio está sostenido por fibras de *colágeno* y *elastina*, y está lleno con moléculas de *proteoglucano* (azúcar-proteína) que se combinan con agua para formar un gel tisular. Éste actúa como una esponja que atrapa el líquido intersticial y permite la distribución del líquido, incluso a las células más distantes del capilar.

Los líquidos, electrolitos, gases y sustancias de peso molecular bajo y alto se desplazan a través del endotelio capilar por difusión, filtración y pinocitosis. El intercambio de gases y líquidos a través de la pared capilar ocurre por difusión simple. Las sustancias liposolubles, como el oxígeno y el dióxido de carbono, cruzan con facilidad las células endoteliales por difusión. El agua fluye

por las membranas de las células endoteliales capilares a través de conductos selectivos para el agua llamados *acuaporinas*. El agua y las sustancias hidrosolubles, como los electrolitos, glucosa y aminoácidos, también difunden entre las células endoteliales por los poros capilares. La pinocitosis permite el movimiento de leucocitos y grandes moléculas de proteína.

Control del flujo sanguíneo en la microcirculación

El flujo sanguíneo a través de los conductos capilares, diseñados para el intercambio de nutrientes y metabolitos, se llama *flujo nutritivo*. En algunas partes de la microcirculación, el flujo sanguíneo no pasa por el lecho capilar, sino por una conexión llamada *cortocircuito arteriovenoso*, que conecta de manera directa una arteriola y una vénula. Este tipo de flujo sanguíneo se conoce como *flujo no nutritivo* porque no permite el intercambio de nutrientes. Los conductos no nutritivos son abundantes en la piel y son importantes para el intercambio de calor y la regulación de la temperatura.

Intercambio entre capilar y líquido intersticial

Las presiones hidrostática y osmótica de los líquidos capilar e intersticial, junto con la permeabilidad de la pared capilar, controlan el sentido y magnitud del desplazamiento de líquido a través de la pared capilar. La dirección del movimiento del líquido puede ser hacia o desde el capilar. Cuando el movimiento neto de líquido es hacia fuera del capilar hacia los espacios intersticiales, se llama *filtración*. Cuando el desplazamiento neto es del intersticio al capilar, se denomina *absorción* (figura 29-18).

La presión hidrostática capilar representa la presión del líquido que tiende a empujar el agua y las sustancias disueltas en ella por los poros capilares hacia el intersticio. La presión osmótica generada por las proteínas plasmáticas de la sangre tiende a atraer el líquido de los espacios intersticiales hacia el capilar. Se le llama *presión coloidosmótica* para diferenciar el efecto osmótico de las proteínas plasmáticas, que son coloides suspendidos, del efecto osmótico de las sustancias como el sodio y la glucosa, que son cristaloides disueltos. La permeabilidad capilar controla el desplazamiento hacia el espacio intersticial del agua y sustancias como las proteínas plasmáticas, que influyen en la presión osmótica. Para este mecanismo de intercambio también es importante el sistema linfático, que elimina el exceso de líquido y las proteínas con actividad osmótica y las partículas grandes de los espacios intersticiales para devolverlos a la circulación.

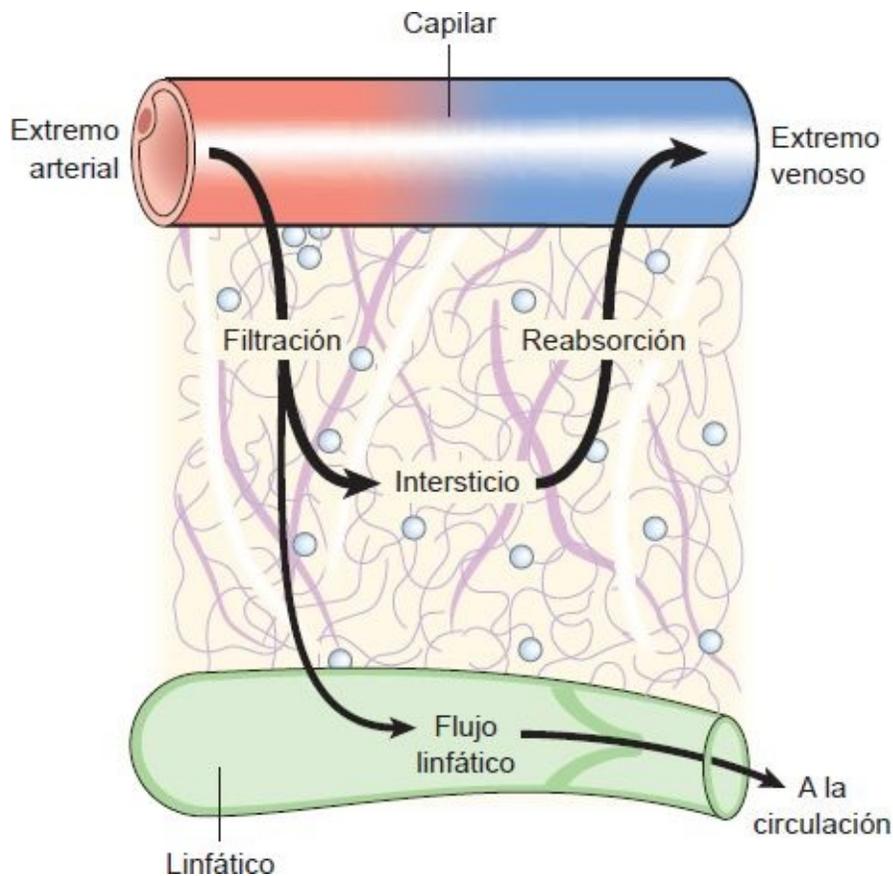


FIGURA 29-18 • Filtración capilar y flujo linfático. El líquido se filtra fuera del capilar y hacia el intersticio en el extremo arterial del capilar. La mayor parte del líquido se reabsorbe en el extremo venoso del capilar, el resto del líquido entra a los linfáticos terminales para regresar a la circulación.

Fuerzas hidrostáticas

La presión hidrostática capilar es la principal fuerza para la filtración capilar. Tanto la presión arterial como la venosa (los capilares están entre las arterias y venas) determinan la presión hidrostática (presión arterial) dentro de los capilares. Un incremento en la presión arterial y la presión de las arterias pequeñas eleva la presión hidrostática, y un descenso en esas presiones tiene el efecto contrario. Un cambio en la presión venosa tiene un mayor efecto en la presión hidrostática capilar que el mismo cambio en la presión arterial. Cerca del 80% del incremento en la presión venosa, como el causado por una trombosis venosa o la insuficiencia cardíaca congestiva, se transmite de regreso al capilar. Los efectos descritos antes de la gravedad sobre la presión venosa también influyen en la presión hidrostática capilar. Cuando una persona se pone de pie, la presión hidrostática es mayor en las piernas y menor en la cabeza.

La presión hidrostática intersticial es la presión ejercida por el líquido intersticial fuera del capilar. Puede ser positiva o negativa. Una presión del

líquido intersticial positiva se opone a la filtración capilar, una presión negativa del líquido intersticial aumenta el desplazamiento de líquido del capilar al intersticio. En el estado normal no edematoso, la presión hidrostática intersticial es cercana a cero o un poco negativa (-1 mm Hg a -4 mm Hg) y tiene muy poco efecto en la filtración capilar o salida de líquido.

Fuerzas osmóticas

El factor clave que limita la pérdida de líquido de los capilares es la presión coloidosmótica (cercana a 28 mm Hg) que generan las proteínas plasmáticas. Éstas son moléculas grandes que se dispersan en la sangre y a veces escapan a los espacios tisulares. Como la membrana capilar es casi impermeable a las proteínas plasmáticas, estas moléculas ejercen una fuerza osmótica que atrae líquido al capilar y contrarresta la fuerza que impulsa la presión de filtración capilar. El plasma contiene una mezcla de proteínas plasmáticas que incluye albúmina, globulinas y fibrinógeno. La albúmina, que es la más pequeña y más abundante de las proteínas plasmáticas, genera cerca del 70% de la presión osmótica total. Es el número de partículas en solución, no su tamaño, lo que controla la presión osmótica. Un gramo de albúmina (peso molecular de 69 000) contiene casi 6 veces más moléculas que 1 g de fibrinógeno (peso molecular de 400 000) (valores normales de proteínas plasmáticas: albúmina, 4,5 g/dl; globulinas, 2,5 g/dl y fibrinógeno, 0,3 g/dl).

Aunque el tamaño de los poros capilares previene la salida de la mayoría de las proteínas plasmáticas del capilar, pequeñas cantidades escapan al espacio intersticial y ejercen una fuerza osmótica que tiende a atraer líquido del capilar al intersticio. Esta cantidad aumenta en situaciones como la inflamación, en la que el aumento en la permeabilidad capilar permite que las proteínas plasmáticas escapen al intersticio. El sistema linfático retira las proteínas del intersticio. A falta de un sistema linfático funcional, la presión coloidosmótica intersticial aumenta, lo que provoca la acumulación de líquido. En condiciones normales, pocos leucocitos, proteínas plasmáticas y otras moléculas grandes entran a los espacios intersticiales. Estas células y moléculas, demasiado grandes para reingresar al capilar, dependen de la pared con estructura laxa de los vasos linfáticos para regresar al compartimiento vascular.

Balance de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas

En condiciones normales, el desplazamiento de líquido entre el lecho capilar y los espacios intersticiales es continuo. Como señaló Earnest H. Starling, existe un estado de equilibrio mientras las mismas cantidades de líquido entren y salgan de los espacios intersticiales. Esto se conoce como «fuerzas de Starling»

y se ilustra en la figura 29-19. En el diagrama, la presión hidrostática en el extremo arterial del capilar es más alta que en el extremo venoso^{5, 6}. La fuerza impulsora de la presión hidrostática capilar en el extremo arterial del capilar, junto con los efectos de atracción de la presión coloidosmótica intersticial, contribuye al desplazamiento neto de líquido hacia fuera. La presión coloidosmótica y la presión osmótica intersticial opositora determinan la reabsorción de líquido en el extremo venoso del capilar. Un ligero desequilibrio en las fuerzas favorece que la filtración de líquido a los espacios intersticiales sea un poco mayor que la absorción de regreso al capilar. Este es el líquido que regresa a la circulación por el sistema linfático.

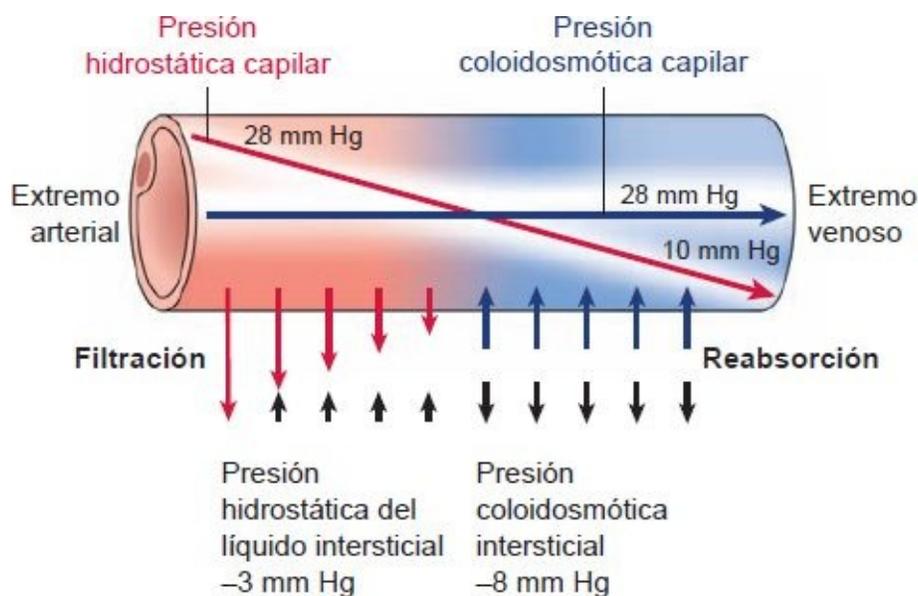


FIGURA 29-19 • Equilibrio del intercambio de líquido entre capilar e intersticio. En condiciones normales, las fuerzas (presión hidrostática capilar, presión coloidosmótica intersticial y la presión hidrostática epositora del intersticio) que controlan la salida de líquido del capilar (filtración) están casi equilibradas con las fuerzas (presión coloidosmótica capilar y presión coloidosmótica intersticial) que atraen de regreso el líquido al capilar (reabsorción).

Sistema linfático

El sistema linfático es una vía accesoria por la que el líquido puede fluir de los espacios intersticiales a la sangre¹. Este sistema, a menudo llamado los *linfáticos*, se encuentra en casi todos los tejidos, excepto el cartílago, hueso, tejido epitelial y tejidos del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, incluso la mayoría de estos tejidos tiene conductos prelinfáticos que al final llegan a zonas drenadas por los linfáticos. La linfa proviene del líquido intersticial que fluye por los conductos linfáticos. Contiene proteínas plasmáticas

y otras partículas con actividad osmótica que dependen de los linfáticos para regresar al sistema circulatorio. El sistema linfático también es la vía principal de absorción de nutrimentos, en especial grasas, del tubo digestivo. También filtra el líquido en los ganglios linfáticos y retira partículas ajenas, como las bacterias. Cuando se obstruye el flujo linfático, se produce un trastorno llamado *linfedema*. El compromiso de las estructuras linfáticas por tumores malignos y la extirpación de los ganglios linfáticos al momento de la cirugía oncológica son causas frecuentes de linfedema.

El sistema linfático está conformado por vasos similares a los del sistema circulatorio. Los vasos a menudo transcurren a lo largo de una arteriola o vénula, o con su arteria y vena acompañantes. Los vasos linfáticos terminales están formados por una sola capa de tejido conectivo con recubrimiento endotelial y se parecen a los capilares sanguíneos. Los vasos linfáticos carecen de uniones herméticas y están fijados de manera laxa a los tejidos circundantes mediante filamentos finos (figura 29-20). Las uniones laxas permiten la entrada de partículas grande y los filamentos mantienen los vasos abiertos en condiciones de edema, cuando de otra manera la presión de los tejidos circundantes haría que se colapsaran. Los capilares linfáticos drenan a vasos más grandes que al final se vacían a los conductos torácicos derecho e izquierdo (figura 29-21). Los conductos torácicos drenan en la circulación en la unión de las venas subclavia y yugular interna a ambos lados. La cantidad total de linfa transportada es de 2 l/día a 3 l/día en una persona sana¹.

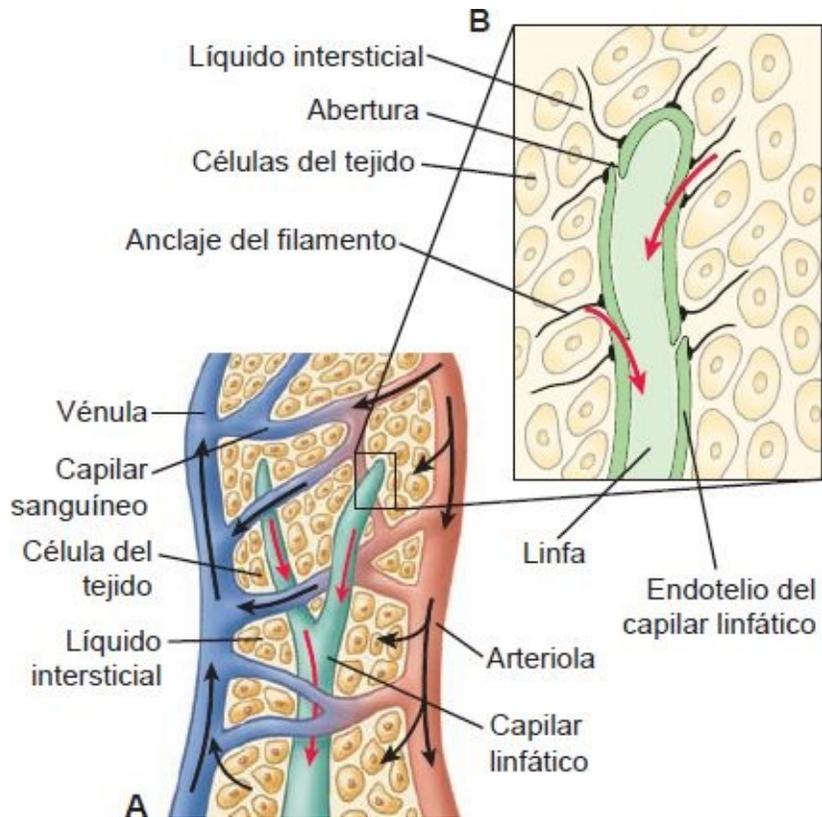


FIGURA 29-20 • (A) Localización del capilar linfático. El líquido del lado arterial del lecho capilar se desplaza hacia los espacios intersticiales y se reabsorbe en el lado venoso del lecho capilar. **(B)** Detalles del capilar linfático con sus filamentos de fijación y bordes superpuestos que sirven como válvulas y pueden abrirse, lo que permite la entrada del líquido intersticial y sus partículas suspendidas.

Aunque las divisiones no son tan claras como en el sistema circulatorio, los vasos linfáticos más grandes tienen evidencia de contar con capas íntima, media y adventicia, como los vasos sanguíneos. La íntima de estos conductos contiene tejido elástico y una capa endotelial, y los conductos linfáticos más grandes tienen músculo liso en la capa media. La contracción del músculo liso ayuda a impulsar la linfa hacia el tórax. La compresión externa de los conductos linfáticos mediante los vasos sanguíneos pulsátiles vecinos y los movimientos activos y pasivos de los segmentos corporales también ayudan a la propulsión de la linfa. La presión del líquido intersticial y la actividad de las bombas linfáticas determinan la velocidad del flujo (cerca de 120 ml/h) por el sistema de todos los conductos linfáticos.



RESUMEN

El intercambio de líquido entre el compartimiento vascular y los espacios intersticiales se produce en los capilares. La presión hidrostática capilar empuja el líquido fuera de los capilares y la presión coloidsmótica ejercida por las proteínas plasmáticas atrae de regreso el líquido a los capilares. La albúmina, que es la más pequeña y abundante de las proteínas plasmáticas, proporciona la mayor fuerza osmótica para el regreso del líquido al compartimiento vascular. En condiciones normales, sale un poco más líquido del lecho capilar del que se reabsorbe. Este exceso de líquido regresa a la circulación a través de los conductos linfáticos.

CONTROL NEURAL DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Relacionar el funcionamiento de los barorreceptores y quimiorreceptores con el control de la función cardiovascular.
- Describir la distribución de los sistemas nerviosos simpático y

parasimpático en la inervación del sistema circulatorio y sus efectos en la frecuencia y contractilidad cardíacas.

- Relacionar el papel del SNC en la regulación de la función circulatoria.

Los centros de control neural que integran y modulan la función cardíaca y la presión arterial se localizan a ambos lados del bulbo raquídeo. Las neuronas cardiovasculares bulbares se agrupan en 3 conjuntos distintos que dan origen a la inervación simpática del corazón y vasos sanguíneos, y a la inervación parasimpática del corazón. Los primeros 2, que controlan el aumento de la frecuencia cardíaca y el tono vascular mediados por mecanismos simpáticos, se conocen como *centro vasomotor*. El tercero, que controla el descenso parasimpático de la frecuencia cardíaca, se llama *centro cardioinhibidor*. Estos centros del tallo encefálico reciben información de muchas áreas del sistema nervioso, incluido el hipotálamo. Los barorreceptores y quimiorreceptores arteriales aportan información continua al centro cardiovascular sobre los cambios en la presión arterial.

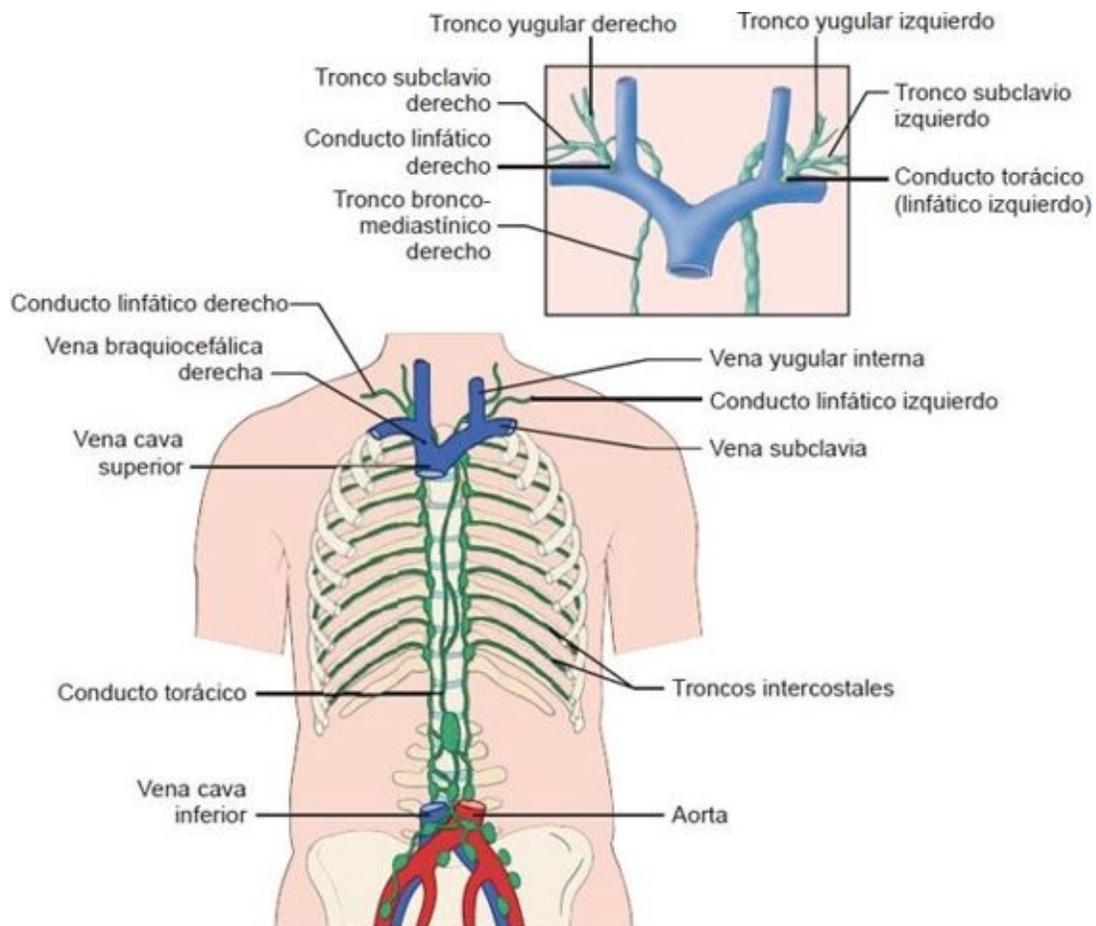


FIGURA 29-21 • Sistema linfático, mues tra el conducto torácico y la posición de los conductos linfáticos izquierdo y derecho (**inserto**).

Regulación del sistema nervioso autónomo

El control neural del sistema circulatorio se ejerce sobre todo por las ramas *simpática* y *parasimpática* del sistema nervioso autónomo (SNA). Éste contribuye al control de la función cardiovascular mediante la modulación de la función cardíaca (es decir, frecuencia y contractilidad cardíacas) y vascular (la resistencia vascular periférica).

Regulación autonómica de la función cardíaca

El corazón está inervado por los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. La inervación parasimpática del corazón deriva del *nervio vago*. Las señales parasimpáticas del corazón se originan del núcleo del vago en el bulbo raquídeo. Los axones de estas neuronas llegan al corazón en las ramificaciones cardíacas del nervio vago. El efecto de la estimulación vagal en la función del corazón se

limita a la frecuencia cardíaca y aumenta de la actividad vagal reduce la frecuencia del pulso. El estímulo simpático al corazón y los vasos sanguíneos proviene de las neuronas situadas en la formación reticular del tallo encefálico. Los axones de estas neuronas salen de los segmentos torácicos de la médula espinal para establecer sinapsis con las neuronas posganglionares que inervan el corazón. Las fibras simpáticas cardíacas tienen una distribución amplia en los nodos senoauricular y AV, así como en el miocardio. El aumento de la actividad simpática eleva la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción del corazón.

Regulación autonómica de la función vascular

El sistema nervioso simpático es la vía final común para controlar el tono del músculo liso vascular. La mayoría de las fibras preganglionares simpáticas que controlan la función de los vasos sanguíneos se origina en el centro vasomotor del tallo encefálico, descienden por la médula espinal y salen en los segmentos torácicos y lumbares (T1-L2). Las neuronas simpáticas que inervan los vasos sanguíneos los mantienen en un estado de actividad tónica, para que incluso en reposo los vasos sanguíneos mantengan una constricción parcial. La constricción y relajación vasculares se realizan mediante la modificación en esta señal basal. El aumento de la actividad simpática induce constricción de algunos vasos, como los de la piel, el tubo digestivo y los riñones. Los vasos sanguíneos del músculo esquelético están inervados por fibras constrictoras y dilatadoras. La activación de las fibras vasodilatadoras simpáticas causa relajación vascular y proporciona a los músculos un mayor flujo sanguíneo durante el ejercicio. Aunque el sistema nervioso parasimpático contribuye a la regulación de la función cardíaca, tiene poco o ningún control en los vasos sanguíneos.

Neurotransmisores autonómicos

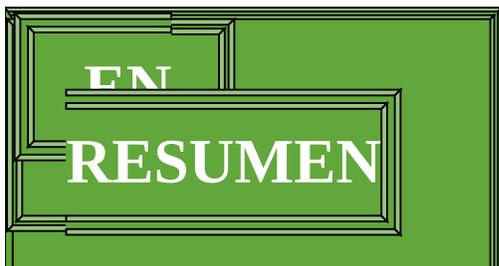
Las acciones del SNA están mediadas por neurotransmisores químicos. La *acetilcolina* es el neurotransmisor posganglionar de las neuronas parasimpáticas y la *noradrenalina* es el principal neurotransmisor para las neuronas posganglionares simpáticas. Las neuronas simpáticas también responden a la noradrenalina que libera la médula suprarrenal a la corriente sanguínea. El neurotransmisor *dopamina* también actúa como neurotransmisor para algunas neuronas simpáticas.

Respuestas del sistema nervioso central

No es sorprendente que el SNC, que tiene una función esencial en la regulación

del tono vasomotor y la presión arterial, tenga un mecanismo para controlar el flujo sanguíneo a los centros cardiovasculares que controlan la función circulatoria. Cuando el flujo sanguíneo al cerebro se interrumpe lo suficiente para causar isquemia del centro vasomotor, estas neuronas vasomotoras se estimulan, lo que causa vasoconstricción masiva como un medio para elevar la presión arterial a los niveles más altos contra los que pueda bombear el corazón. Este efecto se llama *respuesta isquémica del SNC* y puede elevar la presión arterial hasta 270 mm Hg por períodos de hasta 10 min. Se cree que la acumulación de ácido láctico y otras sustancias ácidas en el centro vasomotor también contribuye a la respuesta isquémica del SNC como el último recurso para conservar el flujo sanguíneo a los centros cerebrales vitales³. No se activa hasta que la presión arterial caiga al menos a 60 mm Hg y es más efectiva en el intervalo de 15 mm Hg a 20 mm Hg. Si la circulación cerebral no se restablece dentro de 3 min a 10 min, las neuronas del centro vasomotor dejan de funcionar, por lo que desaparecen los impulsos tónicos a los vasos sanguíneos y la presión arterial cae en forma abrupta.

La *reacción de Cushing* es un tipo especial de reflejo del SNC producido por el aumento de la presión intracraneal^{1 a 3}. Cuando la presión intracraneal se eleva a niveles que igualan la presión arterial, los vasos sanguíneos que irrigan el centro vasomotor se comprimen, lo que inicia la respuesta isquémica del SNC. El propósito de este reflejo es producir un incremento en la presión arterial a niveles superiores a la presión intracraneal para poder restablecer el flujo sanguíneo al centro vasomotor. En caso de que la presión intracraneal se eleva al punto en que la irrigación al centro vasomotor se vuelve insuficiente, se pierde el tono vasoconstrictor y la presión arterial empieza a descender. El aumento de la presión arterial vinculado con el reflejo de Cushing casi siempre es de corta duración y debe considerarse un mecanismo homeostático protector. Ayuda a proteger los centros vitales del cerebro contra la pérdida de nutrición en caso de que el líquido del SNC aumente lo suficiente para comprimir las arterias². El cerebro y otras estructuras encefálicas se localizan dentro de los confines rígidos del cráneo, sin espacio para expandirse, y cualquier aumento en la presión intracraneal tiende a comprimir los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro.



Los centros de control neural para la regulación del funcionamiento cardíaco y la presión arterial se localizan en la formación reticular, en la parte inferior de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo del tallo encefálico, donde se produce la integración y modulación de las respuestas del SNA. Estos centros del tallo encefálico reciben información de muchas áreas del sistema nervioso, incluido el hipotálamo. El corazón está inervado por los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. El sistema nervioso parasimpático participa en la regulación de la frecuencia cardíaca a través del nervio vago, el aumento en la actividad vagal reduce la frecuencia cardíaca. El sistema nervioso simpático tiene un efecto estimulante en la frecuencia y contractilidad cardíacas, y actúa como la vía final común para controlar el tono del músculo liso de los vasos sanguíneos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. En personas con aterosclerosis de las arterias coronarias, los síntomas de isquemia de miocardio no suelen aparecer hasta que la oclusión vascular llega al 75%.
 - A. *Utilice la ley de Poiseuille para explicarlo.*
2. Una vez que ha empezado a formarse un aneurisma arterial, crece en forma continua como resultado del aumento en la tensión de su pared.
 - A. *Explique el crecimiento continuo con la ley de Laplace.*
 - B. *Con la información del área transversal y la velocidad de flujo, explique por qué hay estasis de sangre con tendencia a forma coágulos en los aneurismas con área transversal grande.*
3. Emplee los fenómenos del ciclo cardíaco presentado en la figura 29-10 para explicar:
 - A. *El efecto de la hipertensión en el período de contracción isovolumétrica.*
 - B. *El efecto del aumento de la frecuencia cardíaca en el tiempo para la diástole.*
 - C. *El efecto del aumento del período de relajación isovolumétrica en el llenado diastólico del ventrículo.*
4. Emplee la curva de función ventricular de Frank-Starling de la figura 29-11 para explicar los cambios en el gasto cardíaco producidos con las variaciones en el esfuerzo respiratorio.
 - A. *¿Qué ocurre con el gasto cardíaco durante el aumento en el esfuerzo respiratorio, en el que el descenso de la presión intratorácica incrementa el retorno venoso al lado derecho del corazón?*
 - B. *¿Qué sucede con el gasto cardíaco durante el aumento del esfuerzo respiratorio, en el que un incremento marcado de la presión intratorácica reduce el retorno venoso al lado derecho del corazón?*
 - C. *Debido a estos cambios en el gasto cardíaco que ocurren durante el aumento del esfuerzo respiratorio, ¿qué se propondría como una de las funciones de la curva de Frank-Starling?*

Referencias

1. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 157–189, 191–211). Philadelphia, PA: Saunders.
2. Mohrman D., Heller L. (2010). *Cardiovascular physiology* (7th ed.). New York: McGraw-Hill.
3. Courneya C., Parker M., Schwartzstein R. (2010). *Cardiovascular physiology: A clinical approach* (1st ed., pp. 11–25, 94–134). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Toischer K., Rokita A., Unsold B., et al. (2010). Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation* 122, 993–1003.
5. Ganz P., Hsue P. (2009). Assessment of structural disease in the coronary microcirculation. *Circulation* 120, 1555–1557.
6. Yolmaz-Erol A., Atasever B., Mathura K., et al. (2007). Cardiac resynchronization improves microcirculation. *Journal of Cardiac Failure* 13(2), 95–99.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del flujo sanguíneo en la circulación sistémica

30

Jaclyn Conelius

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VASO SANGUÍNEO

Células endoteliales

Células musculares lisas vasculares

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

Hiperlipidemia

Clasificación de las lipoproteínas

Etiología y patogénesis de la hiperlipidemia

Diagnóstico de la hiperlipidemia

Tratamiento de la hiperlipidemia

Aterosclerosis

Etiología y factores de riesgo

Patogénesis

Manifestaciones clínicas

Vasculitis

Poliarteritis nodosa

Etiología

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Arteritis temporal de células gigantes

Enfermedad arterial de las extremidades

Oclusión arterial aguda

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Enfermedad oclusiva aterosclerótica

Etiología

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Tromboangitis obliterante

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Enfermedad y fenómeno de Raynaud

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Aneurismas

Aneurismas aórticos

Etiología

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamie

Diseción aórtica

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

Venas varicosas

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Insuficiencia venosa crónica

Trombosis venosa

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

El flujo sanguíneo en los sistemas arterial y venoso depende de un sistema de

vasos sanguíneos permeables y una presión de perfusión adecuada. A diferencia de los trastornos del sistema respiratorio o la circulación central que causan hipoxia y afectan la oxigenación de tejidos en todo el cuerpo, los efectos de la enfermedad de los vasos sanguíneos casi siempre se limitan a tejidos locales irrigados por un vaso o grupo de vasos particulares.

En los trastornos arteriales se reduce el flujo sanguíneo a los tejidos, con la alteración consecuente del oxígeno y nutrientes. En los trastornos venosos hay interferencia con el drenaje sanguíneo y la eliminación de productos de desecho. Los trastornos del flujo sanguíneo pueden ser resultado de cambios patológicos en la pared vascular (o sea, aterosclerosis y vasculitis), de la obstrucción vascular aguda por un trombo o émbolo, de espasmo vascular (p. ej., fenómeno de Raynaud) o de dilatación vascular anómala (p. ej., aneurismas arteriales y venas varicosas).



ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL VASO SANGUÍNEO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las funciones de las células endoteliales y definir el término disfunción endotelial.
- Describir la función del músculo liso vascular y su papel en la reparación vascular.

El corazón es la bomba del sistema cardiovascular. Bombea sangre por los vasos sanguíneos para transportarla por el cuerpo. Las paredes de todos los vasos sanguíneos, excepto los más pequeños, están formadas por 3 capas distintivas: una capa externa de tejido colágeno entrelazado de manera laxa (tejido conectivo laxo), la *túnica externa*; una capa intermedia consistente sobre todo en capas circunferenciales de células musculares lisas (CML), la *túnica media*; y una capa interna consistente en una sola capa de células endoteliales que recubren el lumen vascular y el tejido conectivo subendotelial subyacente, la *túnica íntima* (figura 30-1). La tabla 30-1 describe la estructura y función de los vasos sanguíneos. Como principales componentes celulares de la pared vascular, las células endoteliales y las musculares lisas tienen una función importante en la patogénesis de muchos trastornos de la circulación arterial. La figura 30-2 ilustra la anatomía microscópica de la vena, arteria y lechos capilares.

Células endoteliales

Las células endoteliales forman un recubrimiento continuo en todo el sistema vascular llamado *endotelio*. El endotelio está formado por casi 96 541 km de epitelio plano que recubre los vasos sanguíneos de distintos tamaños¹. El endotelio es un tejido versátil y multifuncional que participa de manera activa en el control de la función vascular². Esta membrana semipermeable controla la transferencia de moléculas a través de la pared vascular y tiene un papel esencial en la homeostasis. También participa en el control de la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea; en la modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular; en el metabolismo hormonal; regulación de reacciones inmunitarias e inflamatorias; y en la síntesis de factores que influyen en el crecimiento de otros tipos celulares, sobre todo las CML vasculares.

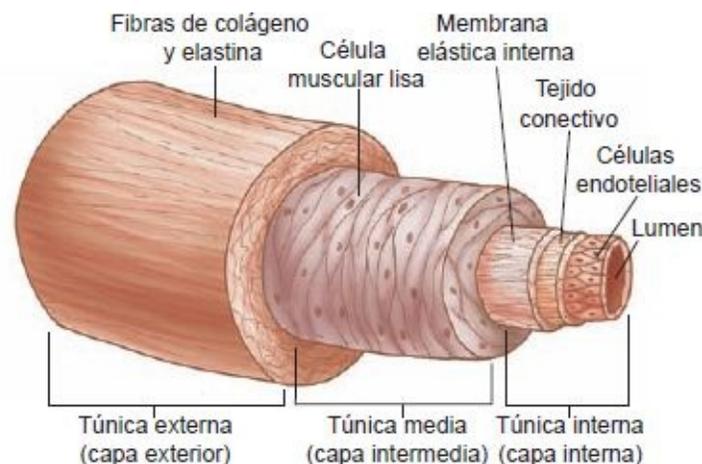


FIGURA 30-1 • Diagrama de una arteria típica que muestra las tunicas externa, la media y la íntima.

Las células endoteliales con estructura intacta responden a varios estímulos anómalos mediante el ajuste de sus funciones usuales y con la expresión de nuevas funciones adquiridas 1 a 3. El término *disfunción endotelial* describe varios tipos de cambios reversibles en la función endotelial que se presentan como respuesta a estímulos ambientales. Los factores que causan la disfunción endotelial incluyen citocinas; productos bacterianos, virales y parasitarios que causan inflamación; estrés hemodinámico y productos lipídicos cruciales para la patogénesis de la aterosclerosis; e hipoxia. A su vez, las células endoteliales disfuncionales producen otras citocinas; factores de crecimiento; sustancias procoagulantes o anticoagulantes; y diversos compuestos más con actividad biológica. También influyen en la reactividad de las células musculares lisas subyacentes mediante la síntesis de factores relajantes (p. ej., óxido nítrico) y

constrictores (p. ej., endotelinas).

TABLA 30-1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS		
VASO	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Arteria	Pared con 3 capas y túnica media gruesa que le da sus propiedades de contractilidad y elasticidad	Transporta sangre desde el corazón, mantiene la presión arterial
Arteriola	Pared de 3 capas, con tunicas mucho más delgadas y lumen más estrecha que la de las arterias	Transporte de sangre desde el corazón, ayuda a controlar la presión arterial por regulación de la resistencia periférica mediante constricción y dilatación
Capilar	Tamaño microscópico, con pared de una sola capa de endotelio	Las paredes delgadas permiten el intercambio de materiales entre la sangre y el líquido intersticial
Vénula	Pared de 3 capas, aunque muy delgadas, aumentan de tamaño de manera progresiva conforme se aproximan al corazón	Transporte de sangre de los lechos capilares hacia el corazón
Vena	Pared de 3 capas, con túnica media más delgada y lumen más amplia que en las arterias. Tienen válvulas para ayudar al flujo sanguíneo unidireccional hacia el corazón	Transporte de sangre desde las vénulas al corazón

De Wingerd B. (2014). *The human body: Concepts of anatomy and physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

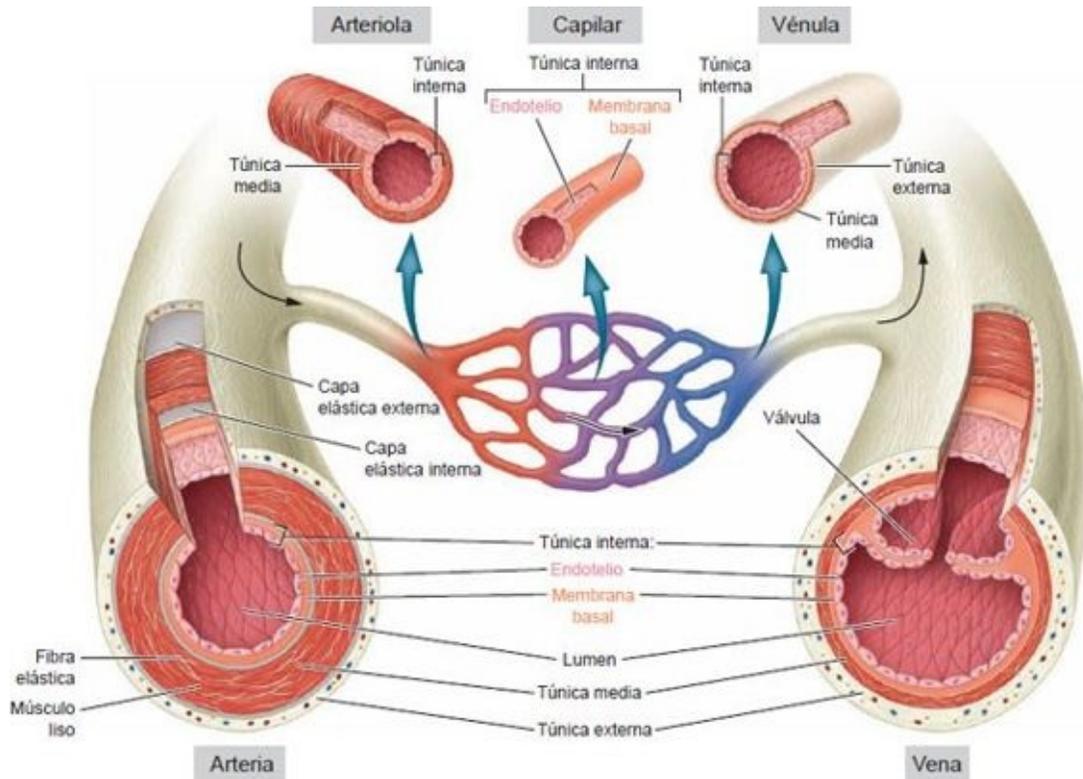


FIGURA 30-2 • Vasos sanguíneos: anatomía microscópica de la arteria, vena y lechos capilares (de McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology* (p. 433, figura 11-12). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Células musculares lisas vasculares

Las CML vasculares, que forman la principal capa celular de la túnica media,

producen constricción y dilatación de los vasos sanguíneos. Una red de nervios vasomotores de la división simpática del sistema nervioso autónomo inerva al músculo liso de los vasos sanguíneos. Estos nervios y las hormonas circulantes son los generadores de la constricción de las paredes vasculares.

Como no entran a la túnica media del vaso, los nervios no establecen sinapsis directas con las CML, sino que liberan su neurotransmisor, noradrenalina, que difunde a la túnica media y actúa en las CML cercanas. Los impulsos resultantes se propagan por las uniones comunicantes de las CML, lo que genera la contracción de toda la capa muscular y reduce el radio del lumen vascular. A su vez, esto aumenta la circulación sistémica¹.

Las CML vasculares también sintetizan colágeno, elastina y otros componentes de la matriz extracelular (MEC); producen factores de crecimiento y citocinas; y después de una lesión vascular, migran a la íntima, donde proliferan³. Por lo tanto, las CML son importantes en la reparación vascular normal y en procesos patológicos como la aterosclerosis. Los promotores e inhibidores del crecimiento estimulan la migración y proliferación de las CML vasculares. Los factores promotores incluyen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, trombina, factor de crecimiento de los fibroblastos y citocinas como el interferón y la interleucina-1. Los inhibidores del crecimiento incluyen óxido nítrico. Otros reguladores son el sistema renina-angiotensina (angiotensina II) y las catecolaminas.

**EN
RESUMEN**

Las paredes de los vasos sanguíneos están formadas por 3 capas: una capa externa de tejido entrelazado laxo con colágeno, una capa media de músculo liso y una capa interna de células endoteliales. El endotelio controla la transferencia de moléculas a través de la

pared vascular y participa en el control de la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea; modulación del flujo sanguíneo y resistencia vascular; metabolismo de hormonas; regulación de las reacciones inmunitaria e inflamatoria; y síntesis de factores que influyen en el crecimiento de otros tipos celulares, en especial las CML. El término *disfunción endotelial* describe varios tipos de cambios reversibles en la función endotelial que se producen como respuesta a los estímulos ambientales. Las CML vasculares no sólo controlan la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos, también generan factores de crecimiento y sintetizan colágeno, elastina y otros componentes de la MEC que son importantes para la reparación vascular normal y en procesos patológicos como la aterosclerosis.



TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los posibles mecanismos implicados en el desarrollo de la

ateroesclerosis.

- Describir la patología relacionada con las vasculitis y vincularla con 4 enfermedades que conllevan vasculitis.
- Distinguir entre la patología y las manifestaciones de los aneurismas aórticos y la disección de la aorta.

El sistema arterial distribuye sangre a todos los tejidos del cuerpo. Existen 3 tipos de arterias: arterias grandes elásticas, incluida la aorta y sus ramas distales; arterias de tamaño mediano, como las coronarias y las renales; y arterias pequeñas y arteriolas que pasan por los tejidos. La función principal de las arterias grandes es el transporte de sangre. Las arterias de tamaño mediano están formadas sobre todo por CML dispuestas en forma circular y espiral; la distribución del flujo sanguíneo a los diversos órganos y tejidos del cuerpo está controlada por la contracción y relajación del músculo liso de estos vasos. Las arterias pequeñas y arteriolas regulan el flujo sanguíneo capilar. Los distintos procesos patológicos tienden a afectar a alguno de estos tipos distintos de arterias.

La enfermedad del sistema arterial afecta la función corporal porque altera el flujo sanguíneo. El efecto del flujo sanguíneo anómalo depende de las estructuras afectadas y la extensión del compromiso del flujo. El término *isquemia* denota una reducción en el flujo arterial hasta un nivel insuficiente para cubrir las demandas tisulares de oxígeno. *Infarto* se refiere a una zona de necrosis isquémica en un órgano causado por la oclusión de su suministro arterial o su drenaje venoso. La discusión de esta sección se enfoca en los lípidos sanguíneos y en la hipercolesterolemia, aterosclerosis, vasculitis, enfermedad arterial de las extremidades y aneurismas arteriales.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL

- La aterosclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la formación de placas fibroadiposas en la íntima de los vasos medianos y grandes, incluidos la aorta, arterias coronarias y vasos cerebrales. Los principales factores de riesgo para la aterosclerosis son la hipercolesterolemia y la inflamación.
- La vasculitis es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos que

produce lesión y necrosis de éstos. Puede afectar a las arterias, capilares y venas. El proceso inflamatorio puede iniciarse por lesión directa, agentes infecciosos o procesos inmunitarios.

- Los aneurismas son una dilatación localizada anómala de una arteria causada por debilitamiento de la pared vascular. Conforme aumenta el tamaño del aneurisma, también se eleva la tensión en la pared del vaso, que puede romperse. El mayor tamaño del vaso también ejerce presión en las estructuras adyacentes.

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es un exceso de lípidos en la sangre. Los lípidos se clasifican como triglicéridos o grasa neutra, fosfolípidos y colesterol. Conforman un grupo diverso de compuestos con muchas funciones biológicas clave. Los triglicéridos, que se utilizan en el metabolismo energético, son combinaciones de ácidos grasos libres condensados con una sola molécula de glicerol. Los fosfolípidos, que contienen un grupo fosfato, son elementos estructurales importantes de las lipoproteínas, factores de coagulación sanguínea, la vaina de mielina y las membranas celulares. Aunque el colesterol no está compuesto de ácidos grasos, su núcleo esteroide se sintetiza a partir de ácidos grasos, por lo que su actividad química y física es similar a la de otros lípidos².

Las concentraciones altas de colesterol sanguíneo (*hipercolesterolemia*) participan en el desarrollo de la aterosclerosis, con el riesgo que conlleva de infarto cardíaco y accidente cerebrovascular. Éste es un gran problema de salud pública, lo que se demuestra con las estadísticas publicadas por la American Heart Association (AHA). Se calcula que 102,2 millones de estadounidenses tiene una cifra de colesterol sérico mayor de 200 mg/dl y 37,7 millones de ellos tienen concentraciones de colesterol de alto riesgo (240 mg/dl o más) que podrían contribuir a un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otro accidente cardiovascular relacionado con la aterosclerosis^{3, 4}.

Clasificación de las lipoproteínas

Como el colesterol y los triglicéridos son insolubles en el plasma, están encapsulados en una cubierta estabilizadora de fosfolípidos y proteínas hidrosolubles (llamadas *apolipoproteínas*). Estas partículas, denominadas *lipoproteínas*, transportan colesterol y triglicéridos a varios tejidos para que se utilicen como fuente de energía, depósito de lípidos, síntesis de hormonas

esteroideas y formación de ácido biliar. Existen 5 tipos de lipoproteínas, clasificados con base en su densidad medida por ultracentrifugación: quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (LMBD), lipoproteína de densidad intermedia (LDI), lipoproteína de baja densidad (LBD) y lipoproteína de alta densidad (LAD). Los quilomicrones aparecen en la sangre alrededor de una hora después de una comida y transportan sobre todo triglicéridos, aunque también una pequeña cantidad de fosfolípidos, colesterol y apoproteína B⁶. La LMBD transporta grandes cantidades de triglicéridos, que tienen menor densidad que el colesterol. La LBD es la principal transportadora de colesterol, mientras que la LAD en realidad contiene el 50% de proteína (figura 30-3).

Cada tipo de lipoproteína consiste en un complejo molecular grande de lípidos combinados con apoproteínas^{5, 6}. Los principales constituyentes lipídicos son ésteres de colesterol, triglicéridos, colesterol no esterificado (o libre) y fosfolípidos. Los ésteres de colesterol y triglicéridos insolubles se sitúan en el centro hidrófobo de la macromolécula de lipoproteína, rodeados por los fosfolípidos, colesterol no esterificado y apoproteínas solubles (figura 30-4). El colesterol no esterificado y los fosfolípidos proporcionan una carga negativa que permite que la lipoproteína sea soluble en el plasma.

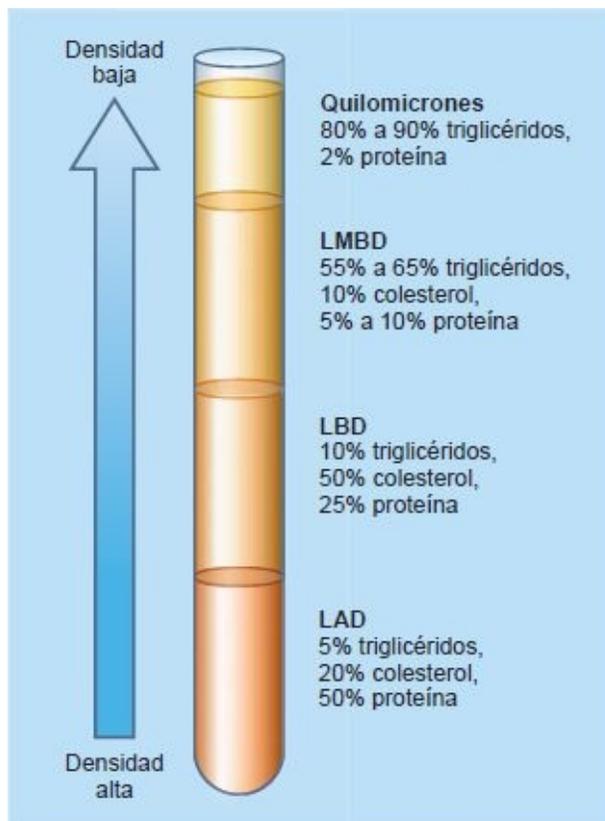


FIGURA 30-3 • Las lipoproteínas se nombran con base en su contenido de proteína, que se mide en la densidad. Como las grasas son menos densas que las proteínas, conforme disminuye la proporción de triglicéridos, aumenta la densidad.

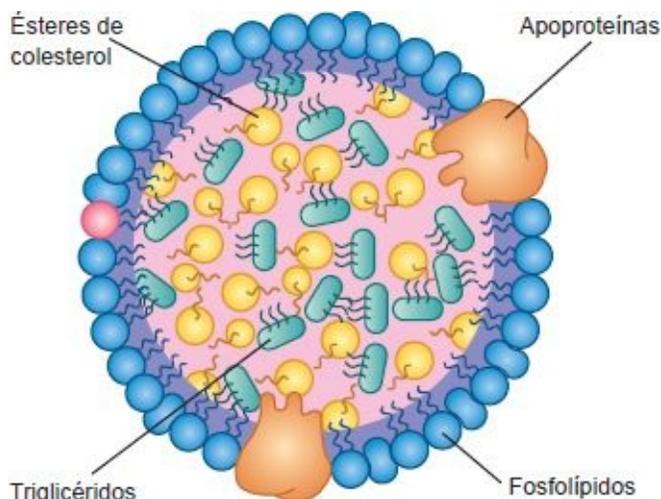


FIGURA 30-4 • Estructura general de una lipoproteína. Los ésteres de colesterol y triglicéridos se localizan en el centro hidrófobo de la macromolécula, rodeada por una cubierta hidrofílica de fosfolípidos y apoproteínas.

Existen 4 tipos principales de apoproteínas: A (apoA-I, apoA-II y apoA-IV), B (apoB-48, apoB-100), C (apoC-I, apoC-II y apoC-III) y E (apoE)⁵. Las apoproteínas controlan las interacciones y el destino metabólico final de las lipoproteínas. Algunas apoproteínas activan enzimas lipolíticas que facilitan la separación de lípidos de las lipoproteínas. Otros sirven como sitio reactivo que reconocen los receptores celulares, así participan en la endocitosis y metabolismo de las lipoproteínas. La principal apoproteína de la LBD es apoB-100, mientras que la de LAD es la apoA-i. Los hallazgos de la investigación sugieren que los defectos genéticos en las apoproteínas participan en la hiperlipidemia y aterosclerosis acelerada^{1, 5, 6, 7}.

Las lipoproteínas se sintetizan en 2 sitios: el intestino delgado y el hígado. Los quilomicrones, que son las moléculas de lipoproteína más grandes, se forman en la pared del intestino delgado. Participan en el transporte de los triglicéridos y colesterol dietéticos (vía exógena) que se absorbieron en el tubo digestivo. Los quilomicrones transfieren sus triglicéridos a las células del tejido adiposo y muscular esquelético. El colesterol permanece en las partículas remanentes del quilomicron después del retiro de los triglicéridos. Al final, el colesterol residual es captado por el hígado, que lo utiliza en la producción de LMBD o lo excreta en la bilis².

El hígado sintetiza y libera LMBD y LBD. La LMBD contiene grandes

cantidades de triglicéridos y menores cantidades de ésteres de colesterol³. Son el principal mecanismo para el transporte de los triglicéridos endógenos producidos en el hígado, a diferencia de los obtenidos en la dieta. También son la principal fuente corporal de energía durante el ayuno prolongado. Como los quilomicrones, las partículas de LMBD transportan los triglicéridos a las células adiposas y musculares, donde se desprenden de los triglicéridos. Los fragmentos de LDI resultantes tienen bajo contenido de triglicérido y quedan enriquecidos con colesterol. Son captados por el hígado y se reciclan para formar LMBD o convertirse en LBD en el compartimiento vascular. La LDI es la principal fuente de LBD (figura 30-5).

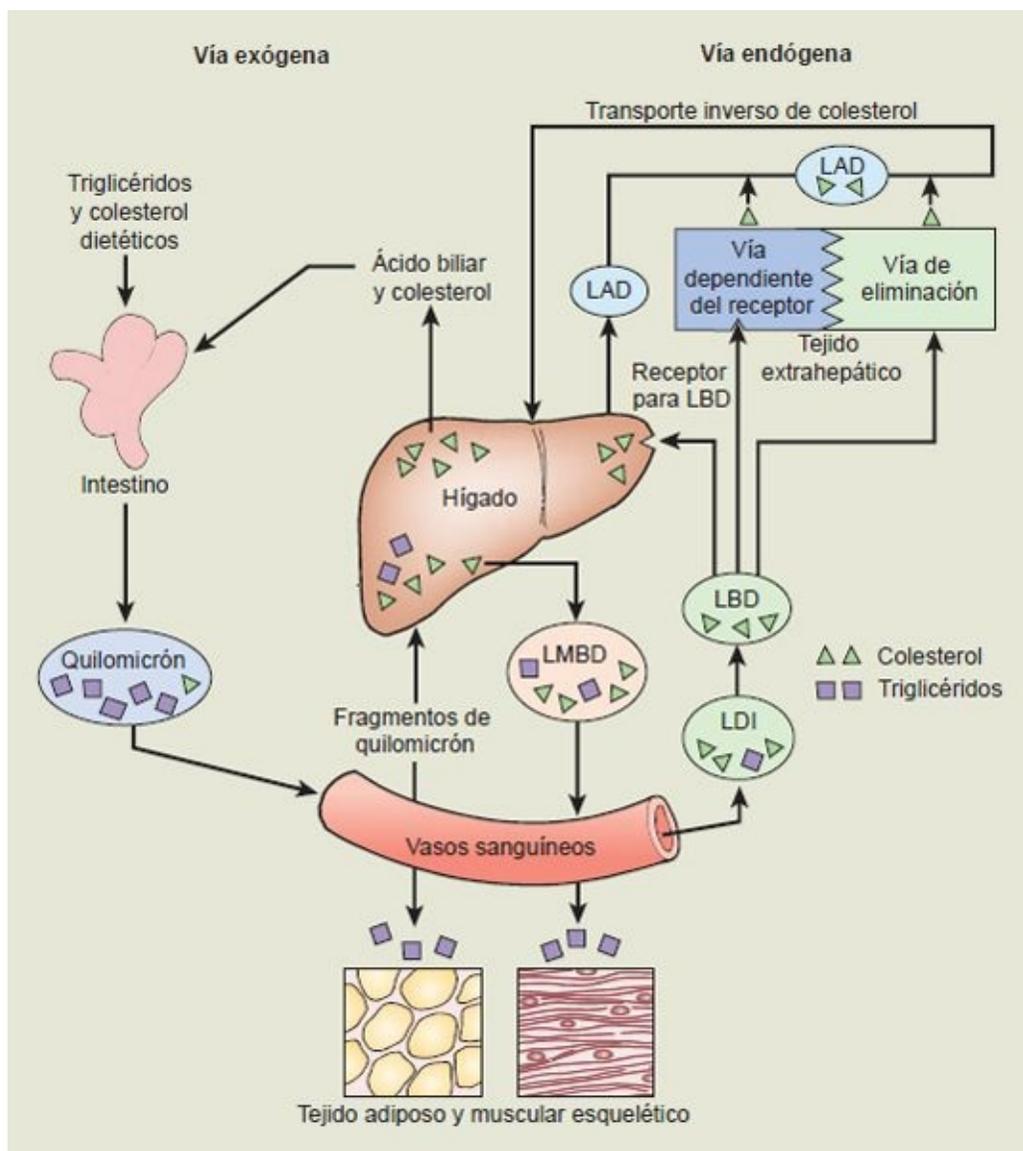


FIGURA 30-5 • Representación esquemática de las vías exógena y endógena para el transporte de

triglicéridos y colesterol.

La LBD en ocasiones se llama *colesterol nocivo* y es el principal transportador de colesterol. La LBD es retirada de la circulación por los receptores para LBD o por células eliminadoras, como los monocitos o macrófagos. Cerca del 70% de la LBD se elimina mediante la vía dependiente del receptor para LBD, el resto por la vía de los eliminadores³. Aunque los receptores para LBD tienen una distribución amplia, casi el 75% se localiza en los hepatocitos. Por lo tanto, el hígado tiene un papel crucial en el metabolismo de la LBD. La eliminación mediada por el receptor para LBD implica la unión de LBD con los receptores de la superficie celular que después permite la *endocitosis*, un proceso fagocítico en el que la LBD es rodeada e introducida a la célula dentro de una vesícula endocítica cubierta por membrana. Dentro de la célula, las vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas y la molécula de LBD se degrada mediante enzimas, lo que permite la salida de colesterol libre al citoplasma.

Otros tejidos no hepáticos (p. ej., glándulas suprarrenales, CML, células endoteliales y células linfoides) también utilizan la vía dependiente del receptor para LBD a fin de obtener el colesterol necesario para la membrana y la síntesis de hormonas. Estos tejidos pueden controlar su ingreso de colesterol mediante la adición o retiro de receptores para LBD. La vía eliminadora ocurre mediante ingestión en los monocitos y macrófagos fagocíticos. Estas células eliminadoras tienen receptores que se unen con la LBD oxidada o que tiene modificaciones químicas. La cantidad de LBD que se elimina por esta vía mantiene relación directa con la concentración plasmática de colesterol. Cuando disminuyen los receptores para LBD o cuando la concentración de LBD rebasa la disponibilidad de receptores, la cantidad de LBD que se desecha mediante las células eliminadoras aumenta mucho. La captación de LBD por los macrófagos de la pared arterial puede conducir a la acumulación de ésteres de colesterol insolubles, formación de células espumosas y desarrollo de aterosclerosis.

La LAD se sintetiza en el hígado y a menudo se conoce como *colesterol beneficioso*. La LAD participa en el transporte inverso de colesterol porque lo traslada de los tejidos periféricos al hígado. Los estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre la concentración de LAD y el desarrollo de aterosclerosis⁸. Se cree que la LAD, que es pobre en colesterol y rico en fosfolípidos superficiales, facilita la eliminación de colesterol de la periferia (incluidas placas ateromatosas) y lo transporta al hígado, donde puede excretarse, en lugar de reutilizarse en la producción de LMBD (transporte inverso de colesterol). El mecanismo por el que la LAD favorece el

desplazamiento del colesterol de las células periféricas a la LAD insuficiente en colesterol incluye un tipo de transportador especializado, los *transportadores casete de unión con ATP* (ABCA1 y ABCG1)^{8, 9}. Estos transportadores tienen un papel central en los efectos antiinflamatorios de la LAD. Los defectos en este sistema (derivado de mutaciones en el transportador ABCA1) son la causa de la enfermedad de Tangier, caracterizada por aterosclerosis acelerada e insuficiencia o ausencia de LAD. También se cree que la LAD inhibe la captación celular de LBD al disminuir la oxidación, lo que previene la captación de LBD oxidada mediante los receptores eliminadores en los macrófagos. Se ha observado que el ejercicio regular, el consumo moderado de alcohol y ciertos medicamentos aumentan la concentración de LAD, mientras que el tabaquismo y el síndrome metabólico se relacionan con cifras bajas de LAD^{3, 8}.

Etiología y patogénesis de la hiperlipidemia

La concentración sérica de colesterol puede elevarse como resultado del aumento en cualquiera de las lipoproteínas: quilomicrones, LMBD, IDL, LBD o LAD. El sistema de clasificación de hiperlipidemia utilizado a menudo se basa en el tipo de lipoproteína alterado. Varios factores pueden elevar las cifras de lípidos sanguíneos, como la nutrición, factores genéticos, medicamentos, trastornos concurrentes y enfermedades metabólicas. Es probable que mayoría de los casos de colesterol elevado sea multifactorial. Algunas personas tienen una mayor sensibilidad al colesterol dietético, otras tienen falta de receptores para LBD y otros más tienen alteraciones en la síntesis de apoproteínas, incluida la síntesis excesiva de apoB-100, la principal apoproteína de la LBD.

La hipercolesterolemia (hiperlipoproteinemia) puede clasificarse como primaria o secundaria. La hipercolesterolemia primaria es el incremento en la concentración de colesterol independiente de otros problemas de salud o del estilo de vida, mientras que la hipercolesterolemia secundaria se relaciona con otros problemas de salud y conductas.

Muchos tipos de hipercolesterolemia primaria tienen base genética. Es posible que haya un defecto en la síntesis de apoproteínas, falta de receptores, receptores defectuosos o defectos de origen genético en el manejo celular del colesterol⁵. Por ejemplo, los receptores para LBD son defectuosos o insuficientes en el trastorno genético conocido como *hipercolesterolemia familiar (tipo 2A)*. Esta hiperlipoproteinemia autosómica dominante es resultado de una mutación en el gen del receptor para LBD. Como la mayoría del colesterol circulante se elimina por mecanismos dependientes del receptor, las personas con este trastorno tienen una concentración sanguínea de colesterol

muy alta. Es probable que éste sea uno de los trastornos mendelianos más frecuentes. La cifra de LBD plasmática en personas con la forma heterocigótica de la enfermedad varía entre 250 mg/dl y 500 mg/dl. Sin embargo, en los individuos con la forma homocigótica, el colesterol LBD llega hasta 1 000 mg/dl. Aunque las personas con la forma heterocigótica de la enfermedad a menudo tienen el colesterol elevado desde el nacimiento, no tienen manifestaciones hasta la vida adulta, cuando a menudo desarrollan *xantomas* (depósitos de colesterol) sobre los tendones y aparece la aterosclerosis (figura 30-6). En esta población se producen infartos de miocardio, pero a una edad mayor (40 a 45 años de edad en varones) que en las personas con la forma homocigótica de la enfermedad. El compromiso es mucho más grave en los que tienen la forma homocigótica; desarrollan xantomas cutáneos en la infancia y pueden sufrir un infarto de miocardio a edad temprana^{5, 10}.

Las causas de la hiperlipoproteinemia secundaria incluyen obesidad con consumo calórico excesivo y diabetes mellitus. Las dietas altas en calorías aumentan la producción de LMDB, con aumento de los triglicéridos y conversión intensa de LMDB a LBD. La ingestión excesiva de colesterol reduce la formación de receptores para LBD, lo que disminuye la eliminación de esta lipoproteína. Las dietas ricas en triglicéridos y grasas saturadas aumentan la síntesis de colesterol y suprimen la actividad del receptor para LBD¹¹.

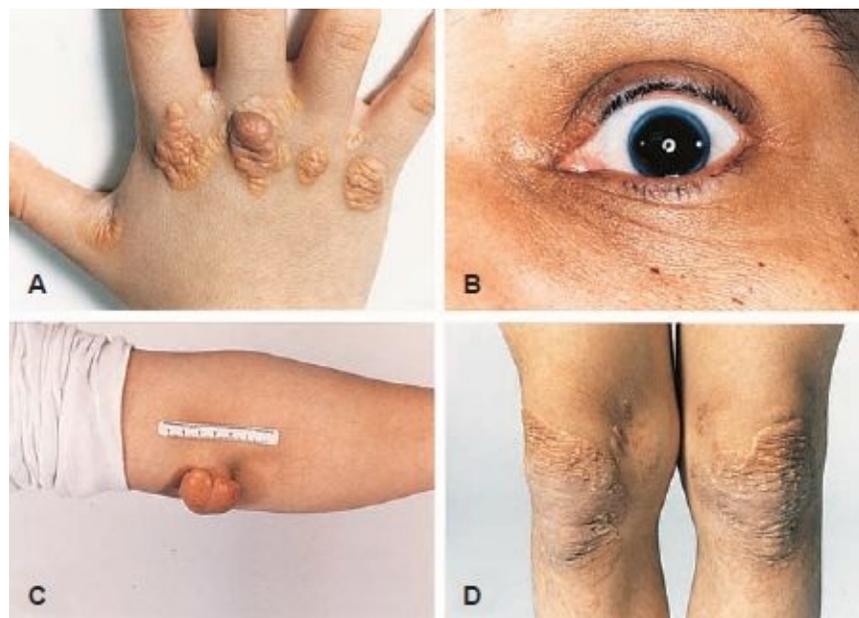


FIGURA 30-6 • Xantomas en la piel y tendones (A, C, D). Arco corneal que representa el depósito de lípidos en la zona periférica de la córnea (B) (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 459). Philadelphia, PA: Lippincott Williams &

Wilkins).

En la diabetes mellitus y el síndrome metabólico se observa dislipidemia típica, con aumento de triglicéridos, LAD baja e incremento mínimo o modesto de LBD^{8, 12, 13}. Otros trastornos sistémicos que pueden elevar los lípidos incluyen el hipotiroidismo, síndrome nefrótico y enfermedad hepática obstructiva. Los medicamentos como los β -bloqueadores, estrógenos e inhibidores de la proteasa (utilizados en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) también elevan las cifras de lípidos.

Diagnóstico de hiperlipidemia

El Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults incluye un sistema de clasificación para la hiperlipidemia que describe las cifras óptimas a muy altas de colesterol LBD, los niveles deseables a elevados de colesterol total y las cifras bajas y altas de colesterol LAD¹². El NCEP recomienda que a todos los adultos de 20 años de edad y más se les practique un perfil de lipoproteínas en ayuno (colesterol total, colesterol LBD, colesterol LAD y triglicéridos) una vez cada 5 años. Los intervalos normales pueden encontrarse en el sitio de internet del NCEP en <http://old.nhlbi.nih.gov/chd/index.htm>. Si la prueba no se hace en ayuno, sólo el colesterol total y la LAD se consideran útiles. Debe obtenerse un perfil de lipoproteínas de seguimiento a las personas con cifras de colesterol total no en ayuno de 200 mg/dl o más, o con cifras de LAD menores de 40 mg/dl. Las mediciones de lipoproteínas son muy importantes en personas con riesgo alto de cardiopatía coronaria (CPC), ya que la hiperlipidemia tiene pocas o ninguna manifestación clínica.

Tratamiento de la hiperlipidemia

El NCEP aún establece el descenso del colesterol LBD como el objetivo principal para el tratamiento reductor de lípidos, sobre todo en personas con riesgo de CPC. Los principales factores de riesgo mayores para CPC, exclusivos de la concentración de colesterol LBD, y que modifican los objetivos para el colesterol LBD incluyen tabaquismo, hipertensión, antecedente familiar de CPC prematura en un familiar en primer grado, edad (varones ≥ 45 años; mujeres ≥ 55 años) y concentración de colesterol LAD menor de 40 mg/dl. Por consiguiente, el NCEP actualizó las directrices de 2001 para el tratamiento del colesterol LBD con base en los factores de riesgo¹². Las directrices actualizadas recomiendan que las personas con ninguno o algún de riesgo mayor deben establecer un

objetivo para el colesterol LBD de 160 mg/dl o menos; los que tienen 2 o más factores de riesgo mayores deben tener un objetivo para colesterol LBD menor de 130 mg/dl, para las personas con factores de *alto riesgo* (o sea, aquellos con CPC, otras formas de enfermedad aterosclerótica o diabetes) el objetivo del colesterol LBD debe ser menor de 70 mg/dl¹³. Las directrices también recomiendan que los individuos con un riesgo a 10 años mayor del 20% de experimentar un infarto de miocardio o muerte coronaria, según la herramienta de valoración de riesgo desarrollada con los datos del Framingham Heart Study, deben tener un objetivo para colesterol LBD menor de 100 mg/dl. (Para calcular la calificación de riesgo, véase www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol.)

El tratamiento de la hipercolesterolemia se enfoca en los cambios dietéticos y cambios terapéuticos en el estilo de vida; cuando éstos resultan infructuosos, quizá sea necesario el tratamiento farmacológico. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida incluyen mayor énfasis en la actividad física, medidas en la dieta para reducir el colesterol LBD, eliminación del tabaquismo y reducción de peso para las personas con sobrepeso.

Varios elementos dietéticos influyen en el colesterol y sus fracciones de lipoproteínas: (1) consumo calórico excesivo, (2) grasas saturadas y trans, (3) colesterol. Las calorías excesivas siempre reducen la LAD y elevan la LBD de manera menos consistente. Las grasas saturadas de la dieta influyen mucho en la concentración de colesterol. Cada 1% del consumo calórico en forma de grasa saturada aumenta el colesterol en 2,8 mg/dl, en promedio^{12, 13}. Según las diferencias individuales, eleva la LMBD y la LBD. Las grasas trans, que se producen a partir de los aceites vegetales y se utilizan para intensificar el sabor y prolongar la vida de anaquel de las comidas rápidas, tienen mayor efecto aterógeno que las grasas saturadas. El colesterol dietético tiende a incrementar el colesterol LBD. En promedio, cada 100 mg de colesterol ingerido eleva 8 a 10 mg/dl el colesterol sérico¹³.

El objetivo del tratamiento dietético es reducir las cifras de colesterol total y LBD, y aumentar el colesterol LAD mediante la disminución del total de calorías y el porcentaje de calorías derivadas de la grasa saturada y el colesterol. La AHA publicó nuevas directrices dietéticas que se enfocan en un plan integral de elecciones alimentarias saludables y aumento en la actividad física para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)¹⁴. Las directrices específicos pretenden ayudar al público general a mantener un índice de masa corporal menor de 25 (peso en kilogramos dividido entre la superficie corporal total en metros cuadrados) para alcanzar y mantener cifras bajas de colesterol total y LBD, y un nivel alto de LBAD, además de conservar una presión arterial

en límites normales. En general, las directrices en la dieta hacen énfasis en el mayor consumo de frutas, verduras y pescado, y reducción en el consumo de grasa, colesterol, azúcares, alcohol y sal. Para personas que ya tienen cifras altas de LBD, la AHA recomienda limitar la grasa saturada a menos del 7% de la ingestión diaria total, las grasas trans a menos del 1% del consumo diario total y el colesterol a menos de 300 mg/día¹⁴. Sin embargo, incluso con la observancia estricta de la dieta, casi siempre es necesario el tratamiento farmacológico. Los datos clínicos sugieren que el tratamiento médico puede ser eficaz incluso para aquellos con colesterol LBD normal, ya que algunos efectos protectores cardíacos de las estatinas no se relacionan sólo con la disminución de la LBD, sino con sus efectos anti-inflamatorios⁶.

Los fármacos hipolipémicos actúan de varias maneras: descenso en la síntesis de colesterol, decremento de la absorción intestinal de colesterol y eliminación del colesterol de la corriente sanguínea. Los fármacos que actúan de manera directa para reducir la concentración de colesterol también tienen el efecto provechoso de disminuir más las cifras de colesterol mediante el estímulo de la creación de más receptores para LBD. A menos que los lípidos estén muy elevados, se recomienda un tratamiento dietético intensivo por un mínimo de 3 meses antes de considerar los fármacos^{12, 13}. Sin embargo, ciertos grupos de alto riesgo (p. ej., personas con diabetes, cuyo riesgo cardiovascular es mayor) ahora inician el tratamiento con estatina al mismo tiempo que los cambios terapéuticos en el estilo de vida^{15, 16}.

En la actualidad existen 5 tipos de medicamentos para tratar la hipercolesterolemia: inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas), resinas de unión con ácido biliar, inhibidores de la absorción de colesterol, niacina y los fibratos¹⁰.

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (p. ej., atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina), una enzima clave en la vía biosintética del colesterol, pueden reducir o bloquear la síntesis hepática de colesterol y son la piedra angular para el tratamiento reductor de LBD. Las estatinas también reducen la concentración de triglicéridos y aumentan la de LAD. Está demostrado que las estatinas reducen el riesgo de síndromes coronarios agudos y accidente cerebrovascular en la prevención secundaria¹².

Las resinas de unión con ácido biliar (p. ej., colestiramina, colestipol, colesevelam) se unen y secuestran en el intestino a los ácidos biliares que contiene colesterol. Esto disminuye la producción de receptores para LBD en el hígado, con el aumento consecuente en la eliminación del colesterol sanguíneo para la síntesis de nuevos ácidos biliares. Estos fármacos casi siempre se utilizan

como auxiliares de las estatinas en pacientes que requieren un mayor descenso en la LBD y un aumento del 3% al 5% en el colesterol LAD.

El ácido nicotínico, un congénere de la niacina, bloquea la síntesis y liberación hepática de LMBD, lo que no sólo reduce la concentración de LMBD, sino también la de LDI y LBD. El ácido nicotínico también aumenta la concentración de LAD hasta en 15% a 35%¹². Los fibratos (p. ej., fenofibrato y gemfibrozilo) también disminuyen la síntesis hepática de LMBD, pero además intensifican la eliminación de triglicéridos de la circulación, lo que reduce el nivel de triglicéridos en 20% a 50%.

Ateroesclerosis

La aterosclerosis es un tipo de arterioesclerosis o endurecimiento de las arterias. El término *ateroesclerosis*, que deriva del griego *atheros* («avena» o «pasta») y *sclerosis* («dureza»), denota la formación de lesiones fibroadiposas en la íntima de las arterias grandes y medianas, como la aorta y sus ramas, las arterias coronarias y las arterias grandes que irrigan el cerebro (figura 30-7).

Aunque ha habido un descenso gradual en la mortalidad por aterosclerosis en las últimas décadas, una complicación de ésta, la ECV, se mantiene como la principal causa de muerte entre varones y mujeres en Estados Unidos³. Es probable que el descenso reportado en la tasa de mortalidad refleje los nuevos y mejores recursos terapéuticos y las mejores prácticas de atención a la salud, consecuencia de una mayor conciencia pública sobre los factores que predisponen al desarrollo de este trastorno. En 2011, las principales complicaciones de la aterosclerosis, que incluyen cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, causaron cerca del 33,6% de las muertes en Estados Unidos¹⁷.

La aterosclerosis comienza como un proceso insidioso y las manifestaciones clínicas de la enfermedad casi nunca aparecen hasta 20 o 40 años más tarde. Las placas fibrosas a menudo empiezan a formarse en las arterias de los estadounidenses en su tercera década de vida.

Etiología y factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para la aterosclerosis es la hipercolesterolemia, que puede modificarse. Otros factores de riesgo, como el avance de la edad, el antecedente familiar de CPC prematura y el sexo masculino, no pueden modificarse. La tendencia al desarrollo de la aterosclerosis parece tener un carácter familiar. Las personas con antecedentes

familiares marcados de cardiopatía o accidente cerebrovascular por aterosclerosis tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis que aquéllos sin el antecedente familiar. Se han identificado varias alteraciones genéticas con efectos en el metabolismo de las lipoproteínas y colesterol, y parece probable que se identifiquen más en el futuro⁵. La incidencia de aterosclerosis aumenta con la edad. Si otros factores permanecen iguales, los varones tienen mayor riesgo de desarrollar ECV que las mujeres premenopáusicas, quizá por los efectos protectores de los estrógenos naturales. Después de la menopausia, la incidencia de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis en las mujeres aumenta y la frecuencia de infarto de miocardio tiende a igualarse en ambos sexos. Los principales factores de riesgo para aterosclerosis que pueden modificarse con un cambio en las conductas de atención a la salud incluyen las cifras altas de colesterol sanguíneo (sobre todo el colesterol LBD), tabaquismo, obesidad y grasa visceral, hipertensión y diabetes mellitus (factores de riesgo cardiovascular usuales). El tabaquismo tiene una estrecha relación con la ECV y la muerte súbita. El consumo durante años de una cajetilla de cigarrillos al día o más duplica el daño al endotelio. Sin embargo, la suspensión del tabaquismo reduce de manera significativa el riesgo de daño endotelial³.

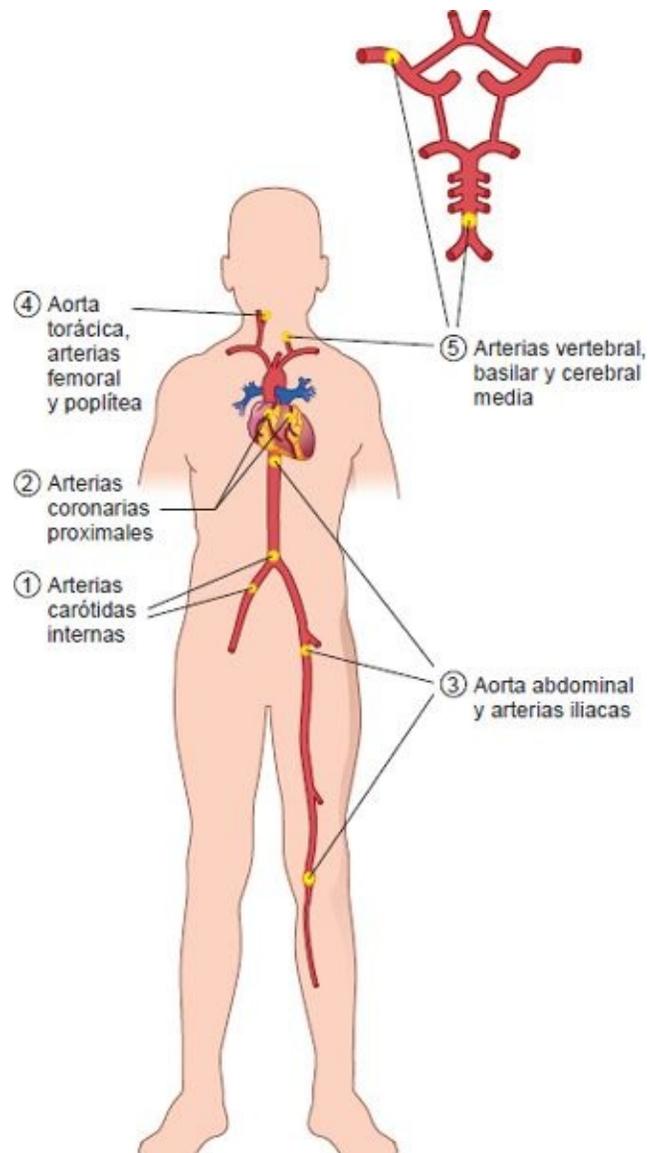


FIGURA 30-7 • Sitios de ateroesclerosis grave en orden de frecuencia (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 452). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La hipertensión o la presión arterial elevada aumentan al doble el riesgo de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica. La diabetes mellitus tipo 2 eleva más de 2 veces el riesgo de enfermedad. Cuando una persona tiene hipertensión y diabetes tipo 2, su riesgo de coronariopatía aterosclerótica se incrementa 8 veces¹.

Sin embargo, no toda la enfermedad vascular aterotrombótica puede explicarse por los factores de riesgo genéticos y ambientales conocidos. Otros factores de riesgo cardiovascular conocidos como no habituales pueden

vincularse con un mayor riesgo de aterosclerosis; incluyen la proteína C reactiva (PCR), homocisteína sérica, lipoproteína (a) sérica y agentes infecciosos^{5, 11}.

En los últimos años se ha generado un interés considerable en el papel de la inflamación en la etiología de la aterosclerosis^{10, 17, 18}. En particular, ahora la PCR se considera un marcador de riesgo mayor^{19, 20}. La PCR es un marcador sérico de la inflamación sistémica (capítulo 14). Varios estudios prospectivos indicaron que las cifras elevadas de PCR se relacionan con la enfermedad vascular. El papel fisiopatológico de la PCR en la aterosclerosis no se ha definido. Es probable que la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) sea un mejor factor predictivo del riesgo cardiovascular que la medición de lípidos sola²⁰. Además, más del 75% de los accidentes cardiovasculares ocurre en mujeres con cifras normales de LBD (<160 mg/dl)³. En el Heart Protection Study, el tratamiento con estatina disminuyó las complicaciones cardiovasculares, incluso en personas con LBD normal. Se pensó que esto se debía a los efectos anti-inflamatorios de estos agentes. La inflamación (valorada por el descenso en la PCR-as) puede reducirse con ciertos cambios en el estilo de vida (ejercicio y disminución del estrés) y con fármacos (estatinas, fibratos y tiazolidinedionas). Las concentraciones séricas de PCR-as menores de 1 mg/l, 1 a 3 mg/l y mayores de 3 mg/l corresponden a los grupos de riesgo bajo, medio y alto, respectivamente, de accidentes cardiovasculares futuros²⁰. En la mayoría de las situaciones clínicas, es probable que una sola medición de PCR-as sea adecuada, siempre que se obtengan cifras menores de 10 mg/l. Como la PCR es un reactante de fase inflamatoria aguda, las infecciones graves, traumatismos y el internamiento en el hospital pueden elevar su concentración (casi siempre 100 veces o más). Por tanto, la concentración de PCR para determinar el riesgo cardiovascular debe medirse en condiciones de estabilidad clínica. Si la cifra se mantiene muy alta, debe considerarse una fuente alternativa de inflamación sistémica²⁰.

La homocisteína proviene del metabolismo de la metionina dietética, un aminoácido abundante en la proteína animal. El metabolismo normal de la homocisteína requiere cantidades adecuadas de folato, vitamina B₆, vitamina B₁₂ y riboflavina. La homocisteína inhibe elementos de la cascada anticoagulante y se relaciona con daño endotelial, el cual se considera un primer paso importante en el desarrollo de la aterosclerosis^{3, 5}. Sin embargo, casi nunca se recomienda la complementación con ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ para reducir la concentración plasmática de homocisteína en la prevención primaria o secundaria de la ECV, según la evidencia clínica relevante.

La lipoproteína (a) tiene composición similar a la LBD y es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CPC prematura; por su parte la lipoproteína (a) puede causar aterosclerosis por la unión con macrófagos mediante un receptor de alta afinidad que induce la formación de células espumosas y el depósito de colesterol en placas ateroscleróticas. Debe medirse la concentración de lipoproteína (a) en personas con enfermedad coronaria prematura o antecedente familiar positivo, ya que no se modifica con los fármacos hipolipémicos habituales¹⁸. Está demostrado que la cifra de lipoproteína (a) disminuye con la utilización de ácido nicotínico⁵. La concentración deseable es menor de 14 mg/dl.

También ha crecido el interés en la posible relación entre los agentes infecciosos (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*, virus herpes, citomegalovirus) y el desarrollo de enfermedad vascular. Se ha demostrado la presencia de estos agentes en las lesiones ateromatosas mediante análisis inmunocitoquímico, pero no se ha establecido una relación causa-efecto. Es posible que los organismos participen en el desarrollo de la aterosclerosis porque inician e intensifican la respuesta inflamatoria².

Patogénesis

Las lesiones formadas en la aterosclerosis son de 3 tipos: la estría grasa, la placa ateromatosa fibrosa y la lesión complicada. Las últimas 2 son las causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las *estrías grasas* son zonas delgadas, planas y de coloración amarilla en la íntima que crecen de manera progresiva para convertirse en lesiones más gruesas y un poco elevadas mientras crecen en longitud. En el examen histológico, consisten en macrófagos y CML distendidas con lípidos para formar células espumosas. Las estrías grasas se forman en niños, a menudo en el primer año de edad^{1, 3}. Esto ocurre sin importar la región geográfica, sexo o etnia. Su número aumenta hasta cerca de los 20 años de edad y luego permanecen estáticas o regresan. El daño al endotelio es un marcador temprano que luego puede volverse aterosclerótico. Una vez que el endotelio se daña, los monocitos circulantes y los lípidos empiezan a adherirse al área. Esta *placa ateromatosa fibrosa* se caracteriza por un color gris a blanco perlado producido por los macrófagos que ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas y forman una estría grasa visible. Con el tiempo, las estrías grasas crecen y proliferan al músculo liso. Conforme aumenta el tamaño de las lesiones, invaden el lumen de la arteria. Los macrófagos liberan sustancias que causan inflamación y al final pueden ocluir el vaso o predisponer a la formación de un trombo, lo que reduce

el flujo sanguíneo (figura 30-8². Como el flujo sanguíneo se relaciona con el radio elevado a la cuarta potencia, la reducción en el flujo sanguíneo aumenta conforme la enfermedad evoluciona.

Las lesiones complicadas más avanzadas incluyen hemorragia, ulceración y depósitos de tejido cicatricial. La trombosis es la principal complicación de la aterosclerosis; la causa es el enlentecimiento y turbulencia del flujo sanguíneo en la región de la placa y la ulceración de la placa. El trombo puede ocluir un vaso pequeño en el corazón y el cerebro. Además, es posible que se formen aneurismas en las arterias debilitadas por la formación extensa de placa.

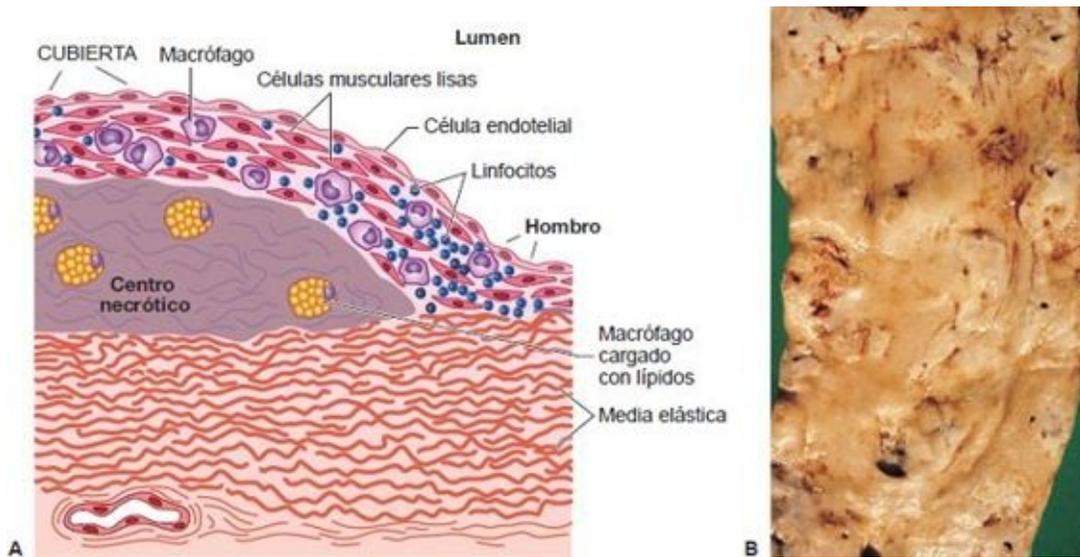


FIGURA 30-8 • Placa fibroadiposa de aterosclerosis. (A) En esta placa fibrosa ya desarrollada, el centro contiene macrófagos llenos con lípido y detritos de células musculares lisas (CML) necróticas. La cubierta «fibrosa» está compuesta sobre todo por CML, que producen colágeno, pequeñas cantidades de elastina y glucosaminoglucanos. También se muestran macrófagos infiltrados y linfocitos. Nótese que el endotelio sobre la superficie de la cubierta fibrosa a menudo parece intacto. (B) la aorta muestra placas marrones discretas y elevadas. También son evidentes las ulceraciones focales en la placa (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 447-448). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque se han identificado los factores de riesgo relacionados con la aterosclerosis mediante estudios epidemiológicos, aún quedan muchas interrogantes sin respuesta sobre los mecanismos por los que estos factores de riesgo contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis. El endotelio vascular, formado por una sola capa de células con uniones entre ellas, en condiciones normales actúa como una barrera selectiva que protege las capas subendoteliales al interactuar con las células sanguíneas y otros componentes de la sangre. Una hipótesis de la formación de la placa sugiere que la lesión en la capa endotelial

del vaso es el factor iniciador en el desarrollo de la aterosclerosis^{3, 5}. Varios factores se consideran posibles agentes nocivos, incluidos los productos del tabaco en los fumadores, mecanismos inmunitarios y estrés mecánico como el relacionado con la hipertensión. El hecho de que las lesiones ateroscleróticas tiendan a formarse en los puntos de ramificación vascular o en los sitios donde hay flujo turbulento sugiere la posible participación de factores hemodinámicos.

Se cree que también la hiperlipidemia, sobre todo por LBD con su alto contenido de colesterol, tiene un papel activo en la patogénesis de la lesión aterosclerótica. Las interacciones entre el endotelio vascular y los leucocitos, en particular los monocitos (macrófagos sanguíneos), ocurren de manera normal durante toda la vida; estas interacciones se incrementan cuando la concentración sanguínea de colesterol es elevada. Una de las respuestas más tempranas al colesterol elevado es la unión de los monocitos con el endotelio⁵. Se ha observado que los monocitos migran a través de las uniones intercelulares del endotelio hacia los espacios subendoteliales, donde se transforman en macrófagos.

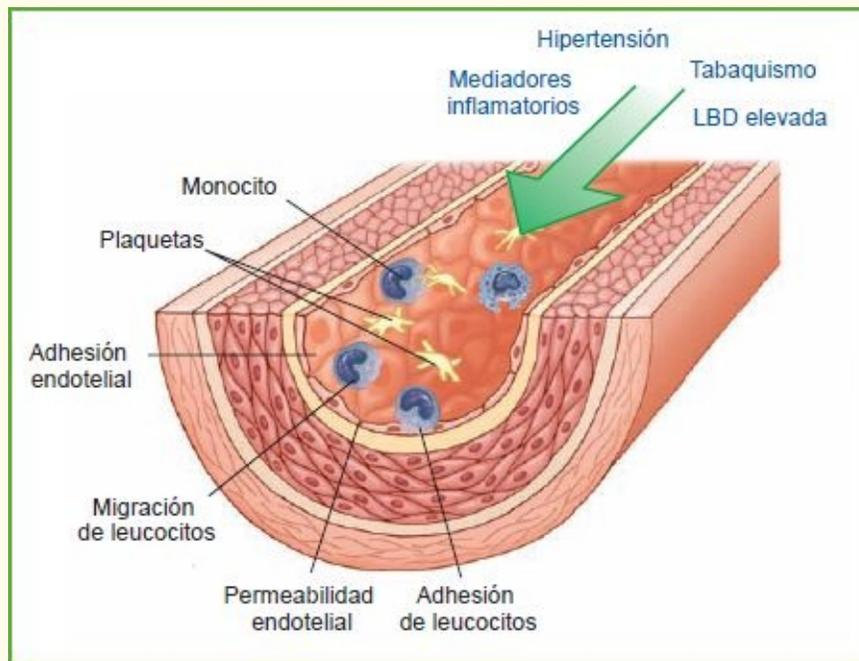
Los macrófagos activados liberan radicales libres que oxidan la LBD. La LBD oxidada es tóxica para el endotelio, causa pérdida endotelial y exposición del tejido subendotelial a los componentes sanguíneos. Esto induce la adhesión y agregación plaquetarias y los depósitos de fibrina. Las plaquetas y los macrófagos activados liberan varios factores que parecen inducir factores de crecimiento, los que a su vez modulan la proliferación de CML y el depósito de MEC en las lesiones^{3, 5}. Los macrófagos activados también ingieren LBD oxidada (por captación a través del receptor eliminador) para convertirse en células espumosas, presentes en todas las etapas de la formación de la placa aterosclerótica. Los lípidos liberados de las células espumosas necróticas se acumulan y forman el centro lipídico de las placas inestables. Por lo general, las características histológicas de las placas inestables incluyen un centro lipídico grande, infiltrado inflamatorio y una cubierta fibrosa delgada²¹. Estas «placas vulnerables» tienen riesgo de ruptura (ruptura de placa), a menudo en el hombro de la placa (figura 30-8A), donde la cubierta fibrosa es más delgada (por la presencia de células inflamatorias locales y mediadores que degradan la cubierta) y el estrés mecánico es mayor¹⁹.

Comprensión

Desarrollo de aterosclerosis

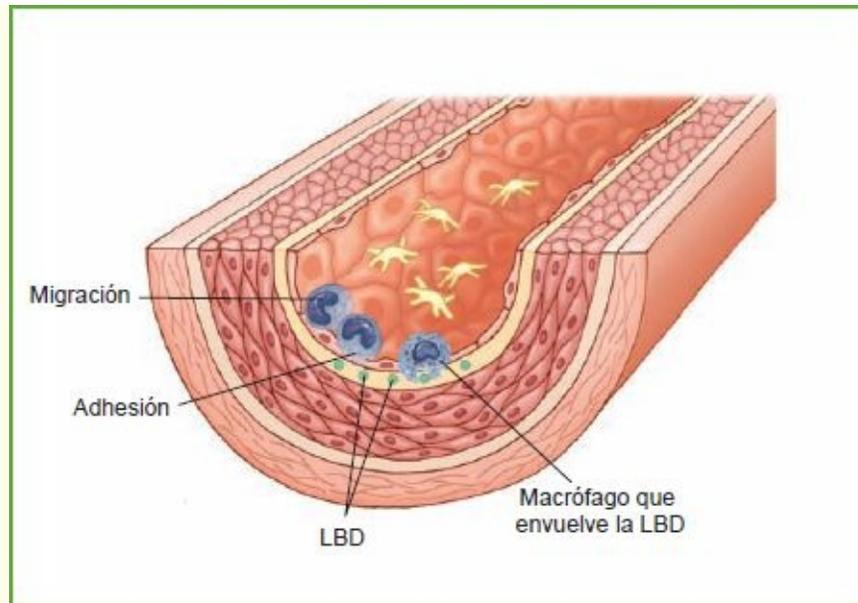
La aterosclerosis se caracteriza por el desarrollo de lesiones ateromatosas en el recubrimiento íntimo de arterias grandes y

medianas que sobresalen del lumen y al final pueden obstruir el flujo sanguíneo. El desarrollo de lesiones ateroscleróticas es un proceso progresivo que incluye (1) lesión celular endotelial, (2) migración de células inflamatorias, (3) proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos y (4) desarrollo gradual de la placa ateromatosa con un centro de lípidos.



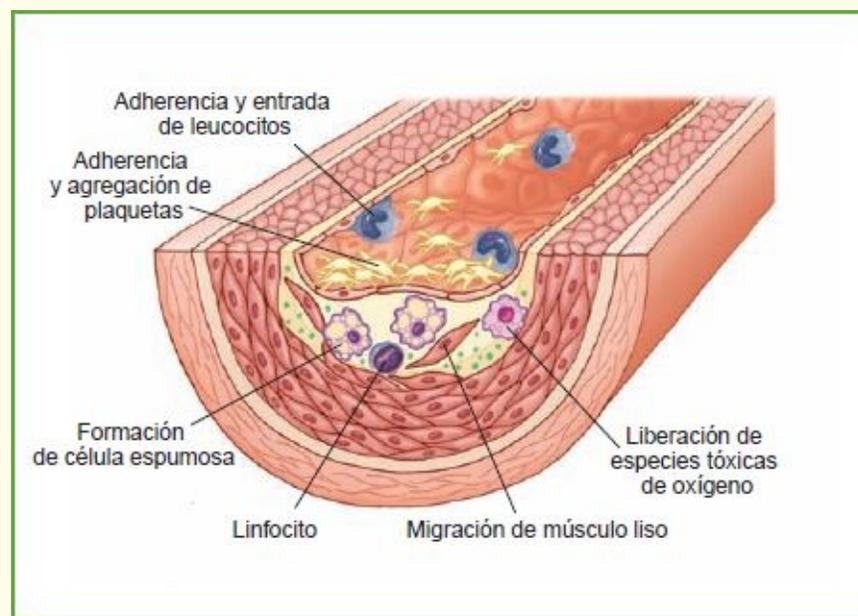
Lesión celular endotelial

El endotelio vascular consiste en una sola capa de células unidas entre sí que en condiciones normales protege a las capas subendoteliales de la interacción con las células sanguíneas y otros componentes de la sangre. Los factores como el tabaquismo, aumento en la concentración de lipoproteína de baja densidad (LBD), mecanismos inmunitarios y estrés mecánico relacionados con la hipertensión tienen la capacidad de causar lesión endotelial, con adhesión de monocitos y plaquetas



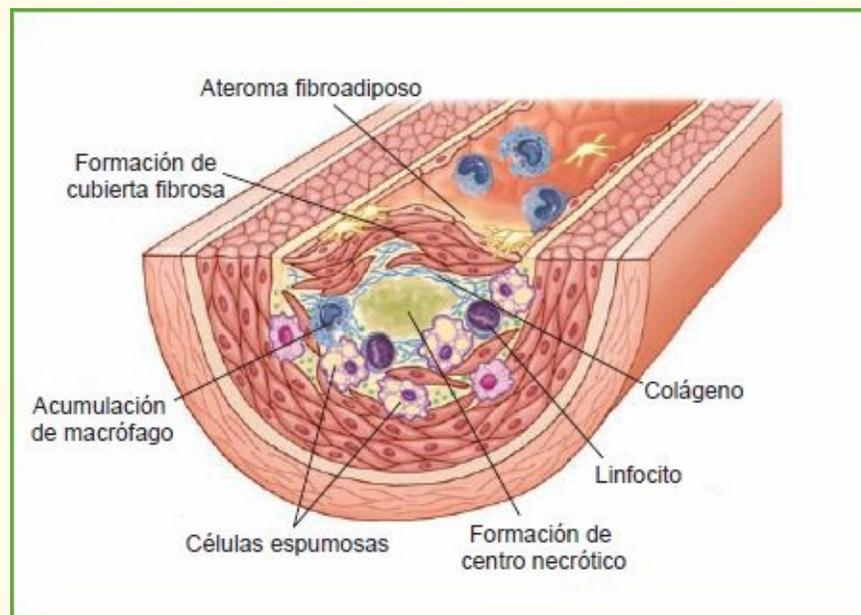
Migración de células inflamatorias

En etapas tempranas del desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, las células endoteliales empiezan a expresar moléculas de adhesión selectivas que se unen con monocitos y otras células inflamatorias, las cuales inician las lesiones ateroscleróticas. Después que los monocitos se adhieren al endotelio, migran entre las células endoteliales para localizarse en la íntima, transformarse en macrófagos y atrapar lipoproteínas, en especial LBD.



Acumulación de lípido y proliferación de células musculares lisas

Aunque la atracción de monocitos a la pared arterial y su diferenciación subsiguiente en macrófagos activados que eliminan LBD de la circulación tienen efecto protector, también contribuye al desarrollo de aterosclerosis. Los macrófagos activados liberan especies tóxicas de oxígeno que oxidan la LBD. Luego, la LBD oxidada es ingerida por los macrófagos mediante receptores captadores, distintos del receptor para LBD, lo que conduce a la formación de células espumosas, que son el principal componente de las lesiones ateroscleróticas. Los macrófagos activados también producen factores de crecimiento que contribuyen a la migración y proliferación de células musculares lisas y la elaboración de matriz extracelular (MEC).



Estructura de la placa

Las placas ateroscleróticas consisten en un agregado de células musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos; MEC, que incluye fibras colágenas y elásticas; y lípidos intracelulares y extracelulares. Por lo general, la cubierta fibrosa superficial está formada por células musculares lisas y MEC densa. Justo debajo y al lado de la cubierta fibrosa existe un área celular (el hombro) consistente en macrófagos, células musculares lisas y linfocitos. Debajo de la capa fibrosa existe un centro de células espumosas cargadas con lípidos y detritos grasos. La ruptura, ulceración o erosión de una cubierta fibrosa inestable o vulnerable puede causar hemorragia dentro de la placa u oclusión trombótica del lumen vascular.

Manifestaciones clínicas

La aterosclerosis comienza como un proceso insidioso, por lo general no hay manifestaciones clínicas de la enfermedad durante 20 a 40 años o más. Las placas fibrosas a menudo comienzan a aparecer en las arterias de los estadounidenses en su tercera década de vida. Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis dependen de los vasos implicados y la magnitud de la obstrucción vascular.

Las placas (lesiones) ateroscleróticas ejercen sus efectos por:

- Estrechamiento del vaso con producción de isquemia.
- Obstrucción súbita del vaso por hemorragia o ruptura de la placa.
- Trombosis y formación de émbolos a causa del daño al endotelio vascular.
- Formación de aneurisma por debilitamiento de la pared vascular³.

En los vasos más grandes, como la aorta, las complicaciones importantes son la formación de un trombo y el debilitamiento de la pared vascular. En las arterias de tamaño mediano, como las coronarias y las cerebrales, son más frecuentes la isquemia y el infarto por la oclusión vascular. Aunque la aterosclerosis puede afectar cualquier órgano o tejido, las arterias que irrigan el corazón, cerebro, riñones, extremidades inferiores e intestino delgado son las afectadas con más frecuencia.

Vasculitis

Las vasculitis son un grupo de trastornos vasculares que causan lesión inflamatoria y necrosis de la pared del vaso sanguíneo. Las vasculitis, que son una vía común de compromiso tisular y orgánico en muchas enfermedades distintas, afectan a las células endoteliales y las CML de la pared vascular³. Pueden afectar los vasos de cualquier tipo (arterias, venas y capilares) de cualquier órgano. Como alteran venas y capilares, los términos *vasculitis*, *angitis* y *arteritis* a menudo se utilizan de manera indistinta. Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen fiebre, mialgia, artralgia y malestar. Las vasculitis pueden producirse por lesión directa al vaso, agentes infecciosos o procesos inmunitarios; también pueden ser secundarias a otros estados patológicos, como lupus eritematoso sistémico. Los agentes físicos, como el frío (p. ej., congelación), radiación (p. ej., quemadura solar), lesión mecánica, mecanismos inmunitarios y toxinas causan daño vascular secundario, lo que a menudo causa necrosis de los vasos. En ocasiones las vasculitis se relacionan con *anticuerpos*

citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA). Son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas en el citoplasma de los neutrófilos; pueden causar daño endotelial³. Los títulos de ANCA séricos, que pueden relacionarse con la actividad de la enfermedad, pueden ser un marcador diagnóstico cuantitativo útil en estos trastornos.

Las vasculitis a menudo se clasifican con base en su etiología, hallazgos patológicos y pronóstico. Un sistema de clasificación divide los trastornos en 3 grupos: (1) vasculitis de vasos pequeños, (2) de vasos medianos y (3) de vasos grandes^{3, 5} (tabla 30-2). Los vasos pequeños se refieren a las arterias pequeñas (sólo enfermedad relacionada con ANCA), arteriolas, vénulas y capilares; los vasos medianos son arterias y arteriolas de tamaño mediano y pequeño; y los vasos grandes se refieren a la aorta y sus principales ramas. Las vasculitis de vasos pequeños participan en distintas enfermedades, la mayoría de las cuales está mediada por una reacción de hipersensibilidad con complejos inmunitarios tipo III. Con frecuencia afectan la piel y a menudo son una complicación de alguna enfermedad subyacente (p. ej., vasculitis relacionada con neoplasias o enfermedad del tejido conectivo) y exposición a agentes ambientales (p. ej., vasculitis en la enfermedad del suero y urticarial). Las vasculitis de pequeños vasos positiva para ANCA incluyen la poliangitis microscópica, granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss. Estas vasculitis positivas para ANCA se tratan con regímenes similares²².

Las vasculitis de vasos medianos producen daño necrosante a las arterias musculares de tamaño intermedio de los principales sistemas orgánicos. Este grupo incluye la poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki y tromboangitis ocluyente. Las vasculitis de vasos grandes afectan las arterias elásticas. Incluyen la arteritis de células gigantes (temporal), polimialgia reumática y arteritis de Takayasu. La siguiente discusión se enfoca en 2 de las vasculitis: la poliarteritis nodosa y la arteritis de células gigantes (temporal).

Poliarteritis nodosa

La *poliarteritis nodosa*, llamada así por los numerosos nódulos encontrados en el curso de las arterias musculares, es una enfermedad inflamatoria multisistémica primaria de los vasos sanguíneos pequeños y medianos, sobre todo los de los riñones, hígado, intestino, nervios periféricos, piel y músculo. La enfermedad es más frecuente en varones.

TABLA 30-2 CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

GRUPO	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Vasculitis de vasos pequeños	Poliangitis microscópica	Vasculitis necrosante con pocos o ningún depósito inmunitario, afecta vasos sanguíneos medianos y pequeños, incluidos capilares, vénulas y arteriolas; es frecuente la glomerulonefritis necrosante y el compromiso de los capilares pulmonares
	Granulomatosis de Wegener	Inflamación granulomatosa que afecta las vías respiratorias y vasculitis necrosante que afecta capilares, vénulas, arteriolas y arterias; es frecuente la glomerulonefritis necrosante
Vasculitis de vasos medianos	Poliarteritis nodosa	Inflamación necrosante de arterias pequeñas y medianas sin vasculitis en arterias, capilares ni vénulas; casi siempre se relaciona con enfermedad subyacente o agentes ambientales
	Enfermedad de Kawasaki	Afecta arterias grandes, medianas y pequeñas (a menudo las coronarias) y se relaciona con síndrome de ganglio linfático mucocutáneo; casi siempre ocurre en niños pequeños
	Tromboangitis obliterante	Inflamación aguda y crónica, segmentaria, con trombosis de las arterias medianas y pequeñas, sobre todo las arterias tibial y radial, aunque a veces se extiende a venas y nervios de las extremidades; ocurre casi sólo en varones que son grandes fumadores
Vasculitis de vasos grandes	Arteritis de células gigantes (temporal)	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas principales con predilección por ramas extracraneales de la arteria carótida; infiltración de la pared vascular con células gigantes y células mononucleares; casi siempre ocurre en personas mayores de 50 años y a menudo se relaciona con polimialgia reumática
	Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa de la aorta y sus ramas; casi siempre ocurre en sujetos mejores de 50 años

Etiología

La causa de la poliarteritis nodosa se desconoce. Puede desarrollarse en drogadictos y a veces se relaciona con la utilización de ciertos fármacos, como alopurinol y sulfonamidas. Existe una relación entre la poliarteritis nodosa y la hepatitis B₁₂, del 10% al 30% de las personas con la enfermedad tiene anticuerpos contra hepatitis B. Otras relaciones incluyen otitis media grave, tricoleucemia y tratamiento de desensibilización para alergias. Las personas con enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren primario pueden tener manifestaciones similares a las de la poliarteritis nodosa primaria²³.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la poliarteritis nodosa puede ser agudo, subagudo o crónico, con largos períodos asintomáticos³. Los signos y síntomas clínicos varían por el compromiso vascular variado. Casi siempre comienza con quejas de anorexia, pérdida de peso, fiebre y fatiga, a menudo acompañadas de signos de compromiso orgánico. Los riñones son los órganos más afectados y la hipertensión es una manifestación frecuente del trastorno. El compromiso gastrointestinal se manifiesta con dolor abdominal, náuseas, vómito o diarrea. Son frecuentes la mialgia, artralgia y artritis, igual que las neuropatías periféricas con parestesia, dolor y debilidad. Las complicaciones del sistema nervioso central incluyen accidente cerebrovascular trombótico y hemorrágico. Las

manifestaciones cardíacas son resultado del compromiso de las arterias coronarias. También puede haber lesiones cutáneas, que son muy variables; incluyen áreas con coloración azul y moteada en la piel de las extremidades llamadas *livedo reticular*, púrpura (coloración negra y azul por hemorragia en la piel), urticaria (ronchas) y úlceras.

Diagnóstico y tratamiento

Aunque los hallazgos de laboratorio son variables, incluyen aumento en la velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, anemia y signos de compromiso orgánico como hematuria y resultados alterados en las pruebas de función hepática. El diagnóstico se confirma en muestras de biopsia que muestran vasculitis necrosante de arterias pequeñas y grandes. El tratamiento incluye corticoesteroides en dosis altas y a menudo inmunosupresores citotóxicos (p. ej., azatioprina, ciclofosfamida). Por lo general se administra el inmunosupresor citotóxico por 3 meses, seguido de glucocorticoides en dosis descendente en los 4 meses siguientes²². Antes de que se dispusiera de corticoesteroides e inmunosupresores, muchas veces la enfermedad era mortal. Para personas con poliarteritis nodosa relacionada con hepatitis B₁₂, está indicado el tratamiento agresivo simultáneo de la hepatitis con antivirales.

Arteritis temporal de células gigantes

La arteritis temporal (arteritis de células gigantes) es la vasculitis más frecuente; es un trastorno inflamatorio focal de las arterias medianas y grandes. Afecta sobre todo a los ramos del cayado aórtico, incluidas las arterias temporal superficial, vertebral, oftálmica y ciliar posterior. El trastorno evoluciona hasta afectar toda la pared arterial, con necrosis focal e inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas (figura 30-9). Es más frecuente en adultos de edad avanzada, con una proporción entre mujeres y varones de 2:1. Se desconoce la causa, pero se ha sugerido un origen autoinmunitario, como una respuesta inmunitaria inicial mediada por células T³.

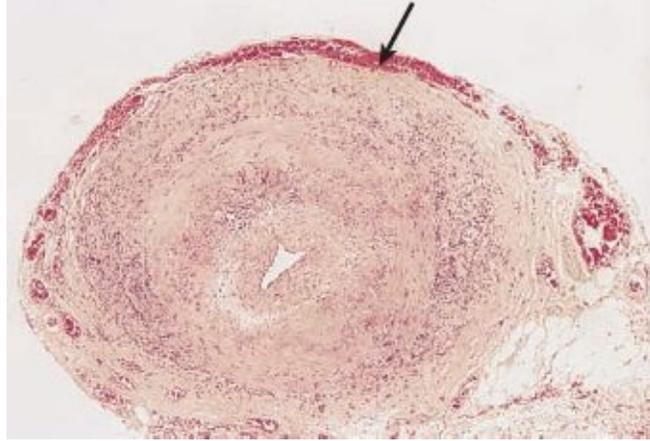


FIGURA 30-9 • Arteritis temporal. Una micrografía de una arteria temporal que muestra inflamación crónica en toda la pared, células gigantes (*flecha*) y estrechamiento grave del lumen por engrosamiento de la íntima (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 466). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Este trastorno a menudo es de inicio insidioso y puede anunciarse por el inicio súbito de cefalea; sensibilidad sobre la arteria; inflamación y enrojecimiento de la piel de la zona; visión borrosa o diplopía; y dolor facial. Casi la mitad de las personas afectadas tiene compromiso sistémico en forma de polimialgia reumática. Hasta el 10% de las personas con arteritis de células gigantes desarrolla un aneurisma aórtico (sobre todo torácico).

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas; un aumento característico en la velocidad de eritrosedimentación y PCR; y biopsia de la arteria temporal. El tratamiento incluye dosis altas de corticoesteroides sin demora por el riesgo significativo de síntomas visuales. Antes que las personas con este trastorno fueran tratadas con corticoesteroides, casi el 80% desarrollaba ceguera por el compromiso de la arteria ciliar posterior. La dosis inicial típica de prednisolona es 40 mg/día a 60 mg/día durante 4 semanas^{22, 23}.

Enfermedad arterial de las extremidades

Los trastornos en la circulación de las extremidades a menudo se refieren como *trastornos vasculares periféricos*. En muchos aspectos, los trastornos que afectan las arterias de las extremidades son los mismos que alteran las arterias coronarias y cerebrales, ya que causan isquemia, dolor, disfunción y en algunos casos, infarto y necrosis del tejido. No sólo los efectos son similares, sino que los cambios patológicos que afectan la circulación en las extremidades son idénticos. Esta sección se enfoca en la oclusión arterial aguda de las

extremidades, enfermedad oclusiva aterosclerótica, tromboangitis obliterante y enfermedad y fenómeno de Raynaud.

Oclusión arterial aguda

La oclusión arterial aguda es un fenómeno súbito que interrumpe el flujo arterial a los tejidos u órgano afectados. La mayoría de estos episodios son resultado de un émbolo o un trombo. Aunque son mucho menos frecuentes que los émbolos y trombos, el traumatismo o espasmo arterial causado por cateterización arterial es otra causa posible de oclusión arterial aguda.

Etiología y patogénesis

Un émbolo es una partícula que se mueve con libertad, como un coágulo sanguíneo que se desprende y viaja en los vasos más grandes de la circulación hasta que se aloja en un vaso más pequeño y ocluye el flujo sanguíneo. La mayoría de los émbolos se originan en el corazón y se deben a trastornos que inducen el desarrollo de coágulos en la pared de una cámara cardíaca o superficie valvular. Por lo general, los émbolos son complicación de la enfermedad cardíaca: cardiopatía isquémica con o sin infarto, fibrilación auricular o cardiopatía reumática. Las válvulas cardíacas prostéticas son otra fuente posible de émbolos. Otros tipos de émbolos son los grasos que se originan en la médula ósea de huesos fracturados, embolia aérea en el pulmón y embolia de líquido amniótico que se produce durante el parto. La embolia arterial aguda se relaciona con un riesgo del 5% al 25% de pérdida de la extremidad afectada y un incremento del 25% al 30% en la mortalidad intrahospitalaria. La enfermedad cardíaca es la causa de más de la mitad de estos decesos.

Un trombo es un coágulo sanguíneo que se forma en la pared de un vaso y continúa en crecimiento hasta alcanzar un tamaño que obstruye el flujo sanguíneo. Los trombos a menudo se forman como resultado de la erosión o ruptura de la cubierta fibrosa de una placa aterosclerótica.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la oclusión arterial aguda dependen de la arteria afectada y la calidad de la circulación colateral. Los émbolos tienden a alojarse en las bifurcaciones de las arterias principales, como la aorta, iliacas, femorales y poplíteas⁵. El cuadro clínico de la embolia arterial aguda a menudo se describe con 7 «P»:

- Punzada (inicio agudo).
- Palidez.
- Polar (frialdad).
- Pulso ausente.
- Padecimiento (dolor).
- Parestesia.
- Parálisis.

La oclusión en una extremidad causa dolor agudo de inicio súbito con entumecimiento, hormigueo, debilidad, palidez y frialdad. A menudo existe una línea bien delineada que delimita el tejido oxigenado sobre el nivel de obstrucción y el tejido isquémico distal a la obstrucción. Hay ausencia de pulsos distales a la oclusión. Estos cambios van seguidos poco después por cianosis, piel moteada y pérdida de la función sensorial, refleja y motora. A menos que se restaure el flujo sanguíneo, el tejido muere.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la oclusión arterial aguda se basa en los signos de alteración en el flujo sanguíneo. Incluye valoración visual, palpación de pulsos y métodos para valorar el flujo sanguíneo. El tratamiento de la oclusión arterial aguda se enfoca en restaurar el flujo sanguíneo. Cuando se ocluye una arteria grande, el tratamiento óptimo es la embolectomía, que es la extirpación quirúrgica del trombo.

El tratamiento trombolítico (estreptocinasa o activador tisular del plasminógeno) puede utilizarse como un intento por disolver el coágulo. Por lo general, se administra tratamiento anticoagulante (heparina) para prevenir la extensión de la embolia y prevenir la progresión del trombo original. Debe evitarse la aplicación de frío, y la extremidad debe protegerse de la lesión con superficies duras y la ropa de cama que la cubre.

Enfermedad oclusiva aterosclerótica

La aterosclerosis es causa importante de enfermedad arterial periférica (EAP) y se observa más a menudo en los vasos de las extremidades inferiores. En ocasiones el trastorno se refiere como *arterioesclerosis obliterante*. Los vasos afectados con mayor frecuencia son las arterias femoral, superficial y poplítea. Cuando las lesiones se desarrollan en la pierna y el pie, las arterias afectadas más a menudo son la tibial, peronea común o pedia. La enfermedad es más frecuente

en varones y en las mujeres conforme avanza la edad. Cerca del 20% de las personas mayores de 70 años tienen EAP^{24, 25}.

Etiología

Los factores de riesgo para este trastorno son similares a los de la aterosclerosis. El tabaquismo contribuye a la progresión de la aterosclerosis en las extremidades inferiores y al desarrollo de síntomas de isquemia. Las personas con diabetes mellitus desarrollan enfermedad vascular más extensa y con avance más rápido que los no diabéticos.

Manifestaciones clínicas

Como con la aterosclerosis en otros sitios, los signos y síntomas de la oclusión vascular son graduales. Por lo general existe un estrechamiento de al menos el 50% del vaso antes que aparezcan manifestaciones de isquemia. El síntoma principal de la enfermedad arterial obstructiva crónica es la *claudicación intermitente*, o dolor durante la marcha²⁵. Las personas con el trastorno casi siempre se quejan de dolor en la pantorrilla porque el músculo gastrocnemio tiene el mayor consumo de oxígeno entre todos los grupos musculares de la pierna durante la marcha. Algunas personas se quejan de una sensación de dolorimiento vago o entumecimiento, más que de dolor. Otras actividades, como la natación, ciclismo y ascenso de escaleras emplean otros grupos musculares y es probable que no causen la misma intensidad de molestia que la marcha.

Otros signos de isquemia incluyen cambios atróficos y adelgazamiento de la piel y tejidos subcutáneos en la pierna, así como disminución en el tamaño de los músculos de la pantorrilla. Con frecuencia el pie está frío, los pulsos poplíteo y pedio son débiles o ausentes. El color de la extremidad se aclara con la elevación de la pierna por los efectos de la gravedad en la presión de perfusión, y adquiere un color rojo oscuro cuando está en posición inferior por el aumento autorregulatorio del flujo sanguíneo y el aumento de la presión de perfusión debido a la gravedad.

Cuando el flujo sanguíneo disminuye al grado de no cubrir las necesidades mínimas del músculo en reposo y los nervios, aparecen el dolor isquémico en reposo, ulceración y gangrena. Conforme se desarrolla la necrosis tisular, suele haber dolor intenso en la región con alteración cutánea, más intenso por la noche, con la elevación de la extremidad y menos intenso durante la bipedestación²⁵.

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos incluyen inspección de las extremidades en busca de signos de isquemia leve crónica, como atrofia cutánea, uñas de los pies frágiles, pérdida del vello, palidez, frialdad o rubor por declive. La palpación de los pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior y dorsal del pie permite calcular el nivel y grado de obstrucción. El índice tobillo-brazo (o sea, entre las arterias tibial y la radial) de la presión arterial sistólica se utiliza para detectar una obstrucción significativa; un índice menor de 0,9 indica oclusión. En condiciones normales, la presión sistólica en el tobillo es superior a la braquial porque la presión sistólica y la presión del pulso tienden a aumentar conforma la onda de presión se aleja del corazón. La presión arterial se mide en varios niveles de la pierna para determinar el nivel de obstrucción. Puede utilizarse un estetoscopio con ecografía Doppler para detectar los pulsos y medir la presión arterial. También se utilizan como métodos diagnósticos las imágenes por ecografía, la arteriografía por imagen por resonancia magnética (IRM), arteriografía tomográfica computarizada (TC) espiral y la angiografía con contraste invasiva.

Tratamiento

Los 2 objetivos del tratamiento en personas con EAP son (1) disminuir su considerable riesgo cardiovascular y (2) aliviar los síntomas. Las personas con EAP deben evaluarse en busca de aterosclerosis coronaria y cerebrovascular concurrente. El riesgo de muerte, sobre todo por fenómenos coronarios y cerebrovasculares, es más alto que si no tuvieran EAP²⁵. También es importante señalar otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, hipertensión, concentraciones altas de lípidos y diabetes. Debe recomendarse la suspensión del tabaquismo y los problemas de salud coexistentes deben tratarse en forma apropiada.

Los fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) reducen en cerca del 25% la tasa de mortalidad vascular en personas con EAP²⁵. Otros medicamentos útiles incluyen estatinas, cilostazol (un inhibidor de la fosfodiesterasa) y pentoxifilina (un antagonista del receptor para difosfato de adenosina (ADP) que disminuye la viscosidad sanguínea y mejora la flexibilidad de los eritrocitos). Los tejidos de las extremidades afectadas por aterosclerosis se lesionan con facilidad y se curan con lentitud. El tratamiento incluye medidas enfocadas en la protección de los tejidos afectados y en la conservación de la capacidad funcional. Casi siempre se alienta a caminar (despacio) hasta el punto de la claudicación, ya que esto aumenta la circulación colateral.

Por lo general, la intervención percutánea o quirúrgica se reserva para la persona con claudicación incapacitante o con isquemia que pone en peligro la

extremidad. La cirugía (injerto para derivación femoropoplítea con una sección de la vena safena) está indicada en algunos casos graves. En pacientes diabéticos a menudo están afectadas las arterias peroneas entre las rodillas y los tobillos, lo que dificulta la revascularización. La tromboendarterectomía con extracción del centro oclusivo del tejido aterosclerótico puede hacerse si la sección afectada del vaso es muy corta. Otra forma de tratamiento es la angioplastia transluminal percutánea y la colocación de una endoprótesis, en la que se introduce un catéter con globo en la región estrechada y el globo se infla para aumentar el diámetro vascular^{24, 25}.

Tromboangitis obliterante

La tromboangitis obliterante, o enfermedad de Buerger, es un trastorno arterial inflamatorio (una arteritis) que induce formación de trombos. El trastorno afecta las arterias medianas, casi siempre los vasos plantares y digitales del pie y la parte inferior de la pierna. También puede afectar las arterias del brazo y la mano. Se caracteriza por inflamación aguda y crónica, segmentaria y formadora de trombos. Aunque afecta sobre todo a las arterias, con frecuencia se extiende y compromete las venas y nervios adyacentes. La enfermedad casi siempre se observa en personas menores de 35 años de edad con tabaquismo intenso.

Etiología y patogénesis

La patogénesis de la enfermedad de Buerger todavía está en el campo de la especulación. Sin embargo, el tabaquismo y en algunos casos el tabaco mascado parecen participar. Se ha sugerido que la nicotina tiene un efecto directo tóxico en las células endoteliales y puede desencadenar una respuesta inmunitaria³. Se sugieren influencias genéticas porque es más prevalente en ciertos grupos étnicos.

Manifestaciones clínicas

El dolor es el síntoma principal de esta enfermedad. Por lo general se debe a isquemia distal. Durante las etapas tempranas del trastorno existe claudicación intermitente en el arco del pie y los dedos. En casos graves, el dolor se presenta incluso en reposo. La circulación alterada aumenta la sensibilidad al frío. Los pulsos periféricos están disminuidos o ausentes y existen cambios en el color de la extremidad. En los casos con avance moderado, la extremidad se vuelve cianótica cuando la persona se pone en posición vertical; los dedos pueden adquirir un tono azul rojizo incluso sin encontrarse en declive. Con la falta de

flujo sanguíneo, la piel adquiere una apariencia delgada y brillante, se reducen el crecimiento del vello y la nutrición cutánea. La isquemia crónica hace que las uñas se vuelvan gruesas y malformadas. Si la enfermedad progresa, al final los tejidos se ulceran y aparecen cambios gangrenosos que ameritan amputación.

Diagnóstico y tratamiento

Los métodos diagnósticos son similares a los de la enfermedad aterosclerótica de las extremidades inferiores. Como parte del programa terapéutico para tromboangitis obliterante, es obligatorio que la persona suspenda el consumo de tabaco. Incluso deben eliminarse el tabaquismo pasivo y el tratamiento de reemplazo con nicotina. Otras medidas terapéuticas tienen importancia secundaria y se enfocan en métodos para inducir vasodilatación y prevenir la lesión del tejido. Puede recurrirse a la simpatectomía para aliviar las manifestaciones del espasmo vascular de esta enfermedad.

Enfermedad y fenómeno de Raynaud

La enfermedad o fenómeno de Raynaud es un trastorno funcional causado por vasoespasmo intenso de las arterias y arteriolas en los dedos de las manos, con menor frecuencia de los pies. Este trastorno frecuente afecta del 3% al 5% de la población y es más frecuente en las mujeres. Existen 2 tipos: el primario, llamado *enfermedad de Raynaud*, carece de una causa demostrable; el tipo secundario, llamado *fenómeno de Raynaud*, se relaciona con otras enfermedades o causas conocidas de espasmo vascular^{3, 5, 26}.

Etiología y patogénesis

El vasoespasmo es una respuesta constrictora excesiva a estímulos que en condiciones normales sólo producen vasoconstricción moderada. En contraste con lechos circulatorios regionales inervados por fibras vasodilatadoras y vasoconstrictoras, los vasos cutáneos de los dedos de manos y pies sólo están inervados por fibras vasoconstrictoras simpáticas. En estos vasos, la dilatación ocurre por retiro del estímulo simpático. El enfriamiento de partes específicas del cuerpo, como la cabeza, cuello y tronco, produce una disminución del flujo sanguíneo digital mediada por nervios simpáticos, lo mismo ocurre con el estrés emocional.

La enfermedad de Raynaud se desencadena por la exposición al frío o a emociones intensas y casi siempre se limita a los dedos. También tiene una evolución más benigna que el fenómeno de Raynaud, pocas veces causa necrosis

tisular. Se desconoce la causa del vasoespasmo en la enfermedad de Raynaud. El fenómeno de Raynaud se relaciona con una lesión vascular previa, como la congelación, traumatismo laboral derivado de la utilización de herramientas pesadas vibratorias, enfermedades del colágeno, trastornos neurológicos y trastornos oclusivos arteriales crónicos. Otra causa relacionada con la ocupación es la exposición a temperaturas frías y calientes alternadas, como la que experimentan los carniceros y preparadores de alimentos²⁶. El fenómeno de Raynaud a menudo es la primera manifestación de las enfermedades de la colágeno, como la esclerodermia y el lupus eritematoso sistémico⁵.



FIGURA 30-10 • Fenómeno de Raynaud. Las puntas de los dedos muestran palidez marcada (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 463). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

En la enfermedad y el fenómeno de Raynaud, la isquemia por vasoespasmo causa cambios en la coloración de la piel que evolucionan de palidez a cianosis, sensación de frío y cambios sensoriales, como entumecimiento y hormigueo. Los cambios de color por lo general comienzan en las puntas de los dedos y avanzan a una o más falanges distales (figura 30-10). Después del episodio isquémico, hay un período de hiperemia con enrojecimiento intenso, sensación pulsátil y parestesias. El período hiperémico va seguido por el regreso de la coloración normal. Aunque casi siempre se afectan todos los dedos de manera simétrica, en algunos casos sólo se altera un dedo o una porción del mismo.

En los casos graves progresivos, por lo general de fenómeno de Raynaud, puede haber cambios tróficos. Las uñas se vuelven frágiles y la piel de las puntas de los dedos se engruesa. La alteración nutricional de estas estructuras puede

causar artritis. Es posible la ulceración y gangrena superficial de los dedos, aunque es infrecuente.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico inicial se basa en el relato de los ataques de vasoespasmo, apoyado con otra evidencia del trastorno. Puede utilizarse la inmersión en agua fría para desencadenar un ataque como ayuda para el diagnóstico. También se emplea la velocimetría del flujo Doppler por láser para cuantificar el flujo sanguíneo digital durante los cambios de temperatura. La enfermedad de Raynaud se distingue del fenómeno de Raynaud mediante la exclusión de las enfermedades causantes del vasoespasmo²⁶.

Las medidas terapéuticas se enfocan en eliminar los factores que causan vasoespasmo y en la protección de los dedos contra traumatismos durante un episodio isquémico. Son prioritarias la abstinencia del tabaco y la protección contra el frío. Debe protegerse del frío todo el cuerpo, no sólo las extremidades. Otro factor importante para controlar el trastorno es evitar el estrés emocional, ya que la ansiedad y el estrés pueden desencadenar el espasmo vascular en las personas predispuestas. Deben evitarse los medicamentos vasoconstrictores, como los descongestionantes que contienen las preparaciones para alergia y gripe. A veces está indicado el tratamiento con vasodilatadores, sobre todo si los episodios son frecuentes, ya que la frecuencia favorece el desarrollo de trombosis y gangrena. Los bloqueadores del conducto de calcio (p. ej., nifedipina, diltiazem) disminuyen la gravedad y la frecuencia de los ataques. También puede utilizarse prazosina, un bloqueador de los receptores α -adrenérgicos. Puede recurrirse a la interrupción quirúrgica de las vías nerviosas simpáticas (simpatectomía) en personas con síntomas graves²⁶.

Aneurismas

Un *aneurisma* es una dilatación localizada anómala en un vaso sanguíneo. Los aneurismas pueden formarse en arterias y venas, pero son más frecuentes en la aorta. Existen 2 tipos de aneurismas: los verdaderos y los falsos. Un *aneurisma* verdadero es el que está delimitado por la pared vascular completa. En un aneurisma verdadero, la sangre permanece dentro del compartimiento vascular. Los *aneurismas falsos* o *seudoaneurismas* son una *dissección* localizada o desgarro en pared interna de la arteria, con formación de un hematoma extravascular que causa crecimiento del vaso. A diferencia de los aneurismas verdaderos, los falsos sólo están delimitados por las capas externas de la pared

vascular o tejidos de soporte (figura 30-11).

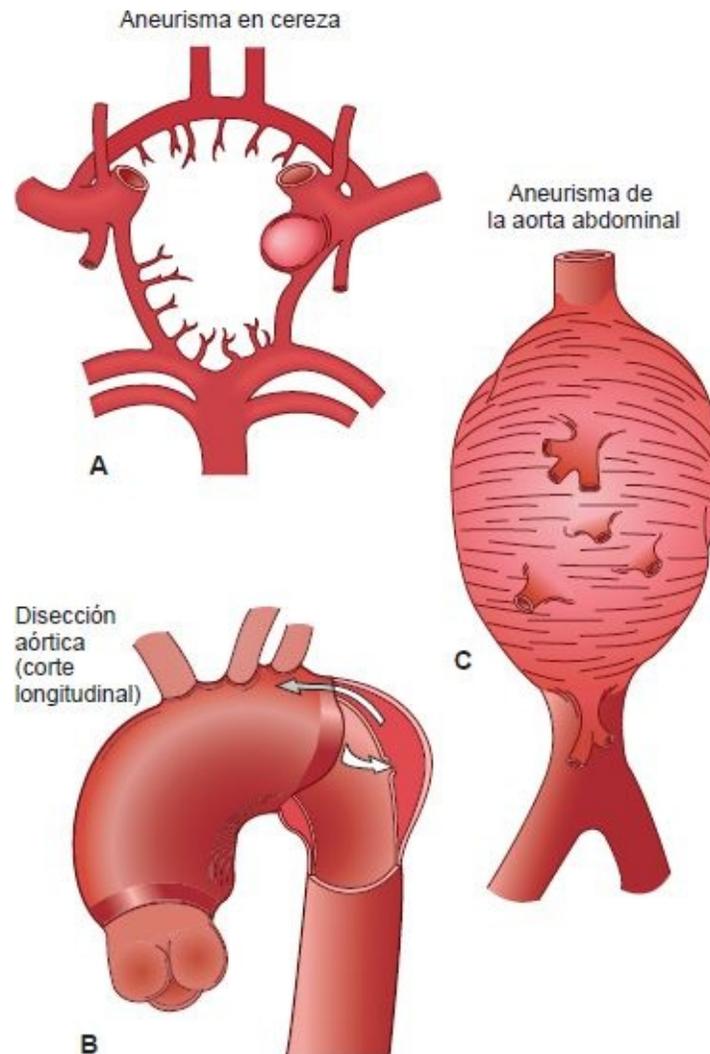


FIGURA 30-11 • Tres formas de aneurismas: (A) aneurisma en cereza en el polígono de Willis, (B) disección aórtica y (C) aneurisma fusiforme en la aorta abdominal.

Los aneurismas pueden asumir varias formas y se clasifican con base en su causa, localización y características anatómicas. Un *aneurisma en cereza* es un aneurisma verdadero que consiste en una pequeña dilatación esférica en la bifurcación de un vaso^{3, 5}. Este tipo de aneurisma casi siempre se encuentra en el polígono de Willis, en la circulación cerebral. Un *aneurisma fusiforme* es un aneurisma verdadero que afecta toda la circunferencia del vaso y se caracteriza por dilatación gradual y progresiva del mismo. Estos aneurismas, cuyo diámetro (hasta 20 cm) y longitud varían, pueden afectar todas las porciones ascendente y transversal de la aorta torácica, o pueden extenderse en segmentos largos de la aorta abdominal. Un *aneurisma sacular* es un aneurisma verdadero que se

extiende sobre parte de la circunferencia del vaso y tiene forma de un saco⁵. Un *aneurisma disecante* es un aneurisma falso causado por un desgarro en la túnica íntima del vaso, lo que permite que la sangre entre a la pared vascular y disece sus capas para formar una cavidad llena de sangre (figura 30-11). Si la disección se produce en la aorta, pone en peligro la vida (véase más adelante).

La debilidad que conduce a la formación de un aneurisma puede ser resultado de varios factores, como defectos congénitos, traumatismo, infecciones y aterosclerosis. Una vez iniciado, el aneurisma crece conforme aumenta la tensión de la pared vascular. Esto se debe a que la tensión en la pared de un vaso es igual a la presión multiplicada por el radio (tensión = presión × radio, capítulo 21). En este caso, la presión en el segmento del vaso afectado por el aneurisma no cambia, permanece igual a la de las porciones adyacentes del vaso. Conforme el diámetro del aneurisma aumenta, la tensión en la pared vascular también se eleva en proporción directa al aumento de tamaño. Sin tratamiento, el aneurisma puede romperse por aumento en la tensión. Incluso un aneurisma no roto puede causar daño porque ejerce presión en las estructuras adyacentes e interrumpe el flujo sanguíneo.

Aneurismas aórticos

Los aneurismas aórticos pueden afectar cualquier parte de la arteria: la ascendente, el cayado, la porción descendente, toracoabdominal o abdominal. Es posible que haya varios aneurismas.

Etiología

Las 2 causas más frecuentes de aneurismas aórticos son la aterosclerosis y la degeneración de la túnica media vascular. La mitad de las personas con aneurismas aórticos tienen hipertensión⁵. Los aneurismas aórticos se desarrollan con más frecuencia en varones mayores de 50 años fumadores de cigarrillos.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de los aneurismas aórticos dependen del tamaño y la localización. Un aneurisma también puede ser asintomático, la primera evidencia de su presencia se debe a su ruptura. Los aneurismas de la aorta torácica son menos frecuentes que los de la aorta abdominal. Representan menos del 10% de los aneurismas aórticos y pueden manifestarse con dolor retroesternal, en la espalda o el cuello. También es posible que haya disnea, estridor o tos metálica causada por la presión sobre la tráquea. Puede haber ronquera, resultado de la

presión sobre el nervio laríngeo recurrente y también es factible la dificultad para la deglución por la presión sobre el esófago²⁷. Además, a veces el aneurisma comprime la vena cava superior, lo que causa distensión de las venas del cuello y edema de cara y cuello.

La localización más frecuente de los aneurismas aórticos abdominales es inferior a la arteria renal (>90%), afectan la bifurcación aórtica y el extremo proximal de las arterias iliacas primitivas^{3, 5}. La aorta infrarrenal normal mide 2 cm de diámetro; un aneurisma se define por un diámetro aórtico mayor de 3 cm. Puede afectar cualquier parte de la circunferencia del vaso (sacular) o extenderse y afectarla toda (fusiforme). La mayoría de los aneurismas abdominales es asintomática. Como un aneurisma está en una arteria, la presencia de una masa pulsátil puede ser la primera evidencia del trastorno. Por lo general, los aneurismas mayores de 4 cm son palpables. Es posible que la masa se descubra durante una exploración física de rutina o que la persona se queje de su presencia. Es frecuente la calcificación en la pared del aneurisma y puede detectarse en un examen radiográfico abdominal. Es posible que haya dolor, que varía desde leve en la parte media del abdomen, una molestia lumbar y hasta dolor intenso en el abdomen y la espalda. Conforme los aneurismas se expanden, pueden comprimir las raíces nerviosas lumbares, lo que causa dolor en la parte baja de la espalda que se irradia a las caras posteriores de las piernas. El aneurisma puede extenderse y comprimir las arterias renal, iliaca o mesentérica, o las arterias vertebrales que irrigan la médula espinal. Es posible que un aneurisma abdominal erosione las vértebras. La estasis sanguínea favorece la formación de trombos en la pared del vaso (figura 30-12), con posibilidad de embolias periféricas que causan insuficiencia arterial sintomática.



FIGURA 30-12 • Aneurisma aterosclerótico de la aorta abdominal. El aneurisma se abrió en sentido longitudinal para revelar un trombo grande en la lumen. La aorta y las arterias ilíacas primitivas presentan lesiones de aterosclerosis complicadas (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 471). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La complicación más temida de los aneurismas torácicos y abdominales es la ruptura. La probabilidad de ruptura se relaciona con el tamaño creciente del aneurisma. El riesgo se incrementa desde menos de 2% para los aneurismas abdominales pequeños (<4 cm de diámetro) hasta el 5% y 10% por año para los aneurismas mayores de 5 cm de diámetro³.

Diagnóstico y tratamiento

Los métodos diagnósticos incluyen el empleo de ecografía, ecocardiografía, TC e IRM. Con frecuencia, el tratamiento de elección es la reparación quirúrgica, en la que la sección afectada de la aorta se sustituye por un injerto sintético de Dacron tejido²⁷.

Dissección aórtica

La dissección aórtica (aneurisma disecante) es una situación aguda que pone en peligro la vida. Implica hemorragia hacia la pared vascular, con desgarro longitudinal de la pared vascular que forma un conducto lleno de sangre (figura 30-13). A diferencia de los aneurismas ateroscleróticos, la dissección aórtica a menudo se produce sin evidencia de dilatación vascular previa. Más del 95% de los casos de aneurisma disecante tienen un desgarro transversal en la túnica íntima y la parte interna de la túnica media. La dissección puede originarse en cualquier parte de la aorta; la mayoría afecta la aorta ascendente⁵. El segundo sitio en frecuencia es la aorta torácica, justo distal al origina de la arteria subclavia.

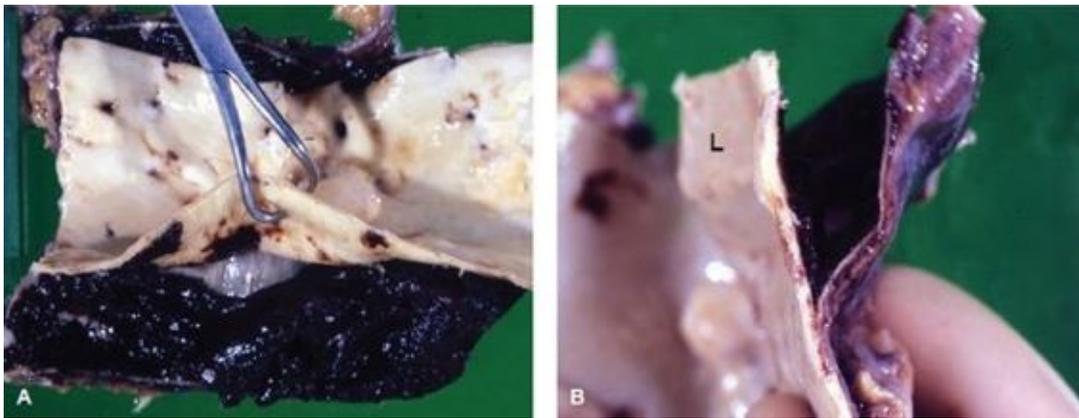


FIGURA 30-13 • Aneurisma disecante de la aorta. (A) Existe un desgarro transversal en el cayado aórtico. Los orificios de los grandes vasos están a la izquierda. (B) La aorta torácica se abrió en sentido longitudinal y revela sangre coagulada que diseca la túnica media del vaso. La superficie luminal muestra extensas lesiones complicadas de aterosclerosis (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 472). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

La dissección aórtica se produce por trastornos que debilitan o causan cambios degenerativos en la capa elástica y el músculo liso de la aorta. Es más frecuente en el grupo de 40 a 60 años de edad y más prevalente en varones³. Dos factores de riesgo predisponen a la dissección aórtica: la hipertensión y la degeneración de la túnica media de la pared vascular. En la mayoría de los casos existe antecedente de hipertensión³. La dissección aórtica también se relaciona con enfermedades del tejido conectivo, como síndrome de Marfan. Asimismo, se produce durante el embarazo por los cambios que experimenta la aorta en ese período. Otros factores que predisponen a la dissección son los defectos

congénitos en la válvula aórtica (o sea, válvulas bicúspides o unicúspides) y la coartación aórtica. La disección aórtica es una complicación posible de la cirugía y cateterismo cardíacos. La disección relacionada con cirugía puede ocurrir en los puntos donde la aorta se cortó y pinzó. Hay informes en el sitio donde la vena safena se suturó a la aorta durante la cirugía con injerto para revascularización coronaria.

Las disecciones aórticas a menudo se clasifican en 2 tipos, A y B₁₂, según el nivel de disección. Las lesiones proximales más frecuentes (y potencialmente más graves en términos de complicaciones) afectan sólo la aorta ascendente o la ascendente y la descendente se denominan como tipo A. Las lesiones que no afectan la aorta ascendente y, casi siempre, comienzan en un punto distal a la arteria subclavia se consideran del tipo B₃. Otra forma de clasificar las disecciones aórticas es con base en el tiempo de inicio, como agudas o crónicas²⁸. Las disecciones crónicas se definen como la persistencia del colgajo o el conducto de disección más de 2 semanas después del fenómeno inicial. Cuando el compromiso está en la aorta ascendente, la expansión de la pared aórtica puede afectar el cierre de la válvula aórtica. Además, existe el riesgo de ruptura aórtica con desplazamiento de sangre al pericardio y compresión del corazón. Aunque la longitud de la disección varía, es posible que se afecte la aorta abdominal, con progresión a las arterias renales, ilíacas o femorales. La oclusión parcial o completa de las arterias que nacen del cayado aórtico, o las arterias intercostales o lumbares puede producir un accidente cerebrovascular, neuropatía periférica isquémica o alteración del flujo sanguíneo a la médula espinal.

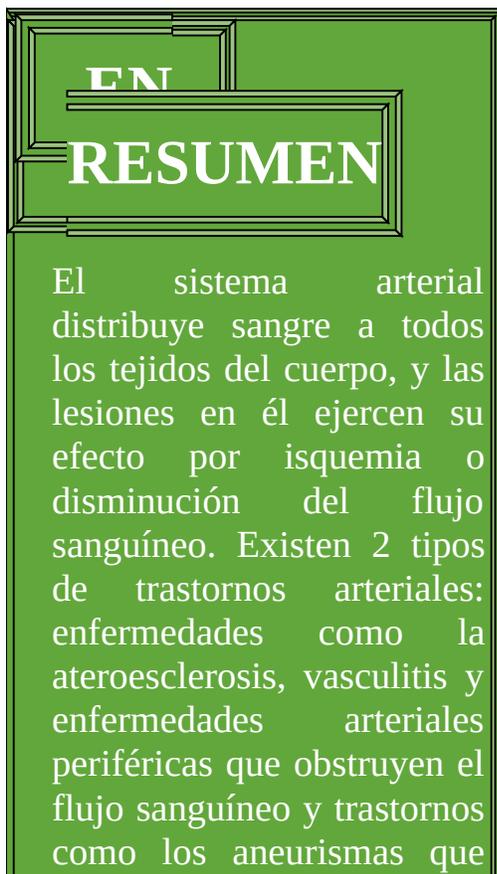
Manifestaciones clínicas

Un síntoma principal de un aneurisma disecante es la aparición súbita de dolor intensísimo, descrito como un desgarrador o cortante. La localización del dolor puede señalar el sitio de disección³. El dolor de la disección en la aorta ascendente a menudo se localiza en el pecho y el causado por la disección de la aorta descendente muchas veces se localiza en la espalda. En las etapas iniciales, la presión arterial muestra un aumento moderado o intenso. Más tarde, la presión arterial y la frecuencia del pulso se vuelven inmensurables en uno o ambos brazos, conforme la disección interrumpe el flujo arterial a los brazos. Es posible que haya síncope, hemiplejía o parálisis de las extremidades inferiores por la oclusión de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro o la médula espinal. Cuando se afecta la válvula aórtica, es posible que haya insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la disección aórtica se basa en el interrogatorio y la exploración física. La angiografía aórtica, ecocardiografía transesofágica e IRM ayudan al diagnóstico²⁸.

El tratamiento del aneurisma disecante de la aorta puede ser médico o quirúrgico, según el tipo y el tiempo de evolución, aguda o crónica. Como la disección aórtica es una urgencia que pone en peligro la vida, se inicia la estabilización médica de las personas con diagnóstico probable, incluso antes de confirmarlo. Dos factores importantes que participan en la extensión de la disección son la presión arterial alta y la pendiente de la onda del pulso. Sin intervención, estas fuerzas continúan la extensión de la disección. Por lo tanto, el tratamiento médico se enfoca que el control de la hipertensión y el empleo de fármacos que reducen la fuerza de la expulsión sanguínea sistólica del corazón. Dos fármacos de utilización frecuente, a menudo combinados, son nitroprusiato sódico intravenoso y un bloqueador β -adrenérgico. El tratamiento quirúrgico consiste en resección del segmento afectado de la aorta y reemplazo con un injerto prostético. La tasa de mortalidad por un aneurisma disecante no tratado es alta²⁸.



**EN
RESUMEN**

El sistema arterial distribuye sangre a todos los tejidos del cuerpo, y las lesiones en él ejercen su efecto por isquemia o disminución del flujo sanguíneo. Existen 2 tipos de trastornos arteriales: enfermedades como la aterosclerosis, vasculitis y enfermedades arteriales periféricas que obstruyen el flujo sanguíneo y trastornos como los aneurismas que

debilitan la pared vascular.

El colesterol depende de lipoproteínas (LBD y LAD) para su transporte en la sangre. La LBD, que es aterógena, transporta el colesterol a los tejidos periféricos. La LAD, que tiene efecto protector, retira el colesterol de los tejidos y lo transporta de nuevo al hígado para su desecho (transporte inverso de colesterol). Los receptores para LBD tienen un papel principal en la eliminación del colesterol de la sangre; las personas con cantidades pequeñas de receptores tienen un riesgo muy alto de desarrollar aterosclerosis.

La aterosclerosis, causa importante de muerte en Estados Unidos, afecta a las arterias grandes y medianas, como las coronarias y las cerebrales. Es de inicio insidioso y las lesiones casi siempre están muy avanzadas antes que aparezcan los síntomas. Aunque los mecanismos de la aterosclerosis se desconocen, ya se identificaron los factores de riesgo vinculados con su desarrollo. Incluyen elementos como la herencia, sexo y edad, que

no pueden controlarse, y factores como el tabaquismo, presión arterial alta, cifras elevadas de colesterol, diabetes, obesidad e inflamación, que pueden controlarse o modificarse.

Las vasculitis son un grupo de trastornos vasculares caracterizados por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos en varios tejidos y órganos. Pueden producirse por lesión del vaso, agentes infecciosos o procesos inmunitarios, y pueden ser secundarias a otras enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico.

Los trastornos oclusivos interrumpen el flujo arterial de la sangre e interfieren con el suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos. La oclusión del flujo puede ser resultado de un trombo, émbolo, compresión vascular, vasoespasmo o cambios estructurales en el vaso. Las enfermedades arteriales periféricas afectan los vasos sanguíneos fuera del corazón y el tórax. Incluyen la enfermedad o fenómeno de Raynaud, causados por espasmo vascular, y la

tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), caracterizada por un proceso inflamatorio que afecta las arterias medianas.

Los aneurismas son zonas localizadas de dilatación vascular causadas por debilidad de la pared arterial. Un aneurisma en cereza, por lo general encontrado en el polígono de Willis, consiste en una pequeña dilatación vascular esférica. Los aneurismas fusiformes y saculares, por lo general situados en la aorta torácica y abdominal, se caracterizan por el crecimiento gradual y progresivo de la aorta. Pueden afectar parte de la circunferencia vascular (sacular) o toda la circunferencia del vaso (fusiforme). Un aneurisma disecante es un trastorno agudo que pone en peligro la vida. Implica hemorragia hacia la pared vascular, con desgarro longitudinal (disección) de la pared vascular para formar un conducto lleno de sangre. La consecuencia más grave de los aneurismas es la ruptura.



TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el retorno venoso de la sangre de las extremidades inferiores, incluida la función de las bombas musculares y los efectos de la gravedad, además de relacionarlo con el desarrollo de las venas varicosas.
- Caracterizar la patología de la insuficiencia venosa y relacionarla con el desarrollo de dermatitis por estasis y úlceras venosas.
- Listar las 4 causas más frecuentes de una úlcera en la parte inferior de la pierna.

Las venas son vasos de paredes delgadas y baja presión que dependen de la actividad auxiliar de bombas musculares y cambios en la presión abdominal e intratorácica para regresar la sangre al corazón. El sistema venoso en las piernas tiene 2 componentes: las venas superficiales (o sea, safena y sus tributarias) y venas profundas. Las venas perforantes o comunicantes conectan estos 2 sistemas. La sangre de la piel y los tejidos subcutáneos de las piernas se reúne en las venas superficiales y luego se transporta a través de las venas comunicantes hacia los conductos venosos más profundos para regresar al corazón.

A diferencia del sistema arterial, el sistema venoso está preparado con válvulas que previenen el flujo retrógrado de sangre. Estas válvulas tienen un papel importante en la función del sistema venoso. Aunque estas válvulas se localizan de manera irregular a lo largo de las venas, casi siempre se encuentran en los puntos donde las venas comunicantes se unen a las venas profundas más grandes y donde confluyen 2 venas. El número de válvulas venosas difiere un poco de una persona a otra, al igual que su competencia estructural, factores que podrían ayudar a explicar la predisposición familiar a desarrollar venas varicosas. La acción de los músculos de las piernas ayuda a mover la sangre venosa de las extremidades inferiores de regreso al corazón. Cuando una persona camina, la acción de los músculos de las piernas sirve para aumentar el flujo en las venas profundas y el retorno venoso al corazón (figura 30-14). La función de la llamada *bomba muscular*, situada en los músculos gastrocnemio y sóleo de las extremidades inferiores, puede compararse con la acción de bombeo del corazón⁵. Durante la contracción muscular, que es similar a la sístole, las válvulas de las venas comunicantes se cierran para prevenir el flujo retrógrado

de sangre al sistema superficial, mientras la sangre de las venas profundas avanza por la acción de los músculos que se contraen. Durante la relajación muscular, semejante a la diástole, las válvulas de las venas comunicantes se abren, lo que permite que la sangre de las venas superficiales se desplace a las profundas.

Aunque esta estructura permite al sistema venoso servir como región de almacenamiento sanguíneo, también vuelve al sistema susceptible a problemas relacionados con estasis e insuficiencia venosa. Esta sección se enfoca en 3 problemas frecuentes del sistema venoso: venas varicosas, insuficiencia venosa y trombosis venosa.

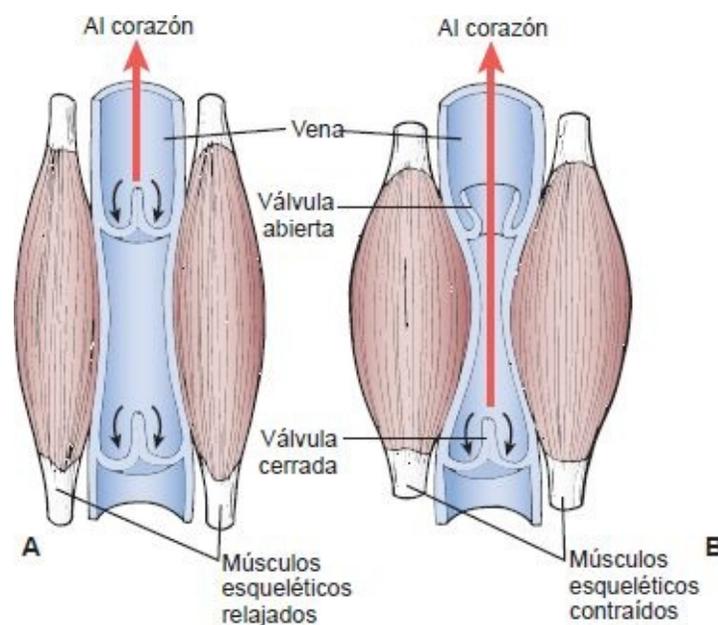


FIGURA 30-14 • Las bombas musculares esqueléticas y su función para promover el flujo sanguíneo en los vasos superficiales y profundos de la pantorrilla.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN VENOSA

- Las venas son vasos distensibles de paredes delgadas que recolectan sangre de los tejidos para regresarla al corazón. El sistema venoso es un sistema de baja presión que depende de la acción de bombeo de los músculos esqueléticos para impulsar la sangre y la presencia de válvulas venosas previenen el flujo retrógrado.
- Los trastornos del sistema venoso producen congestión de los tejidos

afectados y predispone a la formación de coágulos por el estancamiento del flujo y activación del sistema de coagulación.

Venas varicosas

Las venas tortuosas varicosas, o dilatadas, de las extremidades inferiores son frecuentes y a menudo causan problemas secundarios de insuficiencia venosa. Las venas varicosas se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias se originan en las venas safenas superficiales, las secundarias son resultado del flujo anómalo en las venas profundas. Cerca del 80% a 90% de la sangre venosa de las extremidades inferiores se transporta por las venas profundas. El desarrollo de venas varicosas secundarias se vuelve inevitable cuando el flujo en estos conductos profundos se altera o bloquea. La causa más frecuente de venas varicosas secundarias es la trombosis venosa profunda (TVP). Otras causas incluyen fístulas arteriovenosas (AV) congénitas o adquiridas, malformaciones venosas congénitas y presión sobre las venas abdominales causada por el embarazo o un tumor.

La incidencia de las varices venosas aumenta con la edad. La prevalencia es del 50% en personas mayores de 50 años. El trastorno es más frecuente en las mujeres de 30 a 50 años de edad, sobre todo si existe una marcada predisposición familiar⁵. La incidencia también es más alta en personas obesas, por el aumento de la presión intraabdominal, y entre las personas que permanecen de pie la mayor parte del día a causa de su trabajo (p. ej., enfermeras).

Etiología y patogénesis

La bipedestación prolongada y el aumento de la presión intra-abdominal son factores contribuyentes importantes al desarrollo de las venas varicosas primarias. La bipedestación prolongada aumenta la presión venosa, lo que causa dilatación y estiramiento de la pared vascular. Uno de los factores más importantes en el aumento de la presión venosa es el efecto hidrostático relacionado con la posición de pie. Cuando una persona está de pie, el peso completo de las columnas venosas de sangre se transmite a las venas de las piernas. Los efectos de la gravedad se complican en personas que permanecen de pie por períodos prolongados sin emplearse los músculos de sus piernas para ayudar a bombear la sangre de regreso al corazón.

Como no hay válvulas en la vena cava inferior ni en las venas ilíacas

comunes, la sangre de las venas abdominales debe sostenerse con las válvulas situadas en las venas iliacas externas o femorales. Cuando la presión intraabdominal aumenta, como ocurre durante el embarazo, o cuando las válvulas de estas 2 venas son defectuosas o no existen, aumenta la tensión en la unión safenofemoral. La elevada incidencia de varices venosas en las mujeres que han estado embarazadas también sugiere un efecto hormonal en el músculo liso venoso que contribuye a la dilatación venosa y la incompetencia valvular. El levantamiento de objetos también aumenta la presión intraabdominal y reduce el flujo sanguíneo por las venas abdominales. Las ocupaciones que requieren levantamientos repetidos de objetos pesados también predisponen al desarrollo de varices venosas.

La exposición prolongada a presiones altas hace que las válvulas venosas se vuelvan incompetentes, por lo que ya no cierran de manera apropiada. Cuando esto ocurre, el reflujo de sangre causa mayor dilatación venosa, lo que separa las valvas de la válvula y agrava la incompetencia valvular en secciones de venas distales adyacentes. Otra consideración en el desarrollo de las varices venosas es el hecho de que las venas superficiales solo tienen la grasa subcutánea y la fascia superficial para soportarlas, pero las venas profundas están sostenidas por el músculo, hueso y tejido conectivo. La obesidad reduce el soporte que proporcionan la fascia y los tejidos superficiales, lo que eleva el riesgo de venas varicosas.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de las venas varicosas primarias varían. La mayoría de las mujeres con venas varicosas superficiales se quejan de su apariencia desagradable. En muchos casos hay dolorimiento de las extremidades inferiores y edema, sobre todo después de permanecer de pie por períodos prolongados. Por lo general, el edema cede por la noche, cuando las piernas se elevan. Cuando las venas comunicantes son incompetentes, los síntomas son más frecuentes.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de las varices venosas a menudo puede hacerse después de un interrogatorio y exploración física cuidadosos, en particular mediante la inspección de las extremidades afectadas. Se utilizan varios procedimientos para valorar la magnitud del compromiso venoso derivado de las varices, pero se ha demostrado que su valor es limitado. Una de las pruebas más útiles es la de Perthes. En esta prueba se aplica un torniquete a la rodilla afectada mientras se instruye a la persona para que realice 10 elevaciones de talones, luego se evalúa la pierna. Si las varices se vacían, el sitio de reflujo es distal al torniquete. Si las

venas permanecen distendidas, el sitio de reflujo es distal al torniquete. También puede utilizarse la sonda de ecografía Doppler para valorar el flujo en los vasos grandes. En ocasiones se utilizan estudios angiográficos con medio de contraste radiográfico para valorar la función venosa²⁹.

Después del estiramiento repetido de las venas, cuando las válvulas se vuelven incompetentes, es poco lo que puede hacerse para restaurar el tono venoso y la función normales. Lo ideal es tomar medidas para prevenir el desarrollo y progresión de las varices venosas. Esto incluye pérdida de peso y medidas para evitar situaciones como la bipedestación prolongada que elevan la presión venosa.

Las medidas terapéuticas para las venas varicosas se enfocan en mejorar el flujo venoso y prevenir la lesión tisular. Cuando se ajustan en forma correcta, las medias o mallas elásticas de soporte comprimen las venas superficiales y previenen su distensión. El control más preciso se obtiene con medias de prescripción, que se miden para que se ajusten en forma apropiada. Estas medias deben colocarse antes de ponerse de pie, cuando las venas de las piernas están vacías²⁹.

La escleroterapia, que se utiliza a menudo en el tratamiento de pequeñas varicosidades residuales, implica la inyección de un agente esclerosante en las venas superficiales colapsadas para producir fibrosis del lumen vascular. El tratamiento quirúrgico consiste en extirpar las varices y las venas perforantes incompetentes, pero se limita a personas con venas profundas permeables.

Insuficiencia venosa crónica

El término *insuficiencia venosa* se refiere a las consecuencias fisiológicas de la TVP, incompetencia valvular o una combinación de ambas. La causa más frecuente es la TVP, que causa deformidad de las valvas valvulares, lo que las vuelve incapaces de cerrar. En presencia de incompetencia valvular, es imposible el flujo unidireccional efectivo con vaciamiento de las venas profundas. Las bombas musculares también son inefectivas, a menudo impulsan la sangre en sentido retrógrado. La insuficiencia secundaria de las venas comunicantes y superficiales somete a los tejidos subcutáneos a presiones altas.

En la insuficiencia venosa crónica hay signos y síntomas relacionados con el flujo sanguíneo alterado. En contraste con la isquemia causada por la insuficiencia arterial, la insuficiencia venosa causa congestión tisular, edema y alteración final en la nutrición del tejido³⁰. El edema se exagera al permanecer de pie por períodos prolongados. Hay necrosis de los depósitos de grasa

subcutánea, seguida de atrofia cutánea. Es frecuente la pigmentación parda de la piel causada por depósitos de hemosiderina proveniente de la degradación de los eritrocitos. Existe insuficiencia linfática secundaria, con esclerosis progresiva de los vasos linfáticos por la mayor demanda para eliminar líquido intersticial.

En la insuficiencia venosa avanzada, la nutrición tisular alterada causa dermatitis por estasis y desarrollo de úlceras venosas o por estasis (figura 30-15). La dermatitis por estasis se caracteriza por la presencia de piel delgada, brillante, de color pardo azulado, con pigmentación irregular y descamación de la piel, que carece del soporte de los tejidos subcutáneos subyacentes. Una lesión menor causa ulceraciones relativamente indoloras difíciles de cicatrizar. La parte inferior de la pierna tiene una proclividad particular al desarrollo de dermatitis por estasis y úlceras venosas. La mayoría de las lesiones se localiza en la región medial sobre el tobillo y parte inferior de la pierna, con mayor frecuencia justo arriba del maléolo medial. La insuficiencia venosa es la causa más frecuente de úlceras en la pierna, representan casi 80% de todos los casos³¹. Las otras causas frecuentes de úlceras en la extremidad inferior son la insuficiencia arterial, neuropatía (a menudo por diabetes) y las úlceras por presión. Es probable que las personas con insuficiencia venosa de larga evolución también experimenten rigidez en la articulación del tobillo, y pérdida de la masa y fuerza musculares.

El tratamiento de las úlceras venosas incluye compresión con apósitos y vendajes, elásticos o no. Los medicamentos útiles incluyen ácido acetilsalicílico y pentoxifilina. A veces es necesario un injerto cutáneo para las úlceras venosas grandes o de cicatrización lenta. También es factible que estén indicados los factores de crecimiento (que se aplican en forma tópica o por inyección alrededor de la lesión)³¹.



FIGURA 30-15 • Venas varicosas de las piernas. Las varices graves en las venas superficiales de la pierna causaron dermatitis por estasis y ulceraciones secundarias (de Rubin R., Strayer, D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 474). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Trombosis venosa

El término *trombosis venosa* o *tromboflebitis*, describe la presencia de un trombo en una vena y la respuesta inflamatoria en la pared vascular que lo acompaña. Los trombos pueden desarrollarse en las venas superficiales o profundas. La trombosis venosa superficial (TVS) puede ocurrir en una vena superficial y antes se consideraba una enfermedad benigna. Ahora se sabe que la TVS genera complicaciones como la recurrencia de la TVS, TVP y embolia pulmonar en el 10% de los pacientes³². La TVP se produce más a menudo en las extremidades inferiores. La TVP de la extremidad inferior es un trastorno grave, complicado por embolia pulmonar, episodios recurrentes de TVP y desarrollo de insuficiencia venosa crónica. La mayoría de los trombos posoperatorios se generan en los senos sóleos o en las venas grandes que drenan los músculos gastrocnemios⁵. Los trombos aislados en la pantorrilla a menudo son asintomáticos. Si no se tratan, pueden extenderse a venas más grandes y

proximales con mayor riesgo de embolia pulmonar, hasta del 90%⁵.

Etiología y patogénesis

La trombosis venosa se acompaña de estasis sanguínea, aumento en la coagulabilidad de la sangre y lesión de la pared vascular⁵. La estasis sanguínea ocurre con inmovilidad de una extremidad o del cuerpo entero. El reposo en cama y la inmovilización se acompañan de disminución del flujo sanguíneo, estancamiento venoso en las extremidades inferiores y aumento en el riesgo de TVP. Las personas inmovilizadas por fractura de cadera, reemplazo articular o lesión medular son muy vulnerables a la TVP. El riesgo de TVP aumenta en situaciones con disfunción cardíaca. Esto podría explicar la incidencia relativamente alta en las personas con infarto de miocardio agudo e insuficiencia cardíaca congestiva. Los adultos mayores son más susceptibles que los jóvenes, tal vez porque los trastornos que producen estasis venosa son más frecuentes en las personas mayores. Los viajes aéreos prolongados implican un riesgo particular para los sujetos predispuestos a TVP por el tiempo prolongado que permanecen sentados y el aumento de la viscosidad sanguínea secundaria a la deshidratación³.

El incremento de la coagulabilidad es un mecanismo homeostático diseñado para aumentar la formación de coágulos, y los trastornos que aumentan la concentración o activación de los factores de coagulación predisponen a la TVP. La trombosis también puede ser resultado de insuficiencias heredadas o adquiridas en ciertas proteínas plasmáticas que inhiben el desarrollo de trombos en condiciones normales, como la antitrombina III, proteína C y proteína S³³. Sin embargo, los factores de riesgo heredados más frecuentes son el factor V Leiden y las mutaciones en el gen de la protrombina. La utilización de anticonceptivos orales y reemplazo hormonal parece aumentar la coagulabilidad y predisponer a la trombosis venosa, un riesgo que aumenta más en las mujeres fumadoras. Ciertos cánceres se relacionan con aumento en la tendencia a la coagulación y, aunque se desconoce la razón, las sustancias que favorecen la coagulación sanguínea pueden ser producto de las células tumorales o de los tejidos circundantes como respuesta al crecimiento canceroso. Las interacciones inmunitarias con las células cancerosas podrían resultar en la liberación de citocinas que causan lesión endotelial y predisponen a la trombosis. Cuando se pierde líquido corporal por lesión o enfermedad, la hemoconcentración resultante hace que los factores de coagulación se concentren más. Otros factores de riesgo importantes incluyen el síndrome antifosfolipídico y los trastornos mieloproliferativos³³.

La lesión vascular puede ser consecuencia de un traumatismo o intervención quirúrgica. También puede ser secundaria a infección o inflamación de la pared vascular. Las personas que se someten a cirugía de cadera y reemplazo total de cadera tienen un riesgo particular por el traumatismo a las venas femoral e ilíaca y, en el caso del reemplazo de cadera, al daño térmico por el calor que emite la polimerización del cemento acrílico que se utiliza en el procedimiento³⁴. Los catéteres venosos son otra causa de lesión vascular. Los factores de riesgo para la trombosis venosa se resumen en el recuadro 30-1.

Manifestaciones clínicas

Muchas personas con trombosis venosa permanecen asintomáticas; hasta el 50% de los pacientes con TVP se mantiene asintomático. Es probable que la ausencia de signos y síntomas se deba a que la vena no se ocluye del todo o a que existe circulación colateral⁵. Cuando existen, los signos y síntomas más frecuentes de la trombosis venosa derivan del proceso inflamatorio; incluyen dolor, inflamación y sensibilidad muscular profunda. La fiebre, el malestar general, leucocitosis y el aumento en la velocidad de eritrosedimentación son manifestaciones generales de la inflamación. Es probable que haya sensibilidad y dolor en el trayecto de la vena. La inflamación varía desde mínima hasta máxima.

RECUADRO 30-1

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON TROMBOSIS VENOSA*

Estasis venosa

Reposo en cama.
Inmovilidad.
Lesión medular.
Infarto de miocardio agudo.
Insuficiencia cardíaca congestiva.
Shock.
Obstrucción venosa.

Reactividad exagerada de la coagulación sanguínea

Factores genéticos.
Estrés y traumatismo.

Embarazo.

Parto.

Utilización de anticonceptivos orales y tratamiento de restitución hormonal.

Deshidratación.

Cáncer.

Síndrome antifosfolipídico.

Hiperhomocisteinemia.

Traumatismo vascular

Catéteres venosos permanentes.

Cirugía.

Traumatismo o infección masivos.

Fractura de cadera.

Cirugía ortopédica.

* Muchos de estos trastornos implican más de un mecanismo.

El sitio de la formación del trombo determina la localización de los hallazgos físicos. El sitio más frecuente es en los senos venosos en el músculo sóleo y en las venas tibial posterior y peronea. En estos casos, la inflamación afecta al pie y al tobillo, aunque puede ser ligera o inexistente. Son frecuentes el dolor y sensibilidad en la pantorrilla. La trombosis de la vena femoral produce dolor y sensibilidad en la parte distal del muslo y el área poplítea. Los trombos en las venas iliofemorales producen las manifestaciones más profundas, con inflamación, dolor y sensibilidad de toda la extremidad.

Diagnóstico y tratamiento

El riesgo de embolia pulmonar subraya la necesidad de detección y tratamiento tempranos de la TVP. Hay varias pruebas útiles en el diagnóstico: venografía ascendente, ultrasonografía (p. ej., en tiempo real, modo B₁₂, doble) y medición de dímero D₂ en plasma^{35, 36}.

Siempre que sea posible, la trombosis venosa debe prevenirse, en lugar de tratarse. La ambulación temprana después del parto o una intervención quirúrgica reduce el riesgo de formación de trombos. El ejercicio de las piernas y la utilización de medias de soporte mejoran el flujo venoso. Una medida precautoria adicional es evitar las posturas corporales que favorecen el estancamiento venoso. Las personas con riesgo de TVP deben utilizar siempre medias antiembólicas con el ajuste y longitud adecuados. Otra estrategia empleada en las personas inmóviles con riesgo de TVP es un dispositivo de

compresión neumática secuencial. Consiste en una manga plástica que rodea las piernas y mantiene compresión de las extremidades inferiores por períodos alternados. Cuando se utilizan en forma correcta, estos dispositivos intensifican el vaciamiento venoso, aumentan el flujo y reducen la estasis. A menudo se utilizan el tratamiento profiláctico con anticoagulantes en pacientes con riesgo alto de trombosis venosa.

Los objetivos del tratamiento para la trombosis venosa son prevenir la formación de trombos adicionales, prevenir la extensión y embolización de los trombos existentes y minimizar el daño a las válvulas venosas. Una elevación de las piernas a 15 o 20 grados previene la estasis. Es importante que la(s) extremidad (es) se extiendan completas con cuidado para evitar la flexión aguda de la rodilla o la cadera. Se aplica calor en la pierna para aliviar el espasmo vascular y para ayudar a la resolución del proceso inflamatorio. Por lo general se mantiene el reposo en cama hasta que ceden la sensibilidad local y la inflamación; luego se permite la ambulación gradual con soporte elástico. Deben evitarse la bipedestación y la posición sedente, que aumentan la presión venosa. Es necesario el soporte elástico durante 3 a 6 meses para permitir la recanalización y el desarrollo de circulación colateral, así como para prevenir la insuficiencia venosa.

El tratamiento anticoagulante (heparina y warfarina) se utiliza para corregir y prevenir la trombosis venosa. Por lo general se inicia con la infusión intravenosa continua de heparina seguida de tratamiento profiláctico con anticoagulantes orales para impedir la formación de otros trombos, o con inyecciones subcutáneas de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). La HBPM también puede aplicarse a pacientes ambulatorios²⁹. Puede recurrirse al tratamiento trombolítico (estreptocinasa, urocinasa o activador tisular del plasminógeno) en un intento por disolver el coágulo.

La extirpación quirúrgica del trombo puede hacerse en casos seleccionados. Puede optarse por la inserción percutánea (a través de la piel) de filtros para la vena cava en personas con riesgo alto de embolia pulmonar. Este procedimiento impide el paso de coágulos grandes. Sin embargo, aunque los filtros previenen la embolia pulmonar, en el sitio propio del filtro existe un aumento en la trombosis, si no se administran anticoagulantes.



La función de reservorio del sistema venoso lo vuelve susceptible a la insuficiencia venosa, estasis y formación de trombos. Las venas varicosas se producen por la distensión y estiramiento prolongado de las venas superficiales a causa de la insuficiencia venosa. Las varices se forman por defectos en las venas superficiales (venas varicosas primarias) o por alteración del flujo sanguíneo en las venas profundas (venas varicosas secundarias). La insuficiencia venosa refleja la estasis venosa crónica causada por la incompetencia valvular. Se acompaña de dermatitis por estasis y úlceras por estasis o venosas. La trombosis venosa describe la presencia de un trombo en una vena y la respuesta inflamatoria en la pared vascular que la acompaña. Se relaciona con lesión vascular, estasis del flujo venoso y estados con aumento de la coagulabilidad. Los trombos pueden formarse en las venas superficiales o profundas (TVP). La formación de un trombo en las venas profundas es

precursora de la insuficiencia venosa y la embolización.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. El Tercer Informe del NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults recomienda que la LAD sea mayor de 40 mg/dl.

A. Explique el papel de la LAD en la prevención de la aterosclerosis.

2. Un ejecutivo de 55 años de edad se presenta a la clínica para su examen médico periódico. Se le diagnosticó hipertensión 5 años antes, y toma un diurético y un bloqueador β -adrenérgico para controlar su presión arterial. Al momento, su presión arterial se mantiene alrededor de 135/70 mm Hg. Su concentración de colesterol total es 180 mg/dl y la de colesterol LAD es 30 mg/dl. Por lo demás, se encuentra bien. No es fumador. Recientemente leyó en los medios de comunicación acerca de la «inflamación» y el corazón, y expresa preocupación acerca de su riesgo de CPC.

A. Use la herramienta para valoración de riesgo basada en el Framingham Heart Study para calcular el riesgo de este hombre de experimentar un infarto de miocardio y muerte coronaria a 10 años (disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/).

3. Un hombre de 62 años de edad acude a la sala de urgencias del hospital local con queja de dolor intensísimo, «desgarrador» en la parte superior de la espalda. Su pulso radial y la presión arterial, que a su ingreso eran de 92 y 140/80, respectivamente, se vuelven imposibles de valorar en ambos brazos. La ecocardiografía transesofágica revela disección de la aorta descendente. Se inicia el control intensivo de la presión arterial con la finalidad de reducir la presión sistólica y el flujo sanguíneo pulsátil (presión del pulso).

A. Explique en qué difiere la disección aórtica de un aneurisma aórtico torácico.

B. Explique el papel de la hipertensión mal controlada como factor etiológico en los aneurismas disecantes.

C. ¿Por qué el pulso radial y la presión arterial se vuelven imposibles de encontrar?

D. Explique la necesidad del control intensivo de la presión aórtica y el flujo sanguíneo pulsátil.

4. Una mujer de 34 años de edad, por lo demás saludable, se queja de episodios de varias horas de duración en los que sus dedos palidecen y se entumescen. Van seguidos de un período en el que sus dedos se tornan rojos, pulsátiles y dolorosos. Vive en la región noreste y nota más estos episodios en los meses de otoño e invierno.

A. ¿Cuál podría ser la causa del problema de esta mujer?

B. La paciente refiere que los episodios ocurren a menudo cuando sus dedos se enfrían o cuando ella se molesta. Explique los posibles mecanismos subyacentes.

C. ¿Qué tipo de medidas pueden utilizarse para tratar a esta paciente?

Referencias

1. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed., pp. 400–435). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 819–829). Philadelphia, PA: WB Saunders.
3. Mitchell R., Schoen F. J. (2010). Blood vessels. In Kumar R., Abbas A., DeLancy A., et al. (Eds.), *Robbins & Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 487–528) Philadelphia, PA: WB Saunders.
4. American Heart Association. (2011). Cholesterol statistics. [Online]. Available: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4506. Accessed March 21, 2011.
5. Gottlieb A. I. (2005). Blood vessels. In Rubin E., Gorstein F., Rubin R., et al. (Eds.), *Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (4th ed., pp. 283–300, 473–519). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Subramanian S., Chait A. (2009). The effect of cholesterol on macrophage accumulation in adipose tissue: Implications for systemic inflammation and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 20, 39–44.
7. Nabel E. G. (2003). Genomic medicine—cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 349, 60–72.
8. Yvan-Charvet L., Wang N., Tall A. (2010). Role of LAD, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30, 139–143.
9. Albrecht C., Viturro E. (2007). The ABCA subfamily-gene and protein structures, functions, and associated hereditary diseases. *European Journal of Physiology*, 453, 581–589.
10. Lughetti L., Bruzzi P., Predieri B. (2010). Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 22, 485–493.
11. Stamatelopoulos K., Karatzi K., Sidossis L. (2009). Noninvasive methods of assessing early markers of atherosclerosis: The role of body composition and nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 12, 467–473.
12. National Institute of Health Expert Panel. (2001). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. NIH publication no. 01-3670. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
13. Grundy S. M., Becker D., Clark L. (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program

- (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 10⁶, 3143–3421.
14. American Heart Association Dietary Guidelines Revision. (2006). A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 114, 82–96.
 15. Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 360, 7–22.
 16. Sinatra S. T. (2003). Is cholesterol lowering with statins the gold standard for treating patients with cardiovascular risk and disease? *Southern Medical Journal* 96, 220–223.
 17. American Heart Association. (2011). Heart disease and stroke statistics. [Online]. Available: www.americanheart.org/downloadable/heart/1200082005246GHS_Stats%202008.final.pdf. Accessed March 21, 2011.
 18. Kullo I. J., Gau G. T., Tajik A. J. (2000). Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 75, 369–380.
 19. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. (2003). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105, 1135–1143.
 20. Lloyd Jones D. M. (2006). Assessment of C-reactive protein for risk prediction for cardiovascular. *Annals of Internal Medicine* 145, 5–42.
 21. Fuster V., Moreno P. R., Fayad Z. A., et al. (2005). Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I. Evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 937–954.
 22. Miller A., Chan M., Wiik A., et al. (2010). An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clinical and Experimental Immunology* 160, 143–160.
 23. Dillion M. J., Eleftheriou D., Brogan P. A. (2009). Medium cell vessel vasculitis. *Pediatric Nephrology* 25, 1641–1652.
 24. Cassar K., Bachoo P. (2006). Peripheral arterial disease. *Clinical Evidence Concise* 15, 35–37.
 25. Olin J. W., Sealove B. A. (2010). Peripheral artery disease: Current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings* 85(7), 678–692.
 26. Pope J. (2006). Raynaud's phenomenon. *Clinical Evidence Concise* 15, 436–437.
 27. Isselbacher E. M. (2005). Thoracic and abdominal aortic aneurysm. *Circulation* 111, 816–828.
 28. Karthikesalingam A., Holt P. J. E., Hinchliffe R. J., et al. (2010). The diagnosis and management of aortic dissection. *Vascular and Endovascular Surgery* 44, 165–169.
 29. Jone R. H., Carek P. J. (2008). Management of varicose veins. *American Family Physician* 78(11), 1289–1294.
 30. Tisi P. (2006). Varicose veins. *Clinical Evidence Concise* 15, 61–63.
 31. Nelson E. A., Cullun N., Jones J. (2006). Venous leg ulcers. *Clinical Evidence Concise* 15, 657–660.
 32. Decouses H., et al., (2010). Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism, a large prospective epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine* 152, 218–224.
 33. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. (2009). Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 301–304.
 34. McManus R. (2006). Thromboembolism. *Clinical Evidence Concise* 15, 56–60.
 35. Wells P. S., Owen C., Doucette S., et al. (2006). Does this patient have deep vein thrombosis? *Journal of the American Medical Association* 295, 199–207.
 36. Prisco D., Grifoni E. (2009). The role of d-dimer testing in patients with suspected thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 35(1), 50–59.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos

de revistas ¡y más!

Trastornos en la regulación de la presión arterial

31

Jaclyn Conelius

PRESIÓN ARTERIAL ARTERIAL

Mecanismos de regulación de la presión arterial

Regulación aguda

Regulación de largo plazo

Variaciones circadianas de la presión arterial

Medición de la presión arterial

HIPERTENSIÓN

Hipertensión primaria (esencial)

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Hipertensión sistólica

Hipertensión secundaria

Hipertensión renal

Trastornos de las hormonas corticosuprarrenales

Feocromocitoma

Coartación aórtica

Anticonceptivos orales

Hipertensión maligna

Presión arterial elevada en el embarazo

Etiología y patogénesis

Clasificación

Diagnóstico y tratamiento

Presión arterial alta en niños y adolescentes

Etiología y patogénesis

Diagnóstico y tratamiento

Presión arterial alta en adultos mayores

Etiología y patogénesis

Diagnóstico y tratamiento

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Patogénesis

Etiología

Envejecimiento

Volumen sanguíneo reducido

Reposo en cama y movilidad disminuida

Hipotensión inducida por fármacos

Trastornos del sistema nervioso autónomo

Diagnóstico

Tratamiento

Es probable que la presión arterial sea una de las funciones más variables, pero mejor reguladas del cuerpo. La finalidad del control de la presión arterial es mantener el flujo sanguíneo constante a los órganos vitales, como el corazón, cerebro y riñones. Sin un flujo sanguíneo continuo a estos órganos, la muerte sobreviene en segundos, minutos o días. Aunque el descenso del flujo representa una amenaza inmediata para la vida, el aumento continuo de la presión arterial que ocurre en la hipertensión contribuye a la muerte súbita y la discapacidad por sus efectos en el corazón, vasos sanguíneos y riñones.

Este capítulo se enfoca en los factores determinantes de la presión arterial y en los trastornos de la presión arterial: hipertensión e hipotensión ortostática.



PRESIÓN ARTERIAL ARTERIAL

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *presión arterial sistólica*, *presión arterial*

diastólica, presión del pulso y presión arterial arterial media.

- Explicar cómo interactúan el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica para determinar la presión arterial sistólica y diastólica.

La presión arterial refleja la expulsión rítmica de sangre del ventrículo izquierdo a la aorta^{1 a 3}. Se eleva durante la sístole, cuando el ventrículo izquierdo se contrae, y cae cuando el corazón se relaja durante la diástole. El contorno del trazo de la presión arterial mostrado en la figura 31-1 es típico de los cambios en la presión que ocurren en las arterias grandes de la circulación sistémica. Existe un rápido ascenso en el contorno de la presión durante la contracción del ventrículo izquierdo, seguido de un ascenso más lento hasta la presión máxima. Cerca del 70% de la sangre que sale del ventrículo izquierdo se expulsa durante el primer tercio de la sístole, lo que explica el ascenso rápido en el contorno de la presión. El final de la sístole está marcado por una desviación descendente corta y la formación de una muesca dicrótica, que se genera cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión arterial. El cierre súbito de la válvula aórtica se relaciona con un pequeño incremento en la presión causado por la contracción continuada de la aorta y otros grandes vasos contra la válvula cerrada. Conforme los ventrículos se relajan y la sangre fluye hacia los vasos periféricos durante la diástole, la presión arterial cae, rápidamente al principio y luego disminuye con lentitud, conforme disminuye la fuerza impulsora.

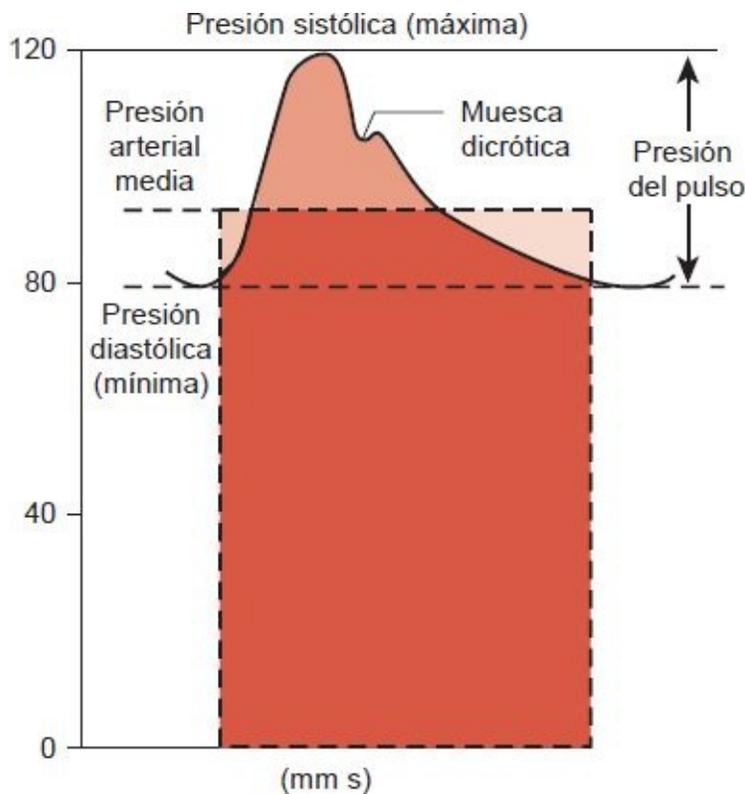


FIGURA 31-1 • Trazo de presión intraarterial obtenido en la arteria braquial. La presión del pulso es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica. El área más oscura representa la presión arterial media, que puede calcularse con la fórmula: presión arterial media = presión diastólica + presión del pulso/3.

La presión a la altura de la presión del pulso, llamada *presión sistólica*, es menor de 120 mm Hg en condiciones ideales, y la presión más baja, conocida como *presión diastólica*, es menor de 80 mm Hg (figura 31-2). La diferencia entre la presión sistólica y la diastólica (alrededor de 40 mm Hg en adultos sanos) es la *presión del pulso*. Existen 2 factores principales que influyen en la magnitud de la presión del pulso: el volumen de sangre expulsado del ventrículo izquierdo durante un solo latido (volumen por latido) y la distensibilidad total del árbol arterial. La *presión arterial media* (cercana a 90-100 mm Hg) representa la presión promedio en el sistema arterial durante la contracción y relajación ventriculares, y es un buen indicador de la perfusión tisular. Está determinada por el 60% de la presión diastólica y el 40% de la presión sistólica. Nótese que la presión arterial media no es un simple promedio aritmético de las presiones sistólica y diastólica. Esto se debe a que la diástole ocupa una mayor fracción del ciclo cardíaco que la sístole.

La presión arterial media se determina sobre todo por el gasto cardíaco (volumen por latido \times frecuencia cardíaca) y la resistencia vascular periférica, y puede expresarse como el producto de ambas (presión arterial media =

gasto cardíaco \times resistencia vascular periférica). La resistencia vascular periférica refleja los cambios en el radio de las arteriolas, así como la viscosidad o espesura de la sangre. Las arteriolas a menudo se refieren como los vasos de resistencia porque pueden constreñirse o relajarse de manera selectiva para controlar la resistencia al flujo de la sangre hacia los capilares. El cuerpo mantiene la presión arterial media el ajuste del gasto cardíaco para compensar los cambios en la resistencia vascular periférica, y hace cambios en la resistencia vascular periférica para compensar las variaciones en el gasto cardíaco.

En la hipertensión y enfermedades que afectan la presión arterial, los cambios en ésta casi siempre se describen en términos de presiones sistólica y diastólica, presión del pulso y presión arterial media. Estas presiones se modifican por el volumen por latido, la rapidez con la que la sangre se expulsa del corazón, las propiedades elásticas de la aorta y las grandes arterias, y su capacidad para aceptar distintas cantidades de sangre expulsada del corazón, así como de las propiedades de los vasos sanguíneos de resistencia que controlan el desplazamiento de la sangre a los vasos más pequeños y los capilares que conectan las circulaciones arterial y venosa.

Mecanismos de regulación de la presión arterial

Aunque los distintos tejidos del cuerpo son capaces de regular su propio flujo sanguíneo, es necesario que la presión arterial se mantenga relativamente constante conforme la sangre pasa de una región del cuerpo a otra. Los mecanismos usados para regular la presión arterial dependen de que se requiera un control agudo o de largo plazo¹ (figura 31-2).

Regulación aguda

Los mecanismos para la regulación aguda de la presión arterial, los que actúan en segundos a minutos, sirven para corregir los desequilibrios temporales de la presión arterial, como ocurren durante el ejercicio físico y los cambios de la posición corporal. Estos mecanismos también permiten mantener la presión arterial en niveles adecuados para la supervivencia en situaciones que ponen en peligro la vida, como una hemorragia aguda. El control agudo de la presión depende sobre todo de mecanismos neurales y humorales, y los más rápidos son los neurales.

Mecanismos neurales. Los centros para el control neural de la presión arterial se sitúan en la formación reticular del bulbo raquídeo y en el tercio inferior de la protuberancia anular, donde se integran y modulan las respuestas del sistema

nervioso autónomo (SNA)². Esta área del encéfalo contiene los centros de control vasomotor y cardíaco, y a menudo se denomina en conjunto como centro cardiovascular. El centro cardiovascular transmite impulsos parasimpáticos al corazón a través del nervio vago e impulsos simpáticos al corazón y los vasos sanguíneos por la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos. La estimulación vagal del corazón disminuye la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación simpática incrementa la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Los vasos sanguíneos tienen inervación selectiva del sistema nervioso simpático (SNS). El aumento en la actividad simpática induce constricción de las arterias pequeñas y las arteriolas, con el aumento consecuente de la resistencia vascular periférica.

El control del SNA sobre la presión arterial está mediado por reflejos circulatorios intrínsecos, reflejos extrínsecos y centros superiores de control neural. Los *reflejos intrínsecos*, incluidos los *reflejos barorreceptores* y *quimiorreceptores*, se localizan en el sistema circulatorio y son esenciales para la regulación de la presión arterial en el corto plazo. Los sensores para los *reflejos extrínsecos* se encuentran fuera de la circulación. Incluyen respuestas de la presión arterial vinculadas con factores como el dolor y el frío. Las vías neurales para estas reacciones son más difusas y sus respuestas son menos consistentes que las de los reflejos intrínsecos. Muchas de estas respuestas pasan por el hipotálamo, que tiene un papel esencial en el control de las respuestas del SNS. Entre las respuestas de los centros superiores están las causadas por cambios en el estado de ánimo y la emoción.

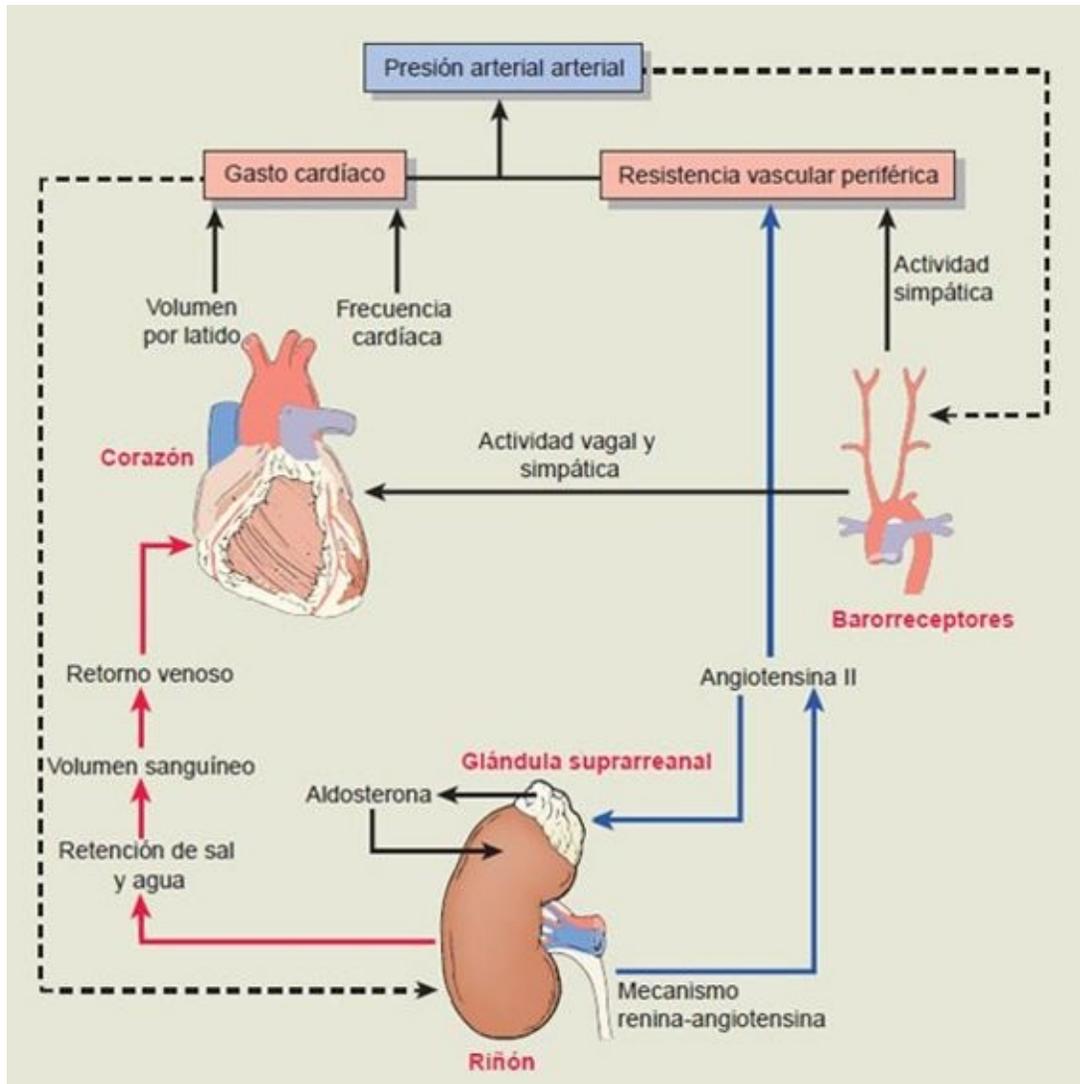


FIGURA 31-2 • Mecanismos de regulación de la presión arterial. Las líneas continuas representan los mecanismos de control renal y barorreceptor de la presión arterial mediante cambios en el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Las líneas punteadas representan el estímulo para la regulación de la presión arterial mediante los barorreceptores y los riñones.

Los *barorreceptores* o *presorreceptores* son receptores sensibles a la tensión situados en las paredes de los vasos sanguíneos y el corazón. Los barorreceptores carotídeos y aórticos se encuentran en sitios estratégicos entre el corazón y el cerebro (figura 31-3). Responden a los cambios en el estiramiento vascular y emiten impulsos a los centros cardiovasculares del tallo encefálico para inducir los cambios apropiados en la frecuencia cardíaca, frecuencia de contracción y tono del músculo liso vascular. Por ejemplo, la caída de la presión arterial que ocurre al pasar de la posición horizontal a la bipedestación produce un descenso en el estiramiento de los barorreceptores, con el aumento

consecuente de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción inducida por mecanismos simpáticos que aumenta la resistencia vascular periférica.

Los *quimiorreceptores arteriales* son células quimiosensibles que vigilan el contenido sanguíneo de oxígeno, dióxido de carbono e iones hidrógeno. Se localizan en los cuerpos carotídeos, que están en la bifurcación de las 2 carótidas primitivas, y en los cuerpos aórticos (figura 31-3). Debido a su localización, estos quimiorreceptores siempre están en contacto estrecho con la sangre arterial. Aunque la función principal de los quimiorreceptores es regular la ventilación, también se comunican con los centros cardiovasculares en el tallo encefálico y pueden causar vasoconstricción generalizada. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, se estimulan los quimiorreceptores por la disminución en el suministro de oxígeno y la acumulación de dióxido de carbono e iones hidrógeno. En personas con enfermedad pulmonar crónica, la hipoxemia puede generar hipertensión sistémica y pulmonar. Las personas con apnea del sueño también experimentan un aumento de la presión arterial debido a la hipoxemia producida durante los episodios apneicos.

Mecanismos humorales. Existen diversos mecanismos humorales que contribuyen a la regulación de la presión arterial, incluidos el sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina y la adrenalina/noradrenalina. Estas sustancias ejercen un control agudo de la presión arterial porque alteran el tono vascular. La noradrenalina/adrenalina también modifica la presión arterial porque incrementa la frecuencia y la contractilidad cardíacas.

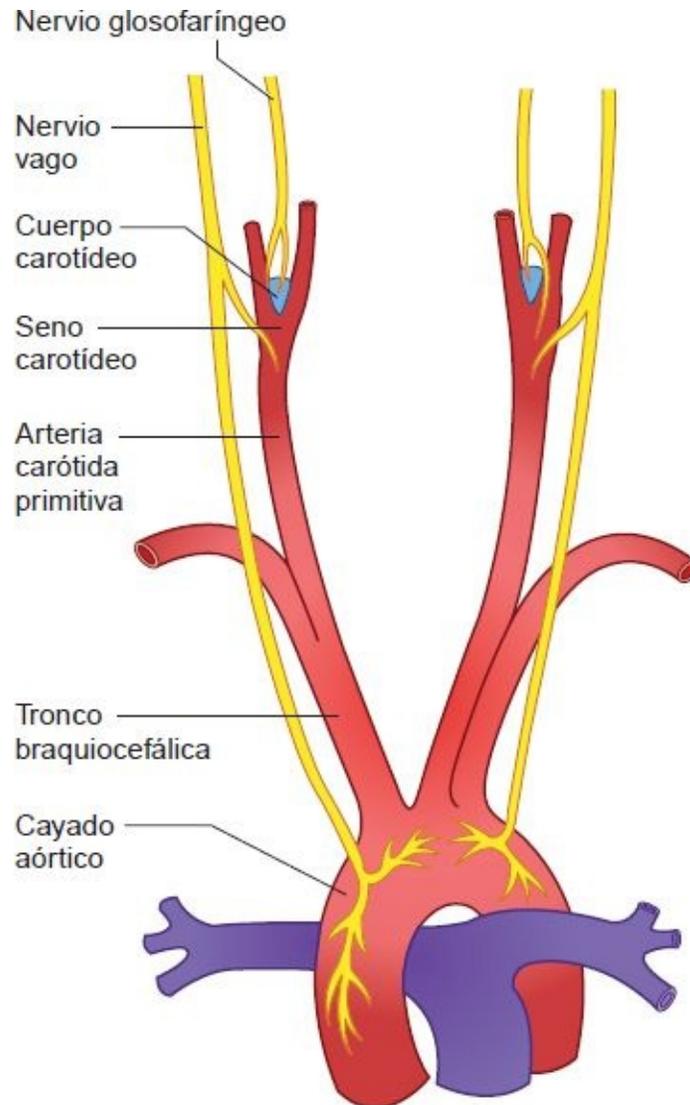


FIGURA 31-3 • Localización e inervación de los barorreceptores del cayado aórtico y el seno carotídeo, y de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo.

El *sistema renina-angiotensina-aldosterona* tiene un papel central en la regulación de la presión arterial. La renina es una enzima que se sintetiza, almacena y libera en las células yuxtaglomerulares de los riñones como respuesta al aumento en la actividad del SNS o descenso de la presión arterial, volumen del líquido extracelular o concentración extracelular de sodio. La mayor parte de la renina que se libera sale del riñón e ingresa a la corriente sanguínea, donde ejerce su efecto enzimático para convertir una proteína plasmática circulante inactiva, el *angiotensinógeno*, en angiotensina I (figura 31-4). A continuación, la angiotensina I se convierte en angiotensina II en los pulmones mientras la sangre fluye por los pequeños vasos pulmonares. Esta reacción está catalizada por la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA),

presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Aunque la semivida de la angiotensina II es de sólo unos minutos, la renina persiste en la circulación durante 30 min a 60 min y continúa la síntesis de angiotensina II durante ese tiempo.

La angiotensina II actúa en la regulación de corto y largo plazo de la presión arterial. Es un potente vasoconstrictor, sobre todo de arteriolas, y en menor grado de las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia vascular periférica, lo que contribuye a la regulación aguda de la presión arterial. La angiotensina II también reduce la excreción de sodio porque aumenta su reabsorción en los túbulos proximales renales. Una segunda función de la angiotensina II es la estimulación de la secreción de aldosterona en las glándulas suprarrenales, lo que contribuye a la regulación de la presión arterial en el largo plazo porque aumenta la retención renal de sodio y agua.

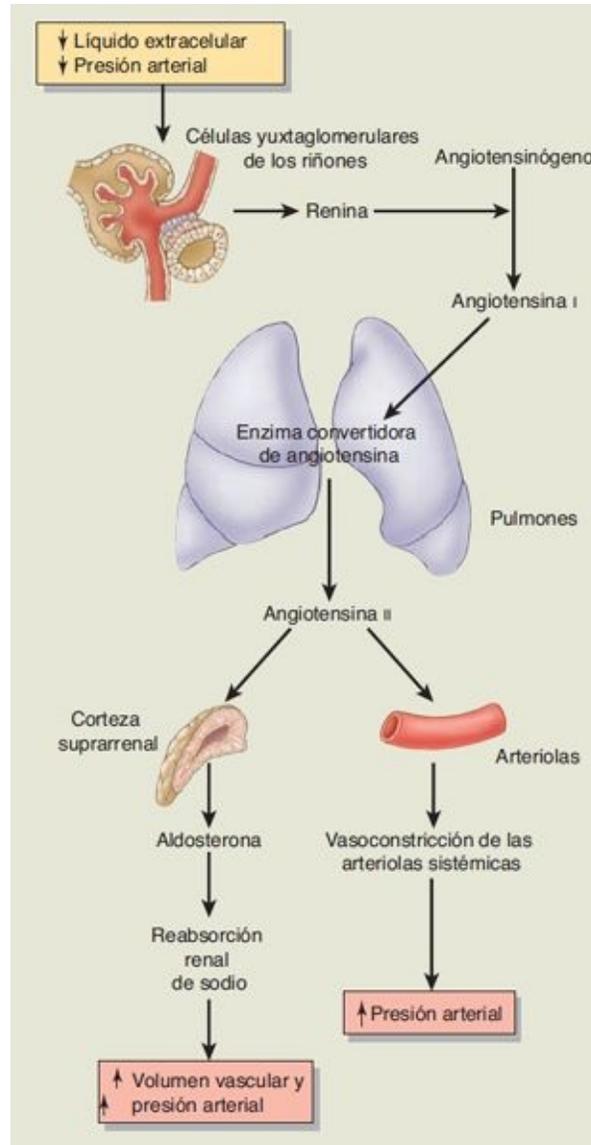


FIGURA 31-4 • Control de la presión arterial mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enzima renina convierte la proteína plasmática angiotensinógeno en angiotensina I; en los pulmones, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I en angiotensina II; y la angiotensina II produce vasoconstricción y aumenta la retención de sal y agua por efecto directo en los riñones y por aumento en la secreción de aldosterona en la corteza renal.

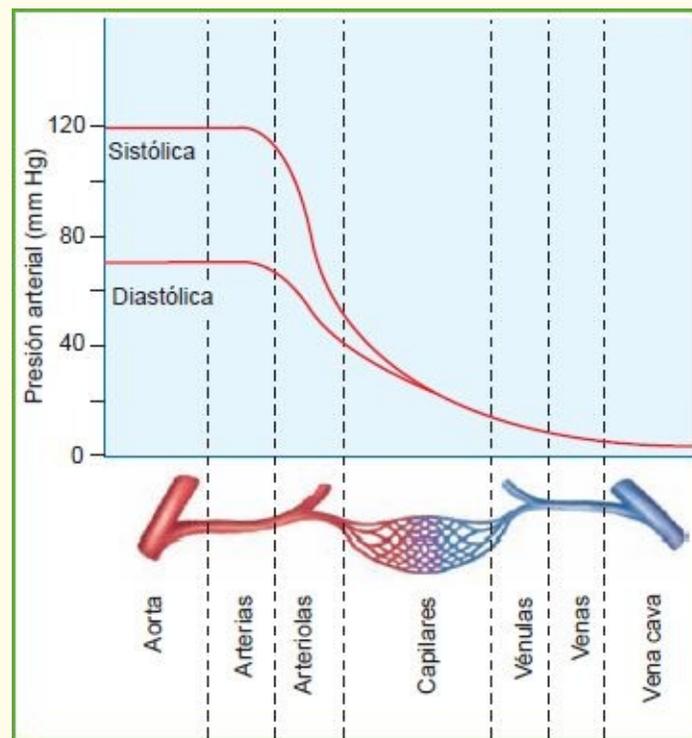
La *vasopresina*, también llamada hormona antidiurética (HAD), se libera de la hipófisis posterior como respuesta al descenso en el volumen sanguíneo y la presión arterial, al aumento en la osmolalidad de los líquidos corporales y a otros estímulos. Las acciones antidiuréticas de la vasopresina se describen en el capítulo 39. La vasopresina tiene un efecto vasoconstrictor directo, sobre todo en los vasos de la circulación esplácnica que irrigan las vísceras abdominales. Sin embargo, los aumentos prolongados en la vasopresina no pueden mantener el

aumento de la presión arterial y la vasopresina no intensifica la hipertensión causada por las hormonas retenedoras de sodio u otras sustancias vasoconstrictoras. Se ha sugerido que la vasopresina tiene un papel permisivo en la hipertensión a través de la inducción de la retención de agua o como neurotransmisor que modifica la función del SNA.

Comprensión

Determinantes de la presión arterial

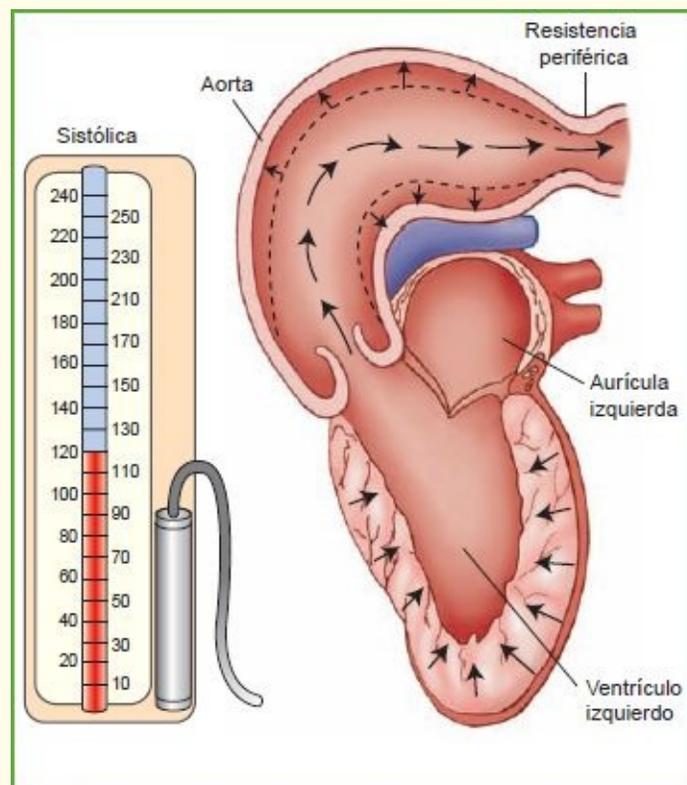
La presión arterial arterial, que es la fuerza que impulsa la sangre por el sistema arterial, refleja la contracción y relajación intermitentes del ventrículo izquierdo. Está determinada por (1) las propiedades del sistema arterial y los factores que mantienen (2) los componentes sistólicos y (3) diastólicos de la presión arterial. Estos factores incluyen el volumen sanguíneo, propiedades elásticas de los vasos sanguíneos, gasto cardíaco y resistencia vascular periférica.



Presión arterial arterial

La presión arterial arterial es la fuerza que distribuye la sangre por los capilares de todo el cuerpo. La presión arterial más alta es la sistólica y la

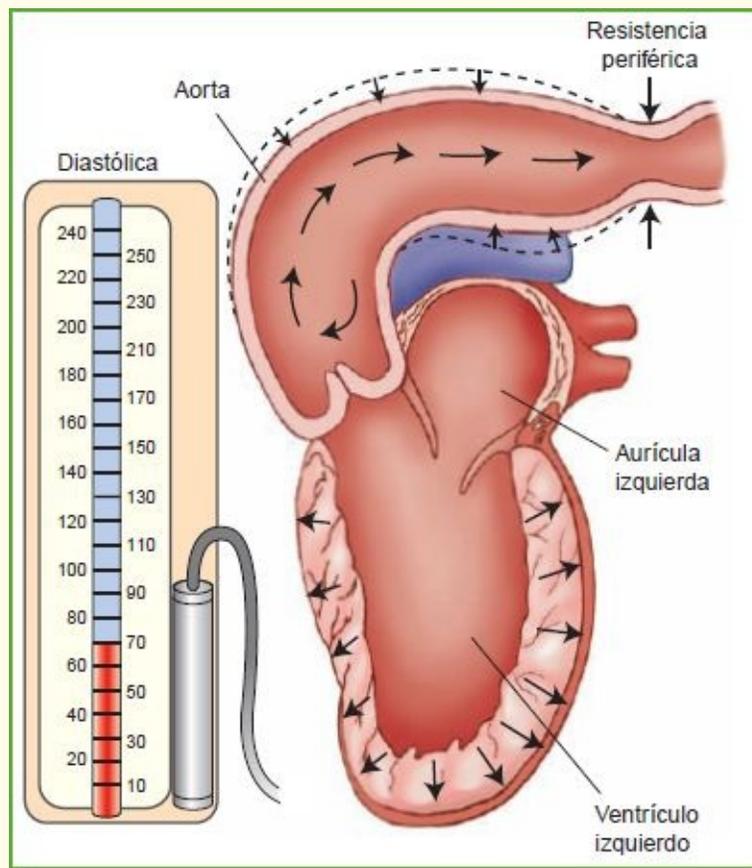
más baja es la diastólica. La aorta y sus ramas principales constituyen un sistema de conductos entre el corazón y las arteriolas. Las arteriolas, que son los componentes terminales del sistema arterial, sirven como vasos de resistencia que regulan la presión arterial para la distribución de la sangre en los lechos capilares. Como las arterias normales son tan distensibles y las arteriolas presentan una resistencia tan alta al flujo, el sistema arterial actúa como un filtro que convierte el flujo intermitente generado por el corazón en un flujo estable por los capilares. El sistema venoso de presión baja colecta la sangre de los capilares y la regresa al corazón como un medio de mantener el gasto cardíaco necesario para sostener la presión arterial.



Presión sistólica

La presión arterial sistólica refleja la cantidad de sangre (volumen por latido) que se expulsa del corazón con cada latido, la frecuencia y la fuerza con la que se expulsa, y la elasticidad o distensibilidad de la aorta y las grandes arterias. La sangre que se expulsa del corazón durante la sístole no se desplaza directamente por la circulación, sino que una fracción sustancial del volumen por latido se almacena en las grandes arterias. Como las paredes de estos vasos son elásticas, pueden estirarse para recibir un volumen grande de sangre sin cambios apreciables en la presión. La presión

sistólica a menudo aumenta con el envejecimiento, ya que la aorta y las arterias grandes pierden su elasticidad y se vuelven más rígidas.



Presión diastólica

La presión arterial diastólica refleja el cierre de la válvula aórtica, la energía que se almacenó en las fibras elásticas de las grandes arterias durante la sístole y la resistencia al flujo por las arteriolas a los capilares. El cierre de la válvula aórtica al inicio de la diástole y la recuperación de las fibras elásticas en la aorta y las grandes arterias continúan el impulso anterógrado de la sangre, aunque el corazón no bombee. Estos efectos, limitados sobre todo a los vasos elásticos, convierten el flujo sistólico discontinuo en la aorta ascendente en un flujo continuo en las arterias periféricas.

La adrenalina y, en menor medida, la noradrenalina se liberan de las glándulas suprarrenales a la circulación cuando se estimula el sistema nervioso simpático. Aumentan la presión arterial porque inducen vasoconstricción y aumentan la frecuencia y contractilidad cardíacas.

Regulación de largo plazo

Los mecanismos de largo plazo mantienen la regulación diaria, semanal y mensual de la presión arterial. Aunque los mecanismos neurales y hormonales implicados en la regulación aguda de la presión arterial actúan con rapidez, son incapaces de mantener su efectividad al paso del tiempo. Por su parte, la regulación prolongada de la presión arterial depende sobre todo de los riñones y su papel en la regulación del volumen del líquido extracelular¹.

El volumen del líquido extracelular y la presión arterial se regulan alrededor de un punto de equilibrio, que representa la presión normal para una persona determinada¹. Cuando el cuerpo contiene un exceso de líquido extracelular por aumento en el consumo de agua y sal, la presión arterial se eleva y se incrementa el ritmo con el que se excretan el agua (*diuresis por presión*) y la sal (*natriuresis por presión*) por vía renal. Por consiguiente, existen 2 formas en las que la presión arterial puede elevarse con este modelo: una es por cambio de la eliminación de sal y agua a un nivel de presión más alto, la segunda es por cambio del volumen de líquido extracelular al que se producen la diuresis y la natriuresis. La función de los riñones en la regulación crónica de la presión arterial puede modificarse por varios factores. Por ejemplo, la actividad nerviosa simpática excesiva o la liberación de sustancias vasoconstrictoras pueden alterar la transmisión de la presión arterial a los riñones. De igual manera, los cambios en el control neural y humoral de la función renal pueden desplazar el proceso de diuresis y natriuresis a una cifra nivel más alta de volumen o presión, lo que inicia el aumento de la presión arterial.

Existen 2 mecanismos generales por los que un aumento en el volumen de líquido puede elevar la presión arterial. Uno es por efecto directo en el gasto cardíaco y el otro es indirecto, resultado de la autorregulación del flujo sanguíneo y su efecto en la resistencia vascular periférica. Los mecanismos autorregulatorios participan en la distribución del flujo sanguíneo a los diversos tejidos del cuerpo, según sus necesidades metabólicas. Cuando el flujo sanguíneo a un lecho tisular específico es excesivo, los vasos sanguíneos locales se constriñen y cuando el flujo es deficiente, los vasos locales se dilatan. En situaciones con aumento del volumen extracelular y el incremento consecuente del gasto cardíaco, todos los tejidos del cuerpo se exponen al mismo aumento en el flujo. Esto genera constricción generalizada de las arteriolas y elevación de la resistencia vascular periférica (y de la presión arterial).

El papel que tienen los riñones en la regulación de la presión arterial se subraya por el hecho de que muchos medicamentos antihipertensivos ejercen sus efectos porque aumentan la eliminación de sodio y agua.

Variaciones circadianas en la presión arterial

Estos mecanismos agudos y crónicos intentan regular la presión arterial alrededor de un punto de ajuste particular. Sin embargo, este punto de ajuste varía con un patrón circadiano característico. Tiende a ser más alto poco después de despertar en la mañana y luego disminuye de manera gradual durante el día y la noche, hasta alcanzar el nivel más entre las 2:00 y las 5:00 a. m.^{4 a 6}. Las personas con un perfil de presión arterial circadiano normal tienen este descenso nocturno, existen personas sin descenso de la presión arterial nocturna, con un perfil plano durante las 24 h⁶.

Medición de la presión arterial

Las mediciones de la presión arterial casi siempre se hacen con el *método indirecto por auscultación*, que emplea un estetoscopio y un esfigmomanómetro bien calibrado. En la medición de la presión arterial, se coloca un manguito que contiene una vejiga de hule inflable alrededor del brazo, de preferencia. La persona debe estar sentada y no debe haber consumido cafeína ni tabaco 30 min antes de la medición². La vejiga del manguito se infla hasta una presión que rebasa la presión arterial, lo que ocluye el flujo sanguíneo. Esto debe hacerse por palpación antes de hacer la medición para obtener la presión sistólica palpable. Al elevar la presión del manguito hasta 30 mm Hg por arriba de la presión palpable, el observador puede estar seguro que la presión del manguito es suficiente para no perder el espacio auscultatorio. Esta presión (presión palpable + 30 mm Hg) se llama *nivel de inflación máxima*³. A continuación, el manguito se desinfla despacio a un ritmo de 2 mm Hg por segundo. En el punto en que la presión del vaso rebasa de nuevo la presión del manguito, un pequeño chorro de sangre pasa por la arteria parcialmente ocluida. El sonido generado por el flujo turbulento se conoce como *sonidos de Korotkoff (K)*. Estos sonidos de tono bajo se escuchan mejor con la campana del estetoscopio. La presión arterial se registra en términos de las cifras sistólica y diastólica (p. ej., 120/70 mm Hg), a menos que los sonidos se escuchan hasta llegar al cero, en cuyo caso se requieren 3 lecturas (122/60/0 o K1/K4/K5). La presión sistólica se define como los primeros dos o más sonidos de Korotkoff que se escuchan (K1). La presión diastólica se registra como el último sonido escuchado (K5), a menos que los sonidos continúen hasta el cero, en cuyo caso se usa el sonido amortiguado de K4.

Es importante que la vejiga del manguito tenga un tamaño aproximado al del brazo. La anchura de la vejiga debe medir al menos el 40% de la

circunferencia del brazo y su longitud debe ser de al menos el 80% de la circunferencia del brazo. El empleo de un manguito inadecuado, que puede ser porque sea demasiado pequeño o demasiado grande, causa sobreestimación o subestimación de la presión arterial. La subestimación puede hacer que se diagnostique a un paciente como prehipertenso cuando en realidad es hipertenso, y la sobreestimación puede dar lugar al tratamiento innecesario con fármacos antihipertensivos⁷.

Los *métodos automáticos* o *semiautomáticos* para medir la presión arterial utilizan un micrófono, un sensor del pulso de la presión arterial (método oscilométrico) o equipo Doppler para detectar el equivalente a los sonidos de Korotkoff. Las mediciones oscilométricas, el método más usual, depende de la detección de las oscilaciones pulsátiles de la arteria braquial en el manguito para medir la presión arterial⁸. En contraste con el método auscultatorio, este determina la presión arterial media con base en el rango de las pulsaciones arteriales y luego usa un algoritmo para calcular las presiones sistólica y diastólica. Las presiones sanguíneas medidas con dispositivos automáticos casi siempre son menos exactas que las obtenidas por observadores entrenados con el método auscultatorio y se recomienda limitar su empleo a situaciones en las que se requieren mediciones frecuentes y menos exactas de las tendencias en la presión arterial. No deben usarse para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión⁹.

Los dispositivos automáticos son útiles para la autovigilancia de la presión arterial y para la vigilancia ambulatoria durante 24 h^{9, 10}. Los monitores ambulatorios son automáticos y pueden registrar la presión arterial durante 24 h o más mientras las personas realizan sus actividades normales. Por lo general, los monitores se programan para hacer lecturas cada 15 min a 30 min durante todo el día y la noche. Las lecturas se almacenan y descargan a un ordenador para su análisis. Esta puede ser información importante cuando existe un problema con el tratamiento farmacológico. Es importante que el equipo esté certificado como exacto y confiable. El equipo debe ser un monitor aneroide o electrónico validado, debe usarse un manguito del tamaño adecuado y debe revisarse al menos una vez al año para confirmar su exactitud. La exactitud de un dispositivo electrónico puede revisarse mediante la comparación de sus lecturas con las mediciones auscultatorias simultáneas.

Los *métodos intraarteriales* proporcionan mediciones directas de la presión arterial. La medición intraarterial requiere la inserción de un catéter en una arteria periférica. El catéter arterial se conecta con un transductor de presión, que convierte la presión en una señal digital que puede medirse, presentarse y

registrarse. El empleo de este tipo de vigilancia de la presión arterial casi siempre se limita a las unidades de cuidados intensivos.

EN
RESUMEN

La contracción y relajación alternada del corazón produce un pulso de presión que desplaza la sangre por todo el sistema circulatorio. Las paredes elásticas de la aorta se estiran durante la sístole y se relajan durante la diástole para mantener la presión diastólica. La presión arterial diastólica señala el punto más alto en el pulso de presión y la diastólica es el punto más bajo. La presión del pulso, que refleja la naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo arterial, es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, y la presión arterial media es la presión arterial promedio en la circulación sistémica. Los principales determinantes de la presión sistólica son las características del volumen por latido, mientras que la presión diastólica está determinada sobre todo por las

condiciones de las arterias y arteriolas, y su capacidad para aceptar la sangre proveniente de la aorta.

La regulación de la presión arterial incluye mecanismos de acción rápida y de acción prolongada.

Los mecanismos agudos regulan la presión arterial minuto a minuto u hora a hora durante las actividades como el ejercicio físico y los cambios en la posición corporal. La regulación aguda de la presión arterial depende sobre todo de mecanismos neurales y humorales. Los mecanismos de largo plazo, que mantienen la presión arterial a lo largo de los días, semanas e incluso años, dependen sobre todo de los riñones y la regulación del volumen de líquido extracelular.

Por lo general, la medición de la presión arterial se hace por el método indirecto auscultatorio, que emplea un esfigmomanómetro y un estetoscopio. Los métodos automáticos o semiautomáticos para medir la presión arterial utilizan un micrófono, un sensor del

pulso de presión arterial (método oscilométrico) o equipo Doppler para detectar el equivalente de los sonidos de Korotkoff. La medición ambulatoria y realizada por el mismo sujeto puede aportar información valiosa fuera del consultorio médico acerca de la presión arterial de una persona y su respuesta al tratamiento. La medición exacta de la presión arterial, ya sea por métodos auscultatorios o automáticos, requiere la utilización de equipo bien calibrado, un manguito de ajuste adecuado, el nivel correcto de inflación del manguito y el tiempo apropiado durante la desinflación del manguito.



HIPERTENSIÓN

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Señalar la definición de hipertensión según el séptimo informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension.
- Listar los riesgos de la hipertensión respecto al daño orgánico.
- Explicar los cambios en la presión arterial que acompañan al embarazo normal y describir los 4 tipos de hipertensión que puede haber durante el embarazo.

La hipertensión, o presión arterial elevada, es quizá el más frecuente de todos los problemas de salud en adultos y el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Afecta a cerca de 50 millones de personas en Estados Unidos y a cerca de 1 000 millones en todo el mundo⁹. La hipertensión es más frecuente en varones jóvenes que en mujeres jóvenes. Los varones tienen cifras más altas de presión arterial en comparación con las mujeres hasta que éstas llegan a la menopausia. En ese momento, las mujeres pierden con rapidez la protección hormonal contra la hipertensión. La hipertensión es más frecuente en personas de etnia negra que en caucásicas, en las de grupos socioeconómicos más bajos y en adultos mayores. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad. Datos recientes del Framingham Study sugieren que las personas normotensas a los 55 años de edad tienen un riesgo de por vida del 90% de desarrollar hipertensión¹¹.

La hipertensión a menudo se divide en primaria y secundaria. Hipertensión primaria (esencial) es el término que se aplica al 95% de los casos, en los que no es posible identificar una causa para la hipertensión. En la hipertensión secundaria, la elevación de la presión arterial se debe a una causa subyacente identificable, como enfermedad renal o endocrina.

Hipertensión primaria (esencial)

El séptimo informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) de los National Institutes of Health se publicó en 2003⁹. Según sus recomendaciones, lo normal es una presión sistólica menor de 120 mm Hg y una diastólica menor de 80 mm Hg; las presiones sistólicas entre 120 mm Hg y 139 mm Hg, y las diastólicas entre 80 y 89 mm Hg se consideran prehipertensas (tabla 31-1). El diagnóstico de hipertensión se hace si la presión sistólica es de 140 mm Hg o más y la diastólica es de 90 mm Hg o más. Para los adultos con diabetes mellitus, el objetivo para la presión arterial se redujo a menos de 130/80 mm Hg¹². La hipertensión se divide además en etapas 1 y 2 con base en las cifras de presión sistólica y diastólica. La hipertensión sistólica (no se describe aquí) se define como una presión sistólica de 140 mm Hg o más y una presión diastólica menor de 90 mm Hg⁹.

Etiología y patogénesis

Aunque la(s) casusa(s) de la hipertensión se desconocen con certeza, se han implicado factores constitucionales y de estilo de vida, ya sea de manera individual o colectiva, como factores contribuyentes.

Factores de riesgo no modificables. Los factores de riesgo constitucionales incluyen el antecedente familiar de hipertensión, aumentos de la presión arterial relacionados con el envejecimiento y etnia^{4, 13}. Otro factor que parece contribuir a la hipertensión es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia que acompaña a trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2.

Antecedentes familiares. La inclusión de la herencia como factor contribuyente al desarrollo de la hipertensión se respalda por el hecho de que la hipertensión es más frecuente entre personas con antecedentes familiares de este trastorno. Se cree que la contribución genética a la hipertensión es de hasta el 50%. La fuerza de la predicción depende de la definición de los antecedentes familiares positivos y los factores ambientales¹⁴. Los genetistas no han encontrado genes comunes con grandes efectos en la hipertensión. Sin embargo, es posible que múltiples genes en varios locus determinen la presión arterial, cada gen con una pequeña influencia o con una contribución distinta según el sexo, etnia, edad y estilo de vida⁴.

TABLA 31-1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA ADULTOS Y RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MM HG)	RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LA PRESIÓN ARTERIAL INICIAL*†
Normal	<120	y <80	Medir de nuevo en 2 años
Prehipertenso	120-139	u 80-89	Medir de nuevo en un año‡
Hipertensión etapa 1	140-159	o 90-99	Confirmar antes de 2 meses‡
Hipertensión etapa 2	160	o ≥100	Evaluar o referir al sitio de atención antes de un mes. Para los que tienen presión más alta (p. ej., <180/110 mm Hg), evaluar y tratar de inmediato o antes de una semana, según la situación clínica y complicaciones

* Presión arterial inicial: si las categorías sistólica y diastólica son distintas, seguir las recomendaciones para el seguimiento más corto (p. ej., 160/86 mm Hg, evaluar o referir a sitio de atención antes de un mes).

† Presión arterial de seguimiento: modificar el programa de seguimiento según la información confiable sobre mediciones confiables pasadas de la presión arterial, otros factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad orgánica.

‡ Dar asesoría sobre modificación del estilo de vida.

Modificada a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Cambios en la presión arterial relacionados con el envejecimiento. Se sabe que la maduración y el crecimiento producen aumentos predecibles en la presión arterial. Por ejemplo, la presión arterial sistólica en el recién nacido es cercana a 50 mm Hg, la diastólica es de 40 mm Hg¹⁵. La presión arterial aumenta con el crecimiento físico, desde una cifra sistólica de 78 mm Hg a los 10 días de edad hasta 120 mm Hg al final de la adolescencia. La presión diastólica aumenta hasta los 50 años de edad y luego desciende desde la sexta en adelante, mientras que la presión sistólica continúa en ascenso con la edad¹⁵.

Etnia. La hipertensión no sólo es más prevalente entre personas de etnia negra que en las de otros grupos étnicos en Estados Unidos, también es más grave¹⁶. Además, la hipertensión tiende a ocurrir a una edad más temprana en sujetos de etnia negra que en caucásicos y a menudo no se trata lo bastante temprano o con la intensidad suficiente. Además, los pacientes de etnia negra tienden a experimentar mayor daño cardiovascular y renal con cualquier nivel de presión^{16, 17}.

Se desconocen las razones de la incidencia más alta de hipertensión entre personas de etnia negra. Los estudios muestran que muchos pacientes hipertensos de etnia negra tienen concentraciones de renina más bajas que los hipertensos caucásicos^{13, 18}. La supresión de la renina se considera una respuesta secundaria a la retención de sodio y el exceso de volumen. La sensibilidad a la sal, definida como un aumento en la presión arterial como respuesta a una dieta alta en sal, a menudo se describe en personas de etnia negra con presión arterial normal o elevada. La investigación reciente se ha enfocado en los defectos potenciales en el transporte renal de sodio para explicar esta observación. También se sugirió que otros factores, como el aumento en la función vasomotora (p. ej., hiperactividad del SNS) o las alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio, podrían contribuir al problema^{17, 18}.

La evidencia sugiere que cuando los pacientes de etnia negra tienen el mismo acceso al diagnóstico y tratamiento, pueden alcanzar una reducción general en la presión arterial y sufrir menos complicaciones cardiovasculares, como los pacientes caucásicos^{17, 18}. Con la elevada prevalencia de sensibilidad a la sal, obesidad y tabaquismo entre la población de etnia negra, la educación para la salud y las modificaciones del estilo de vida tienen una importancia particular.

Resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria consecuente se sugirieron como posibles vínculos etiológicos con el desarrollo de hipertensión y los trastornos metabólicos relacionados, como la tolerancia anómala a la glucosa, diabetes tipo 2, hiperlipidemia y obesidad^{19 a 22}. Este conjunto de factores de riesgo cardiovascular se denomina síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

Se ha observado que la resistencia a la insulina es más un rasgo adquirido que uno genético. Por ejemplo, la obesidad tiene un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina. La obesidad afecta la sensibilidad de los tejidos a la insulina²³. Las intervenciones no farmacológicas, como la restricción

calórica, pérdida de peso y ejercicio, tienden a disminuir la resistencia a la insulina, la actividad del SNS y la presión arterial.

Factores de riesgo modificables. Los factores del estilo de vida pueden contribuir al desarrollo de hipertensión por interacción con los factores de riesgo constitucionales. Estos elementos del estilo de vida incluyen consumo elevado de sal, consumo calórico excesivo y obesidad, consumo excesivo de alcohol e ingestión insuficiente de potasio. Aunque el estrés puede producir un aumento agudo en la presión arterial, hay menos evidencia que lo relacione con el aumento crónico de la presión arterial. Aunque el tabaquismo y una dieta rica en grasas saturadas y colesterol no están identificados como factores de riesgo primarios para la hipertensión, son factores de riesgo independientes para la cardiopatía coronaria y deben evitarse.

Consumo elevado de sal. Desde hace mucho se sospecha que el consumo elevado de sal es un factor etiológico en el desarrollo de la hipertensión²⁴. Todavía no se sabe cómo el aumento en el consumo de sal contribuye al desarrollo de hipertensión. Es posible que la sal aumente el volumen sanguíneo, lo que eleva la sensibilidad de los mecanismos cardiovasculares o renales a las influencias del SNS, o que ejerza un efecto a través de algún otro mecanismo, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona. También se ha sugerido que podría ser el cloruro y no el sodio de la sal el causante del incremento en la presión arterial. Sin embargo, esto es difícil de estudiar porque el 95% del sodio de la dieta se ingiere en forma de cloruro de sodio²⁵.

Cualquiera que sea el mecanismo, muchos estudios han mostrado que una disminución en el consumo de sal puede reducir la presión arterial. Los datos más sólidos provienen del estudio INTERSALT, que midió la excreción urinaria de sodio en 24 h (medición indirecta del consumo de sal) en 10 079 varones y mujeres de 20 a 59 años de edad en 52 sitios de todo el mundo²⁶. En los 52 sitios se encontró una relación positiva entre la excreción de sodio y las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Además, la relación entre el sodio y la presión arterial fue mayor para las personas de mayor edad (40 a 59 años) que en los individuos más jóvenes (20 a 39 años) del estudio.

En la actualidad, la ingestión de sal entre los adultos de Estados Unidos y el Reino Unido promedia 9 g/día, y una gran cantidad de personas consume 12 g/día o más²⁶. Esto es mucho más que la ingestión máxima de 6 g/día para los adultos recomendada por la American Heart Association. Cerca del 75% del consumo de sal proviene de la que se agrega en el procesamiento o manufactura de alimentos; el 15% deriva de la adición discrecional durante la preparación y

en la mesa; y el 10% proviene del contenido natural de sodio de los alimentos²⁶. La Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) es un plan nutricional que hace énfasis en las frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, pollo, pescado y nueces, y es reducida en grasa, carnes rojas, dulces y bebidas con azúcar. Los resultados de estudios que emplean la dieta DASH muestran descensos significativos en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica²⁷.

Obesidad. La prevalencia de obesidad en Estados Unidos crece a un ritmo alarmante. El exceso de peso a menudo se relaciona con hipertensión. La pérdida de tan sólo 4,5 kg puede acompañarse de un descenso en la presión arterial de un alto porcentaje de personas con sobrepeso e hipertensión⁹. Se ha sugerido que la distribución de grasa podría ser un indicador más preciso del riesgo de hipertensión que el sobrepeso como tal. A menudo se usa el índice cintura/cadera para diferenciar la obesidad central o de la parte superior del cuerpo, con adipocitos situados en el abdomen y vísceras, de la obesidad periférica o corporal inferior, con depósitos adiposos en las nalgas y piernas. Los estudios han identificado una relación entre la hipertensión y el aumento en el índice cintura/cadera (o sea, obesidad central), incluso cuando se toman en cuenta el índice de masa corporal y el grosor del pliegue cutáneo. Parece que la grasa abdominal o visceral causa mayor resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión y nefropatía crónica que la grasa subcutánea. También empiezan a comprenderse los efectos neuroendocrinos del tejido adiposo excesivo en la presión arterial^{28, 29}. La evidencia reciente indica que la leptina, una hormona proveniente de los adipocitos, quizá sea un vínculo entre la adiposidad y el aumento en la actividad simpática cardiovascular. Aparte de su efecto en el apetito y el metabolismo, la leptina actúa en el hipotálamo, donde aumenta la presión arterial mediante la activación del SNS^{28, 29}. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres en las personas obesas también parecen participar en la activación del SNS. Además existen investigaciones que apoyan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el angiotensinógeno derivados de los adipocitos y sobre la capacidad del tejido adiposo para aumentar la concentración de aldosterona mediante la síntesis de factores que inducen la generación de aldosterona.

Consumo excesivo de alcohol. El consumo regular de alcohol participa en el desarrollo de la hipertensión^{30, 31}. El efecto se observa con distintos tipos de bebidas alcohólicas, en varones y mujeres, y en diversos grupos étnicos. La cantidad recomendada segura de alcohol es una bebida al día para las mujeres y

dos al día para los varones. Las cantidades moderadas de alcohol pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero la mayoría de los expertos no recomienda el consumo de alcohol. El consumo de cantidades excesivas de alcohol por períodos prolongados induce el desarrollo de hipertensión. Sin embargo, la presión arterial puede mejorar o regresar a la normalidad cuando se reduce o elimina la ingestión de alcohol. Se desconoce el mecanismo por el que el alcohol ejerce su efecto en la presión arterial. Se ha sugerido que los factores del estilo de vida, como la obesidad y la falta de ejercicio pueden ser elementos acompañantes.

Ingestión de potasio, calcio y magnesio. Las cantidades bajas de potasio en la dieta también se han relacionado con el aumento de la presión arterial. La evidencia más sólida proviene del estudio INTERSALT, mencionado antes. En este estudio, una excreción urinaria de 60 mmol/día o más de potasio (medición indirecta del consumo de potasio) se relaciona con un descenso en la presión sistólica de 3,4 mm Hg o más, y de 1,9 mm Hg o más en la presión diastólica³². Se han propuesto varios mecanismos para explicar la influencia del potasio en la presión arterial, incluido un cambio supuesto en la proporción entre sodio y potasio en la dieta, un efecto natriurético y la supresión del sistema renina-angiotensina¹³. En términos de ingestión de alimentos, una dieta alta en potasio casi siempre es baja en sodio y por lo general implica un mayor consumo de frutas y verduras.

También se han investigado las relaciones entre la presión arterial alta y la concentración de calcio y magnesio. Aunque existen informes de presión arterial alta en personas con ingestión baja de calcio o de descenso de la presión arterial con el incremento en el consumo de calcio, el vínculo entre una cantidad baja de calcio y la hipertensión no es concluyente. El magnesio sólo disminuye la presión arterial cuando la concentración de este mineral era baja antes de la complementación¹³.

Apnea obstructiva durante el sueño. Existe una relación entre la apnea obstructiva durante el sueño (AOS) y la hipertensión. Se han realizado varios estudios que encontraron concentraciones altas de noradrenalina, endotelina y aldosterona; aumento de la rigidez vascular; activación del sistema renina-angiotensina; disfunción endotelial; estrés oxidativo; e hiperactividad del SNS³³. Un estudio encontró que el 83% tenía diagnóstico de AOS en un grupo de 41 personas con hipertensión resistente al tratamiento, el 83% tenía diagnóstico de AOS. Sin embargo, todavía no queda claro si la AOS es un factor de riesgo independiente o un desencadenante de la enfermedad cardiovascular³⁴.

Manifestaciones clínicas

Daño orgánico. La hipertensión primaria (esencial) casi siempre es un trastorno asintomático. Cuando existen síntomas, casi siempre se relacionan con los efectos de la hipertensión crónica en órganos como los riñones, corazón, ojos y vasos sanguíneos. El informe JNC 7 utiliza el término daño orgánico para describir las complicaciones cardíacas, cerebrales, vasculares periféricas, renales y retinianas de la hipertensión⁹ (diagrama 31-1). La morbilidad y mortalidad excesivas relacionadas con la hipertensión son progresivas en el intervalo completo de presiones sistólicas y diastólicas, el daño orgánico varía mucho entre personas con niveles semejantes de hipertensión.

La hipertensión es un factor de riesgo mayor para la aterosclerosis, ya que favorece y acelera la formación de placa y su posible rotura. Predispone a todos los trastornos cardiovasculares ateroscleróticos mayores, como la cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral y enfermedad arterial periférica. El riesgo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular depende en gran medida de otros factores de riesgo, como la obesidad, tabaquismo y concentraciones altas de colesterol, así como de la predisposición genética. En estudios clínicos, el tratamiento antihipertensivo se relaciona con descenso en la incidencia de accidente vascular cerebral de hasta el 44% en promedio, de hasta el 25% para el infarto de miocardio y mayor del 50% para la insuficiencia cardíaca^{9, 35}.

RECUADRO 31-1

DAÑO ORGÁNICO

- Corazón
 - Hipertrofia ventricular izquierda.
 - Angina o infarto de miocardio previo.
 - Revascularización coronaria previa.
 - Insuficiencia cardíaca.
- Cerebro
 - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.
- Nefropatía crónica
- Enfermedad vascular periférica
- Retinopatía

Adaptado a partir de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

El aumento de la presión arterial incrementa la carga de trabajo del ventrículo izquierdo porque eleva la presión contra la que el corazón debe bombear para expulsar la sangre hacia la circulación sistémica¹³. La presión en el tiempo aumenta la carga de trabajo del corazón. Con el tiempo, la pared ventricular se remodela e hipertrofia para compensar el aumento en la carga de trabajo. Esta hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo mayor para la enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva, ya que no puede bombear de manera eficiente. La hipertrofia ventricular izquierda hipertensa regresa con cierto tratamiento farmacológico. La regresión se relaciona más con el descenso de la presión sistólica y no parece reflejar el tipo particular de medicamento que se utilice.

La hipertensión crónica causa nefroesclerosis, una causa frecuente de nefropatía crónica. El daño renal se debe a múltiples mecanismos. Una de las principales vías por las que la hipertensión causa daño a los riñones es por hipoperfusión glomerular. Esta hipoperfusión causa glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial. Otras vías que se han estudiado incluyen disfunción endotelial por las presiones glomerulares elevadas. La nefropatía hipertensiva es más frecuente en pacientes de etnia negra que en caucásicos. La hipertensión también acelera la evolución de otros tipos de enfermedad renal, sobre todo la nefropatía diabética. Debido al riesgo de nefropatía diabética, la American Diabetes Association recomienda que las personas con diabetes mantengan la presión arterial en cifras inferiores a 130/80 mm Hg¹².

La demencia y el daño cognitivo son más frecuentes en personas hipertensas⁹. La hipertensión, sobre todo la sistólica, es un factor de riesgo mayor para el accidente cerebrovascular isquémico y la hemorragia intracerebral¹³. El estrechamiento y la esclerosis de las pequeñas arterias penetrantes en las regiones subcorticales del cerebro son hallazgos frecuentes en la necropsia de personas con hipertensión crónica⁹. Se cree que estos cambios contribuyen a la hipoperfusión, pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo y daño de la barrera hematoencefálica, lo que al final causa desmielinización de la sustancia blanca subcortical. El tratamiento antihipertensivo efectivo reduce mucho el riesgo de desarrollar cambios significativos en la sustancia blanca. Sin embargo, una vez establecidos, los cambios en la sustancia blanca no parecen reversibles¹¹.

La hipertensión también afecta a los ojos, a veces de manera devastadora. La retinopatía hipertensiva afecta la retina mediante diversos cambios microvasculares³⁶. Al principio, el ojo de una persona con hipertensión tiene

aumento del tono vasomotor, lo que causa estrechamiento arteriolar generalizado. Con la persistencia de la hipertensión, los cambios arterioescleróticos se agravan e incluyen hiperplasia de la túnica media, engrosamiento de la íntima y degeneración hialina. Estos cambios de largo plazo pueden generar cruces arteriovenosos (AV) más graves y ceguera (figura 31-5). Si existen aumentos agudos en la presión arterial, puede haber hemorragias, microaneurismas y exudados duros. Se han hecho muchos estudios que confirman que existe una fuerte relación entre la retinopatía hipertensiva y el aumento de la presión arterial. La retina es un órgano que debe evaluarse con regularidad en la persona hipertensa para prevenir el daño extenso a los ojos³⁶.

Diagnóstico. A diferencia de los trastornos en otros sistemas orgánicos que se diagnostican por métodos como radiografías y exámenes tisulares, la hipertensión y otros trastornos de la presión arterial se identifican mediante la medición repetida de ésta. Por lo general, las pruebas de laboratorio, radiografías y otras pruebas diagnósticas se realizan para descartar la hipertensión secundaria y para determinar la presencia o magnitud del daño orgánico.

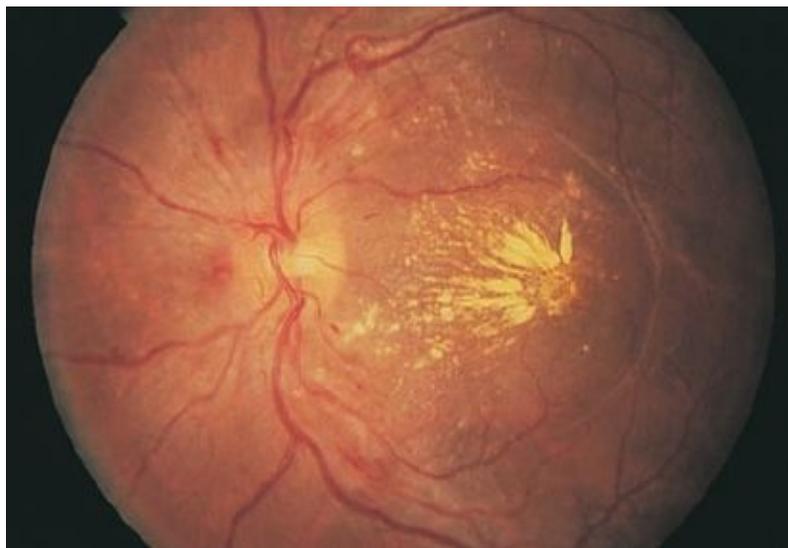


FIGURA 31-5 • Retinopatía hipertensiva (de Jensen S. (2011). Nursing health assessment: A best practice approach (p. 365). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las mediciones de presión arterial deben hacerse cuando la persona está relajada y después de descansar al menos 5 min, sin haber fumado o ingerido cafeína en los 30 min previos. Deben hacerse al menos 2 mediciones en cada visita, en el mismo brazo y con la persona sentada en una silla (no en la mesa de exploración), con los pies en el suelo y el brazo apoyado al nivel del corazón⁹ Si las primeras dos lecturas difieren más de 5 mm Hg, deben hacerse lecturas

adicionales. Se registran la presión sistólica y la diastólica. La mayor disponibilidad de clínicas para detección de hipertensión es una de las mejores formas para la detección temprana.

Como en muchas personas la presión arterial es muy variable, la presión arterial debe medirse en distintas ocasiones durante un período de varios meses antes de hacer el diagnóstico de hipertensión, a menos que la cifra sea en extremo alta o se acompañe de síntomas. Las directrices para el diagnóstico de la hipertensión antes de la intervención farmacológica se discuten en el informe JNC 7⁹. Según estas directrices, la confirmación de la hipertensión se basa en la visita inicial más una o más visitas de seguimiento, en cada una de las cuales se registran 2 mediciones de la presión arterial. Debe usarse una técnica estandarizada de medición cuando se confirme una cifra inicial elevada. Las recomendaciones del JNC 7 para el seguimiento de personas con las distintas etapas de hipertensión se incluyen en la tabla 31-1.

Medición ambulatoria de la presión arterial. Como se explicó antes, la medición ambulatoria y doméstica/personal de la presión arterial puede aportar información valiosa fuera del consultorio médico sobre la presión arterial del paciente y su respuesta al tratamiento. La medición personal/doméstica ayuda a detectar la «hipertensión de bata blanca», un trastorno en el que la medición de la presión arterial aporta cifras elevadas en el consultorio, pero normales en otros momentos. También puede usarse para valorar la respuesta a los métodos terapéuticos, valorar los síntomas de hipotensión durante el consumo de fármacos antihipertensivos, valorar la hipertensión episódica, motivar la observancia de los regímenes terapéuticos y quizá reducir los costos de la atención a la salud⁹.

La vigilancia ambulatoria de la presión arterial también puede usarse para identificar alteraciones en el perfil circadiano de la presión arterial. Puede haber cambios en el perfil circadiano de la presión arterial. Puede haber cambios en el perfil circadiano normal en varios trastornos, como la hipertensión maligna, síndrome de Cushing, preeclampsia, hipotensión ortostática, insuficiencia cardíaca congestiva y apnea durante el sueño⁴. Cada vez hay más evidencia de que las personas con hipertensión sin patrón sin descenso nocturno tienen mayor riesgo de daño orgánico que los que tienen un patrón con descenso nocturno de la presión arterial. Además, es probable que los individuos con un pico matutino excesivo en la presión arterial tengan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad⁵.

Tratamiento. El principal objetivo del tratamiento para la hipertensión esencial

es alcanzar y mantener una presión arterial menor de 140/90 mm Hg, con la finalidad de prevenir la morbilidad y mortalidad. En personas con hipertensión y diabetes o enfermedad renal, el objetivo es una presión arterial menor de 130/80 mm Hg. El informe JNC 7 contiene un algoritmo terapéutico para la hipertensión que incluye modificación del estilo de vida y cuando es necesario, directrices para el consumo de fármacos a fin de alcanzar y mantener la presión arterial en el intervalo óptimo⁹ (figura 31-6).

En personas con hipertensión secundaria, se hacen esfuerzos por corregir o controlar la enfermedad que causa la hipertensión (v. «Hipertensión secundaria» respecto a los detalles del tratamiento). Los antihipertensivos y otras medidas complementan la terapéutica para la enfermedad subyacente.

Modificaciones al estilo de vida. Está demostrado que la modificación del estilo de vida reduce la presión arterial, intensifica los efectos del tratamiento antihipertensivo y previene el riesgo cardiovascular. Las principales modificaciones del estilo de vida que reducen la presión arterial son la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad, actividad física regular (430 min la mayoría de los días de la semana), adopción del plan en la dieta DASH, reducción del consumo de sal y limitación del consumo de alcohol a no más de 2 bebidas al día para la mayoría de los varones o una bebida para las mujeres y personas con peso bajo⁹ (tabla 31-2). Aunque la nicotina no se ha relacionado con elevación prolongada de la presión arterial como en la hipertensión esencial, está demostrado que aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca. El hecho de que el tabaquismo y la hipertensión son factores de riesgo cardiovascular mayores debe ser razón suficiente para alentar al paciente hipertenso a eliminar el consumo de tabaco. Existe evidencia contradictoria sobre los efectos directos de las grasas decidida en la dieta para la presión arterial. Como ocurre con el tabaquismo, la interacción de las grasas saturadas y la presión arterial elevada como factores de riesgo cardiovascular parecen ameritar un cambio en la dieta para reducir la ingestión de alimentos altos en colesterol y grasas saturadas.

Tratamiento farmacológico. La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico se basa en la etapa y gravedad de la hipertensión, presencia de enfermedad orgánica y la existencia de trastornos concurrentes y factores de riesgo. El JNC 7 desarrolló un algoritmo de tratamiento farmacológico para la hipertensión⁹ (figura 31-6). Entre los medicamentos usados en estos regímenes están los diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor para angiotensina II, bloqueadores del conducto de calcio, antagonistas del receptor α -adrenérgico, agonistas del receptor α_{22} -adrenérgico

que actúan en el sistema nervioso central (SNC) y vasodilatadores.

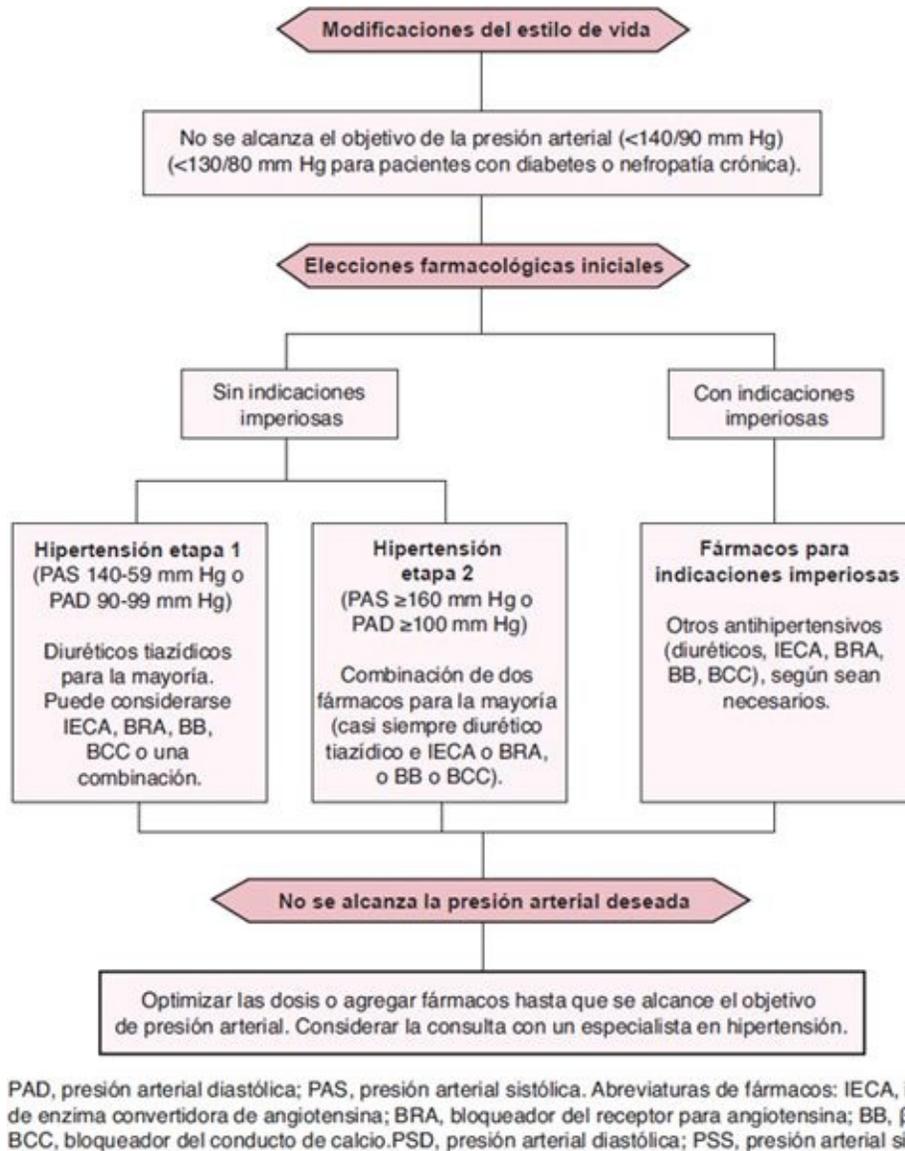


FIGURA 31-6 • Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión (de National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health).

Los *diuréticos*, como las tiazidas, diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona (ahorradores de potasio), reducen la presión arterial, al principio porque reducen el volumen vascular (por supresión de la reabsorción renal de sodio y aumento de la excreción de sal y agua) y el gasto cardíaco. Con el tratamiento continuado, la reducción de la resistencia vascular periférica se vuelve un mecanismo importante para reducir la presión arterial. Cuando se inicia, la presión arterial disminuye cerca de 10 mm Hg, según varios factores

como la presión arterial inicial y la calidad de la función renal. Por lo general, los diuréticos son bien tolerados y son menos costosos que otros antihipertensivos.

Los *bloqueadores del receptor β -adrenérgico* son efectivos en el tratamiento de la hipertensión porque reducen la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Éstos, también disminuyen la liberación de renina, lo que amortigua el efecto del sistema reninaangiotensina-aldosterona en la presión arterial. Existen varios tipos de receptores β : β_1 y β_2 -adrenérgicos. Los bloqueadores β_1 -adrenérgicos son cardioselectivos, ejercen sus efectos en el corazón, mientras que los bloqueadores del receptor β_2 influyen en la broncodilatación, relajación de los vasos sanguíneos esqueléticos y otras funciones mediadas por los β -receptores. En el tratamiento de la hipertensión se usan los bloqueadores cardioselectivos (dirigidos a los β_1 -receptores) y los no selectivos (dirigidos contra β_1 y β_2 -receptores), y están recomendados sobre todo para personas con enfermedad coronaria concurrente. También existe un α y β -bloqueador combinado y también está aprobado para la insuficiencia cardíaca.

MODIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN	DESCENSO APROXIMADO EN LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)
Pérdida de peso	Mantener un peso corporal normal (IMC 18,5-24,9 kg/m ²)	5-20 mm Hg/10 kg de pérdida
Adoptar plan de alimentación DASH	Consumir una dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, contenido reducido de grasa total o saturada	8-14 mm Hg
Reducción de sodio en la dieta	Reducir la ingestión en la dieta de sodio a no más de 100 mmol/día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2-8 mm Hg
Actividad física	Realizar actividad física aeróbica regular, como marcha enérgica (al menos 10 min al día, la mayoría de los días de la semana)	4-9 mm Hg
Moderar el consumo de alcohol	Limitar el consumo de alcohol a no más de 2 bebidas (30 ml de etanol; p. ej., 720 ml de cerveza, 300 ml de vino o 30 ml de whiskey 40%) al día en la mayoría de los varones y 1 bebida al día en mujeres y personas de peso ligero	2-4 mm Hg

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; IMC, índice de masa corporal.

*Para reducción cardiovascular general, suspender el tabaquismo.

† Los efectos de la implementación de estos cambios dependen de la magnitud y el tiempo, y pueden ser mayores en algunas personas.

Tomada a partir del National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). *The seventh report of the National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH publication No. 03-5233. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Los *inhibidores de la ECA* actúan porque impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, lo que reduce la concentración de esta última y su efecto en la vasoconstricción, la concentración de aldosterona, el flujo sanguíneo intrarrenal y la tasa de filtración glomerular. También inhiben la degradación de bradicinina y estimulan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Los inhibidores de la ECA se usan cada vez más como medicamento inicial en la hipertensión leve a moderada. Debido a su efecto en el

sistema renina-angiotensina, estos medicamentos están contraindicados en personas con estenosis de la arteria renal, en los que el mecanismo renina-angiotensina funciona como mecanismo compensador para mantener la perfusión renal adecuada. Como inhiben la secreción de aldosterona, estos fármacos también aumentan la concentración sérica de potasio y causan hiperpotasemia. Un grupo relacionado con los inhibidores de la ECA son los *bloqueadores del receptor para angiotensina II*. Reducen la resistencia vascular periférica porque desplazan a la angiotensina II, lo que ejerce un bloqueo más completo del mecanismo renina-angiotensina. Además, no inhiben la degradación de bradicinina en los pulmones y tienen menor probabilidad de causar tos, que es un efecto colateral frecuente de los inhibidores de la ECA.

Los *bloqueadores del conducto de calcio* inhiben el ingreso de calcio al miocardio y al músculo liso vascular. Se cree que reducen la presión por varios mecanismos, incluida la disminución del tono del músculo liso vascular en los sistemas venoso y arterial. Cada uno de los distintos fármacos de este grupo actúa de manera un poco distinta. Algunos bloqueadores del conducto de calcio tienen un efecto miocárdico directo que reduce el gasto cardíaco por disminución de la contractilidad y la frecuencia cardíacas; otros influyen en el tono vasomotor venoso; otros más influyen en el tono del músculo liso arterial por inhibición del transporte de calcio a través de los conductos en la membrana celular o por inhibición de la respuesta vascular a la noradrenalina o la angiotensina.

Los *antagonistas del receptor α_1 adrenérgico* bloquean los α_1 -receptores postsinápticos y reducen el efecto del SNS en el tono del músculo liso de los vasos que regulan la resistencia vascular periférica. Estos fármacos causan un descenso pronunciado en la presión arterial después de la primera dosis; por lo tanto, el tratamiento se inicia con una dosis menor que se administra al acostarse. Es posible que las palpitaciones, cefalea y nerviosismo posteriores a la dosis continúen con el tratamiento crónico. Por lo general, estos medicamentos son más efectivos cuando se usan combinados con otros.

Los *agonistas adrenérgicos de acción central* bloquean los impulsos simpáticos del SNC. Estos fármacos son agonistas α_2 -adrenérgicos que actúan por retroalimentación negativa para disminuir el estímulo simpático de las neuronas simpáticas presinápticas en el SNC. Estos fármacos son efectivos como tratamiento único en algunas personas, pero a menudo se usan como fármacos de segunda o tercera línea porque se acompañan de una alta incidencia de efectos colaterales. Uno de estos fármacos, la clonidina, está disponible en parches transdérmicos que se cambian cada semana.

Los *vasodilatadores directos del músculo liso* reducen la resistencia vascular periférica porque relajan el músculo liso vascular, sobre todo el de las arteriolas. Estos medicamentos a menudo causan taquicardia por la estimulación inicial del SNS, además de retención de sal y agua por la disminución del llenado del compartimiento vascular. Los vasodilatadores son más efectivos cuando se usan combinados con otros antihipertensivos que se oponen a las respuestas cardiovasculares compensatorias.

Estrategias terapéuticas. Los factores por considerar cuando se prescriben fármacos antihipertensivos son el estilo de vida de la persona (p. ej., alguien con una agenda ocupada puede tener problemas con medicamentos que deben tomarse dos o tres veces al día), características demográficas (p. ej., algunos fármacos son más efectivos en pacientes mayores o de etnia negra), motivación para cumplir con el régimen terapéutico (p. ej., algunos fármacos pueden tener consecuencias indeseables, incluso con peligro para la vida, si se suspenden en forma súbita), trastornos concurrentes (β -bloqueador para un paciente con enfermedad coronaria) y posibilidad de efectos colaterales (p. ej., algunos fármacos afectan la función sexual o la agudeza mental; otros no tienen seguridad comprobada en mujeres de edad reproductiva). Debe tenerse especial precaución en personas con riesgo de hipotensión ortostática (p. ej., aquéllos con diabetes, disfunción del SNA y algunos adultos mayores). Otro factor a considerar es el costo del fármaco en relación con los recursos financieros del paciente. Los precios de los antihipertensivos varían mucho y este factor debe considerarse cuando se prescriben medicamentos. Esto adquiere importancia particular en personas con ingresos bajos e hipertensión moderada a grave, ya que el conservar los costos en un nivel accesible puede ser clave para la observancia terapéutica⁹.

PUNTOS CLAVE

HIPERTENSIÓN

- La hipertensión es el aumento en la presión arterial sistólica o diastólica.
- La hipertensión esencial se caracteriza por un aumento crónico en la presión arterial que ocurre sin evidencia de otra enfermedad; la hipertensión secundaria es el aumento en la presión arterial a causa de algún otro trastorno, como la enfermedad renal.

Hipertensión sistólica

El informe del JNC 7 definió la hipertensión sistólica como una presión sistólica de 140 mm Hg o más con presión diastólica menor de 90 mm Hg, lo que indica la necesidad de detectar y controlar la hipertensión sistólica aislada⁹. Antes se creía que la hipertensión diastólica implicaba un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares que la hipertensión sistólica⁹. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la presión sistólica elevada es al menos tan importante, si no es que más, que la hipertensión diastólica³⁷.

Existen dos aspectos de la hipertensión sistólica que confieren un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares. Uno es la elevación real de la presión sistólica y el otro es el incremento desproporcionado en la presión del pulso. Las presiones elevadas durante la sístole favorecen el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, lo que incrementa las demandas miocárdicas de oxígeno y al final conduce a la insuficiencia cardíaca. Al mismo tiempo, el descenso absoluto o relativo de la presión diastólica es un factor limitante en la perfusión coronaria porque ésta es mayor durante la diástole. La presión del pulso aumentada causa mayor estiramiento de las arterias, lo que daña los elementos elásticos del vaso, y predispone al desarrollo de aneurismas y de daño en la íntima que da lugar a aterosclerosis y trombosis³⁷.

Hipertensión secundaria

La hipertensión secundaria, que describe el aumento de la presión arterial a causa de otra enfermedad, representa del 5% al 10% de los casos de hipertensión³⁸. A diferencia de la hipertensión primaria, muchos de los trastornos que causan la hipertensión secundaria pueden corregirse o curarse con tratamiento quirúrgico o médico específico. La hipertensión secundaria tiende a encontrarse en personas menores de 30 o mayores de 50 años. La cocaína, anfetaminas y otros fármacos ilegales pueden causar hipertensión sustancial, al igual que los fármacos simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos), la eritropoyetina y el regaliz (incluidos algunos tabacos para mascar que contienen regaliz).

Entre las causas más frecuentes de hipertensión secundaria están la enfermedad renal (hipertensión renovascular), trastornos corticosuprarrenales, feocromocitoma y coartación aórtica. Para no duplicar las descripciones, se

presenta una descripción breve de los mecanismos relacionados con el aumento de la presión arterial en estos trastornos y la descripción más detallada de las enfermedades específicas se reserva para otras secciones del libro. Los anticonceptivos orales también están implicados como causa de hipertensión secundaria.

Hipertensión renal

Con el papel dominante de los riñones en la regulación de la presión arterial, no es sorprendente que la causa individual principal de hipertensión secundaria sea la enfermedad renal. La mayoría de los trastornos renales agudos reducen la producción de orina, causan retención de sal y agua, y generan hipertensión. Dichos trastornos incluyen glomerulonefritis, insuficiencia renal aguda y obstrucción urinaria aguda. La hipertensión también es frecuente en personas con pielonefritis crónica, nefropatía poliquística, nefropatía diabética y nefropatía en etapa terminal por cualquier causa. En los adultos de edad avanzada, el inicio súbito de hipertensión secundaria a menudo se relaciona con aterosclerosis de los vasos sanguíneos renales.

La hipertensión renovascular se refiere a la causada por decremento en el flujo sanguíneo renal y activación del mecanismo renina-angiotensina-aldosterona. Es la causa más frecuente de hipertensión secundaria, representa del 1% al 2% de todos los casos de hipertensión¹³. El flujo sanguíneo renal disminuido causado por la enfermedad renovascular hace que el riñón afectado libere cantidades excesivas de renina, lo que aumenta las concentraciones circulantes de angiotensina II. A su vez, la angiotensina II actúa como vasoconstrictor que eleva la resistencia vascular periférica y actúa como estímulo para incrementar la concentración de aldosterona y la retención renal de sodio. Puede haber compromiso de uno o ambos riñones. Cuando sólo está afectada la arteria renal de un riñón, el riñón sano experimenta los efectos nocivos de la presión arterial elevada.

Hay dos tipos principales de enfermedad renovascular: aterosclerosis de la arteria renal proximal y displasia fibromuscular, una enfermedad vascular no inflamatoria que afecta las arterias renales y sus ramas^{13, 39, 40}. La estenosis aterosclerótica de la arteria renal causa del 70% al 90% de los casos y se encuentra más a menudo en personas de edad avanzada, sobre todo las que tienen diabetes, enfermedad oclusiva aortoiliaca, enfermedad coronaria o hipertensión. La displasia fibromuscular es más frecuente en mujeres y tiende a ocurrir a edad temprana, a menudo en la tercera década³⁹. Es posible que participen factores genéticos y la incidencia tiende a aumentar con factores de

riesgo como tabaquismo e hiperlipidemia.

Debe sospecharse estenosis de de la arteria renal cuando la hipertensión aparece en una persona hasta entonces normotensa mayor de 50 años (la forma aterosclerótica) o menor de 30 años de edad (displasia fibromuscular), o cuando hay hipertensión acelerada en una persona con hipertensión previamente controlada. La hipopotasemia (por aumento en la concentración de aldosterona), la presencia de un soplo abdominal, el antecedente familiar de hipertensión y antigüedad de la hipertensión menor de un año ayudan a distinguir la hipertensión renovascular de la hipertensión esencial. Como el flujo sanguíneo renal depende del aumento de la presión arterial generado por el sistema renina-angiotensina, la administración de inhibidores de la ECA puede causar un declive rápido de la función renal.

Las pruebas diagnósticas para la hipertensión renovascular pueden incluir estudios para valorar la función renal, pruebas fisiológicas para valorar el eje renina-angiotensina, estudios de perfusión para evaluar el flujo sanguíneo renal e imágenes para identificar la estenosis arterial renal.¹³ La angiografía renal se mantiene como la prueba definitiva para identificar la enfermedad arterial renal. El examen con ultrasonografía Doppler, la tomografía computarizada (TC) con contraste y la angiografía por resonancia magnética (ARM) son otras herramientas que pueden usarse para detectar la hipertensión renovascular¹³.

El objetivo del tratamiento en la hipertensión renal es controlar la presión arterial y estabilizar la función renal. Está demostrado que la angioplastia o revascularización son tratamientos efectivos en el largo plazo. Pueden usarse inhibidores de la ECA en el tratamiento médico de la estenosis renal. Sin embargo, estos fármacos deben usarse con cautela por su capacidad para causar hipotensión marcada y disfunción renal.

Trastornos de las hormonas corticosuprarrenales

El aumento en la concentración de las hormonas corticosuprarrenales también puede causar hipertensión. El hiperaldosteronismo primario (producción excesiva de aldosterona por hiperplasia o adenoma corticosuprarrenal) y el exceso de glucocorticoide (enfermedad o síndrome de Cushing) tienden a elevar la presión arterial¹³. En realidad, el 80% de las personas con síndrome de Cushing tiene hipertensión. Estas hormonas facilitan la retención renal de sal y agua. Es probable que la hipertensión que acompaña a las concentraciones excesivas de cualquier de estas hormonas se relacione con este factor. Para las personas con hiperaldosteronismo primario, la dieta limitada en sal a menudo reduce la presión arterial. Como la aldosterona actúa en el túbulo renal distal

para aumentar la absorción de sodio a cambio de eliminar potasio en la orina, los sujetos con hiperaldosteronismo casi siempre tienen concentraciones bajas de potasio. Las pruebas de detección para hiperaldosteronismo primario incluyen cuantificación de aldosterona plasmática y actividad plasmática de la renina. La TC y la IRM se usan para localizar la lesión. Los pacientes con adenomas solitarios casi siempre se tratan con cirugía¹³. Los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona, que es un antagonista de la aldosterona, a menudo se usan en el tratamiento médico de las personas con hiperplasia bilateral¹³.

Feocromocitoma

Un feocromocitoma es un tumor de tejido cromafín que contiene células nerviosas simpáticas que se tiñen con sales de cromo y liberan catecolamina. El tumor casi siempre se localiza en la médula suprarrenal, pero puede originarse en otros sitios, como los ganglios simpáticos, en los que hay tejido cromafín¹³. Aunque sólo del 0,1% al 0,5% de las personas con hipertensión tiene un feocromocitoma, éste puede causar crisis hipertensivas graves.

Como las células de la médula suprarrenal, las células tumorales de un feocromocitoma producen y secretan las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La hipertensión es resultado de la liberación masiva de estas catecolaminas. Su liberación puede ser paroxística, más que continua, lo que causa episodios de cefalea, transpiración excesiva y palpitaciones. La cefalea es el síntoma más frecuente y puede ser muy intensa. Con menor frecuencia causa nerviosismo, temblor, palidez facial, debilidad, fatiga y pérdida de peso. La marcada variabilidad en la presión arterial entre los episodios es típica. Cerca del 50% de las personas con feocromocitoma tiene episodios paroxísticos de hipertensión, a veces hasta niveles peligrosos. El otro 50% tiene hipertensión sostenida, algunos incluso permanecen normotensos¹³.

Existen varias pruebas para diferenciar la hipertensión causada por un feocromocitoma de otras formas de hipertensión. La herramienta diagnóstica usada con mayor frecuencia es la cuantificación de catecolaminas urinarias y sus metabolitos. Aunque también puede usarse la medición de catecolaminas plasmáticas, otros trastornos pueden hacer que éstas se eleven. Después de confirmar la presencia de un feocromocitoma, es necesario localizarlo. Para eso pueden usarse la IRM y la TC, existen radioisótopos que localizan en tejido cromafín. Por lo general, la extirpación endoscópica de los tumores operables es curativa¹³. Si el tumor no es resecable, puede recurrirse al tratamiento con fármacos que bloquean la acción o la síntesis de catecolaminas.

Coartación aórtica

La coartación aórtica es el estrechamiento de la aorta. En la forma adulta del trastorno, el estrechamiento casi siempre se localiza justo distal al origen de las arterias subclavias¹³. Debido al estrechamiento, el flujo sanguíneo a las partes inferiores del cuerpo y los riñones está disminuido. En la forma infantil de la coartación aórtica, el estrechamiento es proximal al conducto arterioso, lo que causa insuficiencia cardíaca y otros problemas. Muchos lactantes afectados mueren en el primer año de edad.

En la forma adulta de la coartación aórtica, la expulsión de un volumen por latido aumentado hacia la aorta estrecha eleva la presión arterial sistólica y el flujo sanguíneo hacia la parte superior del cuerpo. La presión arterial en las extremidades inferiores puede ser normal, aunque a menudo es baja. Se ha sugerido que el aumento en el volumen por latido y el mantenimiento de la presión arterial en la parte inferior del cuerpo se logra mediante el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona como respuesta al flujo sanguíneo renal disminuido. La presión del pulso en las piernas casi siempre está reducida y los pulsos femorales son débiles. Como la capacidad aórtica está reducida, casi siempre hay un aumento marcado en la presión (medida en los brazos) durante el ejercicio, cuando el volumen por latido y la frecuencia cardíaca se elevan. Por esta razón, deben medirse las presiones sanguíneas en ambos brazos y una pierna; una presión 20 mm Hg mayor en los brazos que en las piernas sugiere coartación aórtica. El compromiso de la arteria subclavia izquierda o el origen anómalo de la arteria subclavia derecha puede hacer que los pulsos braquiales izquierdo o derecho, respectivamente, estén disminuidos o ausentes. Son importantes la palpación de ambos pulsos braquiales y la medición de la presión arterial en ambos brazos.

El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica o angioplastia con globo. Aunque la angioplastia con globo es una forma de tratamiento reciente, se ha usado en niños y adultos con buenos resultados. Es necesario el seguimiento prolongado para vigilar la vigilancia de la hipertensión, pero hay pocos datos sobre el seguimiento de largo plazo.

Anticonceptivos orales

El consumo de anticonceptivos orales es quizá la causa más frecuente de hipertensión secundaria en mujeres jóvenes. Las mujeres que toman anticonceptivos orales deben medirse la presión arterial con regularidad⁹. El Nurses Health Study (un estudio prospectivo de cohorte con más de 70 000 enfermeras durante 4 años, entre 1989 y 1993) encontró que las usuarias activas

de anticonceptivos orales tenían un aumento moderado significativo de hipertensión⁴¹. Sin embargo, en ese grupo sólo 41,5 casos por cada 10 000 años-persona podía atribuirse al consumo de anticonceptivos orales.

La causa del aumento en la presión arterial se desconoce, aunque se ha sugerido que la razón probable es la expansión del volumen porque los estrógenos y progesteronas sintéticas usados en estos medicamentos causan retención de sodio. Varios anticonceptivos contienen distintas cantidades y combinaciones de estrógeno y progestágenos, y estas diferencias podrían contribuir a la presencia de hipertensión en algunas mujeres, pero no en otras. Por fortuna, la hipertensión relacionada con los anticonceptivos orales casi siempre desaparece después de suspender el fármaco, aunque puede tardar hasta 3 meses en corregirse¹³. No obstante, en algunas mujeres la presión arterial no se normaliza y tienen riesgo de desarrollar hipertensión. El riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la hipertensión se identifica sobre todo en mujeres mayores de 35 años y en las fumadoras.

Hipertensión maligna

Una pequeña cantidad de personas con hipertensión desarrolla una forma acelerada que puede ser mortal de la enfermedad llamada *hipertensión maligna*^{13, 42}. Por lo general, es una enfermedad de personas más jóvenes, sobre todo varones de etnia negra, mujeres con toxemia del embarazo y pacientes con trastornos renales enfermedades del colágeno.

La hipertensión maligna se caracteriza por aumento súbito y marcado de la presión arterial, con valores diastólicos mayores de 120 mm Hg complicados por la evidencia de disfunción orgánica aguda o de progresión rápida que pone en peligro la vida⁴². Puede haber espasmo arterial intenso de las arterias cerebrales con encefalopatía hipertensiva. Es probable que la vasoconstricción cerebral sea una respuesta homeostática exagerada cuya finalidad es proteger al cerebro de la presión arterial y flujo excesivos. Los mecanismos reguladores a menudo son insuficientes para proteger los capilares y es frecuente el edema cerebral. Conforme avanza, se desarrolla papiledema (edema del nervio óptico en su punto de entrada al ojo), lo que evidencia los efectos de la presión en el nervio óptico y los vasos retinianos. Es probable que el paciente tenga cefalea, inquietud, confusión, estupor, deficiencias motoras y sensoriales, y trastornos visuales. En los casos graves, luego sobrevienen convulsiones y coma.

La exposición prolongada a niveles excesivos de presión arterial en la hipertensión maligna daña las paredes de las arteriolas, puede haber coagulación

intravascular y fragmentación de los eritrocitos. Los vasos sanguíneos renales son muy vulnerables al daño hipertensivo. Es probable que el daño renal secundario a los cambios vasculares sea el principal factor determinante del pronóstico en la hipertensión maligna. Las cifras altas de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, la acidosis metabólica, hipocalcemia y proteinuria son evidencia del daño renal.

Las complicaciones relacionadas con la crisis hipertensiva demandan tratamiento médico inmediato y potente en la unidad de cuidados intensivos, con vigilancia constante de la presión arterial. Con el tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad por esta causa puede reducirse mucho, al igual que las complicaciones y los episodios adicionales. Como la hipertensión crónica se relaciona con cambios en la autorregulación del flujo en las arterias coronarias, cerebrales y renales, debe tenerse cuidado de no disminuir con demasiada rapidez la presión arterial, ya que eso podría causar hipoperfusión y lesión isquémica. Por lo tanto, el objetivo de las medidas terapéuticas iniciales debe ser producir un descenso parcial de la presión arterial a un nivel más seguro y menos crítico, en lugar de llegar a niveles normales⁴².

Presión arterial elevada en el embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican del 5% al 10% de las gestaciones y se mantienen como causa sustancial de mortalidad y morbilidad maternas y neonatales en Estados Unidos y en todo el mundo^{43, 44}. La mayoría de los acontecimientos adversos se atribuyen de manera directa al síndrome de preeclampsia, caracterizado por hipertensión de inicio reciente con proteinuria que aparecen después de las 20 semanas de gestación. Las mujeres con hipertensión crónica también pueden tener acontecimientos adversos.

Etiología y patogénesis

Es difícil definir la(s) causa(s) de la hipertensión durante el embarazo por los cambios circulatorios normales que ocurren durante éste. La presión arterial desciende durante el primer trimestre, llega a su punto más bajo durante el segundo trimestre y aumenta en forma gradual durante el tercero. El hecho de que existe un gran aumento en el gasto cardíaco durante el embarazo temprano sugiere que el descenso de la presión arterial se debe a la caída de la resistencia vascular periférica. Como el gasto cardíaco permanece alto durante todo el embarazo, es probable que el incremento gradual de la presión arterial que inicia en el segundo trimestre represente un retorno de la resistencia vascular periférica

a la normalidad¹³. En condiciones normales, el embarazo se acompaña de aumento en la concentración de renina, angiotensina I y II, estrógeno, progesterona, prolactina y aldosterona, todos los cuales alteran la reactividad vascular. Se cree que las mujeres con preeclampsia tienen una sensibilidad particular a la actividad vasoconstrictora del sistema renina-angiotensinaaldosterona. También tienen una mayor repuesta a otros vasoconstrictores, como las catecolaminas y la vasopresina. Se ha propuesto que parte de la sensibilidad puede ser resultado del desbalance entre prostaciclina y tromboxano. El tromboxano es una prostaglandina con propiedades vasoconstrictoras y la prostaciclina es una prostaglandina vasodilatadora. La evidencia nueva sugiere que la resistencia a la insulina, incluida la causada por diabetes, obesidad y síndrome metabólico, puede predisponer a los trastornos hipertensivos del embarazo.

Clasificación

En 2000, el National Institutes of Health Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy publicó un sistema de clasificación revisado para la presión arterial elevada en el embarazo que incluye preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica⁴³ (tabla 31-3).

Preeclampsia-eclampsia. La preeclampsia-eclampsia es un síndrome específico del embarazo con manifestaciones maternas y fetales^{43, 44}. Se define como un ascenso en la presión arterial (presión sistólica >140 mm Hg o presión diastólica >90 mm Hg) y proteinuria (≥ 300 mg en 24 h) que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación. El Working Group recomienda usar el sonido K5 para determinar la presión diastólica. El edema, que antes se incluía en las definiciones de preeclampsia, se excluyó de la definición más reciente. La presencia de una presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, o de una presión diastólica de 110 mm Hg o más; proteinuria superior a 2 g en 24 h; creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl; conteo plaquetario menor de 100 000 células/mm³; aumento de enzimas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT] o aminotransferasa de aspartato [AST]); cefalea persistente o trastornos cerebrales o visuales; y el dolor epigástrico persistente sirven para reforzar el diagnóstico⁴⁴. En una mujer con preeclampsia, la eclampsia se diagnostica por la presencia de convulsiones que no pueden atribuirse a otra causa⁴⁴.

La preeclampsia ocurre sobre todo en los primeros embarazos y durante embarazos subsiguientes en mujeres con múltiples fetos, diabetes mellitus,

enfermedad vascular del colágeno o nefropatía subyacente¹³. También se relaciona con un trastorno llamado *mola hidatiforme* (embarazo anómalo causado por un óvulo anómalo que da origen a una masa de quistes). Las mujeres con hipertensión crónica que se embarazan tienen un mayor riesgo de preeclampsia y resultados neonatales adversos, sobre todo cuando también hay proteinuria en el embarazo temprano.

Se desconoce la causa de la hipertensión inducida por el embarazo. Hay evidencia considerable sugestiva de que la placenta es el factor clave en todas las manifestaciones, ya que el parto es la única cura definitiva para este trastorno. Se cree que la hipertensión inducida por el embarazo implica un descenso en el flujo placentario que induce la liberación de mediadores tóxicos, los cuales alteran la función de las células endoteliales de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, incluidos los de riñones, cerebro, hígado y corazón^{13, 43}. Los cambios endoteliales producen los signos y síntomas de preeclampsia y en los casos más graves, coagulación intravascular e hipoperfusión de órganos vitales. Existe el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La trombocitopenia es la complicación hemática más frecuente de la preeclampsia⁴⁴. Un conteo plaquetario menor de $100\ 000/\text{mm}^3$ indica enfermedad grave. Se supone que la causa de la trombocitopenia es el depósito de plaquetas en el sitio de lesión endotelial. Los cambios renales que produce la preeclampsia incluyen descenso en la tasa de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Es posible que se altere la excreción de sodio, aunque esto es variable. El edema puede o no estar presente. Algunas de las formas más graves de preeclampsia ocurren en ausencia de edema. Incluso cuando hay edema extenso, el volumen plasmático casi siempre es menor al de un embarazo normal. Cuando existe daño hepático, puede ir desde necrosis hepatocelular leve con elevación de las enzimas hepáticas, hasta el síndrome más ominoso de hemólisis, aumento en los parámetros de función hepática y conteo plaquetario bajo (HELLP, por sus siglas en inglés), que se acompaña de mortalidad materna sustancial. La eclampsia, etapa convul-siva de la preeclampsia, es una causa significativa de mortalidad materna. La patogénesis de la eclampsia se desconoce, pero se atribuye al aumento de la coagulabilidad sanguínea y el depósito de fibrina en los vasos cerebrales.

TABLA 31-3 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA EN EL EMBARAZO

CLASIFICACIÓN	DESCRIPTION
Preeclampsia-eclampsia	Síndrome específico del embarazo con aumento de la presión arterial (sistólica >140 mm Hg o diastólica >90 mm Hg) que ocurre después de la semana 20 de gestación y se acompaña de proteinuria (excreción urinaria de 0,3 g de proteína en una muestra de 24 h).
Hipertensión gestacional	Aumento de la presión arterial, sin proteinuria, detectado por primera vez durante la parte intermedia del embarazo, que se normaliza en las 12 semanas siguientes al parto.
Hipertensión crónica	Presión arterial sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 90 mm Hg detectada antes de la semana 20 de gestación. La hipertensión que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no se resuelve después del parto también se clasifica como hipertensión crónica.
Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica	Hipertensión crónica (presión sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 90 mm Hg antes de la semana 20 de gestación) con proteinuria superpuesta y con o sin signos del síndrome de preeclampsia.

Desarrollada con la información de National Institutes of Health. (2000). *Working group report on high blood pressure in pregnancy*. NIH publication No. 00-3029. Bethesda, MD: Author. Recuperado el 15 de mayo, 2011 de www.nhlbi.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_preg.htm.

El descenso del flujo sanguíneo plaquetario presente en la preeclampsia también afecta al feto. A menudo causa restricción del crecimiento intrauterino y lactantes pequeños para la edad gestacional. La preeclampsia es una de las principales causas de premadurez por la necesidad frecuente de un parto temprano en las mujeres con este trastorno.

Hipertensión gestacional. La hipertensión gestacional es un aumento en la presión arterial a más de 140/90 mm Hg en 2 ocasiones separadas sin proteinuria y que se detecta por primera vez después de las 20 semanas de gestación^{43, 44}. Incluye a las mujeres con preeclampsia que no han tenido proteinuria, así como a aquéllas que no tienen este síndrome. Es posible que otros signos del síndrome de preeclampsia acompañen a la hipertensión. El diagnóstico definitivo de que una mujer no tenía síndrome de preeclampsia se hace hasta después del parto. Si no se desarrolló la preeclampsia y la presión arterial se normalizó a las 12 semanas después del parto, el trastorno se considera como hipertensión gestacional. Si la presión arterial elevada persiste, se establece el diagnóstico de hipertensión crónica.

Hipertensión crónica. La hipertensión crónica se considera aquella que no está relacionada con el embarazo. Se define por un antecedente de presión arterial alta antes del embarazo (PA >140/90), identificación de la hipertensión antes de las 20 semanas de gestación e hipertensión que persiste después del parto^{13,43}. La hipertensión que se diagnostica durante el embarazo y no se resuelve después del parto también se clasifica como hipertensión crónica. En las mujeres con hipertensión crónica, la presión arterial a menudo disminuye en el embarazo temprano y aumenta durante el último trimestre (3 meses) de la gestación, semejante a la preeclampsia. Por consiguiente, en las mujeres con hipertensión crónica no diagnosticada que no solicitan atención médica hasta los últimos meses del embarazo puede establecerse el diagnóstico incorrecto de

preeclampsia.

Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica. Las mujeres con hipertensión crónica tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, en cuyo caso el pronóstico para la madre y el feto tiende a ser peor que para cualquiera de estos trastornos solos. Debe considerarse la preeclampsia superpuesta en las mujeres con hipertensión antes de las 20 semanas de gestación que desarrollan proteinuria nueva; las que tienen hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas de gestación; las que tenían hipertensión bien controlada antes y experimentan un aumento súbito de la presión arterial; y las pacientes con hipertensión crónica que desarrollan trombocitopenia o aumento en la ALT o AST hasta cifras anómalas⁴³.

Diagnóstico y tratamiento

La atención prenatal temprana es importante para la detección de la presión arterial elevada durante el embarazo. Se recomienda que todas las mujeres embarazadas, incluidas las que tienen hipertensión, se abstengan de consumir alcohol y tabaco. Casi nunca se recomienda restringir la sal durante el embarazo porque las mujeres embarazadas con hipertensión tienden a tener volumen plasmático menor al de sus contrapartes sanas y porque la gravedad de la hipertensión puede reflejar el grado de contracción del volumen. La excepción es la paciente con hipertensión preexistente que ha llevado una dieta restringida en sal.

En mujeres con preeclampsia, el nacimiento del feto es curativo. El momento del parto se vuelve una decisión difícil en los embarazos prematuros porque debe considerarse el bienestar de ambos, la madre y el lactante. El reposo en cama es una medida terapéutica habitual. Cuando son necesarios, los antihipertensivos deben elegirse con cuidado por sus efectos potenciales en el flujo sanguíneo uteroplacentario y en el feto. Por ejemplo, los inhibidores de la ECA pueden causar lesión, incluso la muerte al feto cuando se administran durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Presión arterial alta en niños y adolescentes

Hasta hace poco, la incidencia de hipertensión entre niños era baja, entre el 1% y el 3%⁴⁵. Sin embargo, datos recientes indican que la prevalencia y tasa de diagnóstico de hipertensión en niños y adolescentes parece ir en aumento^{40, 45}. Esto podría deberse en parte al aumento en la prevalencia de obesidad y otros

factores del estilo de vida, como la disminución de la actividad física y el aumento en la ingestión de alimentos altos en calorías y sal. La hipertensión secundaria es la forma más frecuente de presión arterial elevada en lactantes y niños. En la infancia mayor y la adolescencia, es más frecuente la hipertensión esencial.

Se sabe que la presión arterial aumenta desde la lactancia hasta el final de la adolescencia. La presión sistólica promedio al primer día de edad es cercana a 70 mm Hg y aumenta hasta cerca de 85 mm Hg al primer mes de edad⁴⁶. La presión arterial sistólica continúa en aumento con el crecimiento físico hasta cerca de 120 mm Hg al final de la adolescencia. Durante los años preescolares, la presión arterial empieza a seguir un patrón que tiende a mantenerse conforme el niño crece. Este patrón continúa en la adolescencia y la edad adulta, lo que sugiere que las raíces de la hipertensión esencial están en etapas tempranas de la vida. A menudo puede identificarse una influencia familiar en la presión arterial a edad temprana. Los hijos de personas con presión arterial elevada tienden a tener cifras más altas que los hijos de padres normotensos.

Las directrices de presión arterial para niños se basan en los percentiles de edad, talla y son específicos por sexo⁴⁷ (tabla 31-4). El National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) publicó por primera vez sus recomendaciones en 1977. El cuarto informe de la Task Force (publicado en 2004) recomendó la clasificación de la presión arterial (sistólica y diastólica) por edad, talla y sexo en cuatro categorías:

- Normal (menor del 90^o percentil).
- Normal alta (entre los percentiles 90^o y el 95^o).
- Hipertensión en etapa 1 (entre los percentiles 95^o y 99^o más 5 mm Hg).
- Hipertensión en etapa 2 (mayor al percentil 99^o más 5 mm Hg)⁴⁷.

TABLA 31-4 LOS PERCENTILES 90° Y 95° DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA PARA NIÑOS Y NIÑAS DE 1 A 16 AÑOS DE EDAD POR PERCENTILES DE TALLA

PERCENTILES DE PRESIÓN ARTERIAL	EDAD (AÑOS)	PERCENTIL DE TALLA PARA NIÑOS				PERCENTIL DE TALLA PARA NIÑAS			
		5º	15º	75º	95º	5º	15º	75º	95º
<i>Presión sistólica</i>									
90°	1	94	97	100	103	97	98	101	103
95°		98	101	104	106	100	102	105	107
90°	3	100	103	107	109	100	102	104	106
95°		104	107	110	113	104	105	108	110
90°	6	105	108	111	113	104	106	109	111
95°		109	112	115	117	108	110	113	115
90°	10	111	114	117	119	112	114	116	118
95°		115	117	121	123	116	117	120	122
90°	13	117	120	124	126	117	119	122	124
95°		121	124	128	130	121	123	126	128
90°	16	125	128	131	134	121	123	126	128
95°		129	132	135	137	125	127	130	132
<i>Presión diastólica</i>									
90°	1	49	51	53	54	52	53	55	56
95°		54	55	58	58	56	57	59	60
90°	3	59	60	62	63	61	62	64	65
95°		63	64	66	67	65	66	68	69
90°	6	68	69	71	72	68	69	70	72
95°		72	73	75	76	72	73	74	76
90°	10	73	74	76	78	73	73	75	76
95°		77	79	81	82	77	77	79	80
90°	13	75	76	78	79	76	76	78	79
95°		79	80	82	83	80	80	82	83
90°	16	78	79	81	82	78	79	81	82
95°		82	83	85	87	82	83	85	86

El percentil de talla se determina con el uso de las tablas de crecimiento de las CAC recién revisadas. Los niveles de presión arterial se basan en datos nuevos de la National Health and Nutritional Examination Survey (NHNES) de 1999-2000 que se ha añadido a la base de datos de PA de la infancia.

Tomado de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adults. (2004). Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114, 555-576. [En línea]. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/S2/55.5

El percentil de talla se determina mediante las gráficas de crecimiento de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁴⁸. Como sucede con el informe JNC 7 para los adultos, una cifra normal alta ahora se considera «prehipertenso» y es indicación para hacer modificaciones en el estilo de vida. Los niños y adolescentes con hipertensión deben evaluarse en busca de daño orgánico⁴⁷.

Etiología y patogénesis

Cerca del 75% al 80% de los casos de hipertensión secundaria en niños se debe a alteraciones renales⁴⁶. La coartación aórtica es otra causa de hipertensión secundaria en niños y adolescentes. Son raras las causas endocrinas de hipertensión, como el feocromocitoma y los trastornos de la corteza suprarrenal. La hipertensión en lactantes se debe más a menudo a cateterización umbilical alta y obstrucción de la arteria renal a causa de un trombo⁴⁶. La mayoría de los casos de hipertensión esencial se relacionan con obesidad y antecedente familiar

de hipertensión.

Varios fármacos, tratamientos terapéuticos y toxinas también aumentan la presión arterial. El alcohol debe considerarse un factor de riesgo en los adolescentes. Los anticonceptivos orales pueden causar hipertensión en las adolescentes. La nefrotoxicidad de la ciclosporina, un fármaco inmunosupresor usado en receptores de trasplantes, puede causar hipertensión en niños (y adultos) después del trasplante de médula ósea, corazón, riñón o hígado. La administración concurrente de corticoesteroides parece aumentar la incidencia de hipertensión.

Diagnóstico y tratamiento

La Task Force recomendó medir la presión arterial a los niños desde tres años de edad hasta la adolescencia una vez cada año. Se recomienda el método auscultatorio con un manguito del tamaño apropiado para el brazo del niño⁴⁷. Se requieren mediciones repetidas con el tiempo, no una sola determinación aislada, para contar con observaciones consistentes y significativas. Los niños con presión arterial alta deben referirse para evaluación médica y tratamiento si está indicado.

El tratamiento incluye métodos no farmacológicos y si es preciso, medicamentos. Las indicaciones para antihipertensivos en niños y adolescentes incluyen hipertensión sintomática, hipertensión secundaria, niños de alto riesgo (incluidos los que tienen diabetes mellitus o evidencia de daño orgánico)⁴⁶.

Presión arterial alta en adultos mayores

La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, hasta el grado que la mitad de las personas de 60 a 69 años y casi tres cuartos de las mayores de 70 años tienen este trastorno⁹. El incremento relacionado con la edad de la presión sistólica es la principal causa del aumento de la hipertensión con el avance de la edad. La hipertensión sistólica aislada (presión sistólica ≥ 140 mm Hg y presión diastólica < 90 mm Hg) se reconoce como un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad cardiovasculares en adultos de edad avanzada⁹.

Etiología y patogénesis

Entre los procesos del envejecimiento que contribuyen al ascenso de la presión arterial están el aumento en la rigidez de las arterias grandes, sobre todo la aorta; disminución en la sensibilidad de los barorreceptores, aumento de la resistencia vascular periférica y disminución del flujo sanguíneo renal¹³. La presión arterial

sistólica se eleva casi de manera lineal entre los 30 y los 84 años de edad, mientras que la presión diastólica aumenta hasta los 50 años de edad y luego se estabiliza o desciende¹³. Se cree que este incremento en la presión sistólica se relaciona con el aumento en la rigidez de las grandes arterias. Con el envejecimiento, las fibras de elastina de las paredes arteriales se sustituyen poco a poco con fibras de colágeno que vuelven al vaso más rígido y menos distensible^{49v}. Las diferencias en las arterias centrales y periféricas se relacionan con el hecho de que los vasos grandes contienen más elastina, mientras que los vasos de resistencia periférica tienen más músculo liso y menos elastina. Debido al aumento en la rigidez de la pared, la aorta y las grandes arterias son menos capaces de amortiguar el aumento en la presión sistólica que se produce cuando la sangre es expulsada del ventrículo izquierdo y son menos capaces de almacenar la energía necesaria para mantener la presión diastólica. Como resultado, la presión sistólica se eleva, la diastólica permanece sin cambios o en realidad disminuye, y la presión del pulso o la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, se amplía.

Diagnóstico y tratamiento

Las recomendaciones para medir la presión arterial en los adultos mayores son similares a las del resto de la población⁹. La variabilidad de la presión arterial es muy prevalente entre los adultos de edad avanzada, por lo que es muy importante hacer múltiples mediciones en distintas ocasiones para establecer un diagnóstico de hipertensión. Los efectos del alimento, posición y otros factores ambientales se intensifican en los mayores.

Aunque la sedente ha sido la posición estándar para medir la presión arterial, en los adultos mayores se recomienda medirla también en posiciones supina y de pie. En algunos adultos de edad avanzada con hipertensión existe un intervalo silencioso, llamada *brecha auscultatoria*, entre el final de la primera y el principio de la tercera fases de los sonidos de Korotkoff, lo que genera la posibilidad de subestimar la presión sistólica, a veces hasta en 50 mm Hg. Como la brecha ocurre sólo en la auscultación, se recomienda hacer una medición preliminar de la presión sistólica por palpación e inflar el manguito 30 mm Hg por arriba de este valor para la medición auscultatoria de la presión arterial. En algunos adultos mayores, la medición indirecta con el manguito y los sonidos de Korotkoff produce lecturas elevadas falsas en comparación con el método intraarterial. Esto se debe a que se necesita una presión excesiva en el manguito para comprimir los vasos rígidos de algunas personas de edad avanzada. Debe sospecharse seudohipertensión en los adultos mayores con hipertensión en los

que las arterias radial o braquial permanecen palpables, pero sin pulso, con presiones altas en el manguito.

El tratamiento de la hipertensión en adultos mayores tiene efectos beneficiosos, ya que reduce la incidencia de accidentes cardiovasculares, como el accidente vascular cerebral. Los estudios muestran un descenso en las tasas de accidente vascular cerebral, cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva en personas con hipertensión tratada, comparadas con las hipertensas sin tratamiento^{49, 50}.

Las recomendaciones del JNC 7 para el tratamiento de la hipertensión en pacientes geriátricos son similares a las de la población general⁹. Sin embargo, la presión arterial debe reducirse despacio y con cautela. Cuando sea posible, deben intentarse primero las modificaciones en el estilo de vida. Los antihipertensivos deben prescribirse con cuidado porque los adultos de edad avanzada pueden tener alteraciones en la sensibilidad del barorreflejo y la función renal. Por lo general, los medicamentos se inician en dosis más bajas que se incrementan en forma gradual. También existe el riesgo de interacciones farmacológicas adversas en los adultos mayores que toman múltiples fármacos, incluidos los disponibles en mostrador.



EN
RESUMEN

La hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mm Hg y diastólica ≥ 90 mm Hg) es uno de los trastornos cardiovasculares más frecuentes. Puede desarrollarse como un trastorno primario (hipertensión esencial) o como síntoma de otra enfermedad (hipertensión secundaria). La incidencia de la hipertensión esencial aumenta con la edad; el

trastorno es más frecuente en personas de etnia negra y puede relacionarse con antecedentes familiares de presión arterial alta, síndrome metabólico, obesidad y aumento en la ingestión de sodio. Las causas de la hipertensión secundaria incluyen enfermedad renal y trastornos de la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo y enfermedad de Cushing), que aumentan la retención de sodio y agua; feocromocitomas, que elevan la concentración de catecolaminas; y coartación aórtica, que aumenta el flujo sanguíneo y la presión sistólica en los brazos, junto con decremento del flujo sanguíneo y la presión sistólica en las piernas.

A diferencia de los trastornos en otros sistemas corporales que se diagnostican por métodos como radiografías y exámenes de tejido, la hipertensión y otros trastornos en la presión arterial se diagnostican con las mediciones repetidas de la presión arterial. La hipertensión no controlada eleva el riesgo de

enfermedad cardíaca, complicaciones renales, retinopatía y accidente cerebrovascular. El tratamiento de la hipertensión esencial se enfoca en métodos no farmacológicos, como la reducción de peso, decremento en la ingestión de sodio, actividad física regular y modificación del consumo de alcohol. Entre los fármacos usados en el tratamiento de la hipertensión están los diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, inhibidores de la ECA, bloqueadores del conducto de calcio, bloqueadores α_1 -adrenérgicos, α_2 -agonistas de acción central y vasodilatadores.

La hipertensión que ocurre durante el embarazo puede dividirse en cuatro categorías: preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional, hipertensión crónica y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica. La preeclampsia-eclampsia es la hipertensión que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de proteinuria.

Se cree que esta forma de hipertensión se debe a la perfusión placentaria alterada, junto con la liberación de sustancias vasoactivas tóxicas que alteran el tono vascular y los mecanismos de coagulación sanguínea; este trastorno impone un peligro sustancial para la madre y el feto. La hipertensión gestacional es el aumento de la presión arterial sin proteinuria que se detecta por primera vez después de la mitad del embarazo y se normaliza en las 12 semanas siguientes al parto. La hipertensión crónica es la que no se relaciona con el embarazo. Se caracteriza por hipertensión presente desde antes del embarazo o que se identifica antes de la semana 20 de gestación y persiste después del parto.

La prevalencia de hipertensión en niños y adolescentes parece ir en aumento, en parte como resultado del incremento en la obesidad infantil y de factores del estilo de vida como la inactividad física y el aumento en la ingestión de alimentos altos en calorías y sal. Durante la infancia, la presión arterial

se modifica por el crecimiento y la maduración. Por lo tanto, se establecieron directrices para la presión arterial que usan los percentiles específicos para la edad, talla y sexo con el fin de identificar a los niños que requieren un seguimiento adicional y tratamiento. Aunque la hipertensión no es muy frecuente en niños, se recomienda medir la presión arterial, una vez al año, a partir de los tres años y hasta la adolescencia.

El tipo más frecuente de hipertensión en adultos de edad avanzada es la hipertensión sistólica aislada (presión sistólica ≥ 140 mm Hg y presión diastólica < 90 mm Hg). Su patogénesis se relaciona con la pérdida de fibras de elastina en la aorta y la incapacidad de ésta para estirarse durante la sístole. La hipertensión sistólica no tratada se reconoce como un factor de riesgo importante para el accidente cardiovascular, además de morbilidad y mortalidad cardiovascular en los adultos mayores.

La hipotensión ortostática o postural, que es un hallazgo físico y no una enfermedad, es la caída anómala de la presión arterial cuando el sujeto se pone de pie^{13, 51}. En 1995, el Joint Consensus Committee of the American Autonomic Society y la American

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Después de completar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *hipotensión ortostática*.
- Describir las respuestas cardiovasculares, neurohumorales y musculares que sirven para mantener la presión arterial cuando se cambia de la posición supina a la erguida.
- Explicar cómo la deficiencia de líquido, medicamentos, envejecimiento, trastornos del SNA y el reposo en cama contribuyen al desarrollo de hipotensión ortostática.

Academy of Neurology definieron la hipotensión ortostática como la caída de 20 mm Hg o más en la presión sistólica, o un descenso de 10 mm Hg o más en la presión diastólica en los 3 min siguientes al cambio a la posición erguida⁵². Aunque esta es la definición aceptada ahora, no toma en cuenta la posibilidad de que distintos descensos en la presión arterial pueden ser sintomáticos o asintomáticos, según la presión en reposo en la posición supina. Tampoco considera los cambios de presión arterial ocurridos más de 3 min después de ponerse de pie. Por lo tanto, algunas autoridades consideran la presencia de síntomas ortostáticos (p. ej., mareo, síncope) más relevantes que el descenso numérico en la presión arterial⁵³.

Patogénesis

Después de cambiar de la posición supina a la vertical, cerca de 500 a 700 ml de sangre se desplazan por un instante a la parte inferior del cuerpo, con el descenso consecuente en el volumen sanguíneo central y la presión arterial¹³. Mantener la presión arterial durante el cambio postural es bastante complejo, implica el inicio rápido de respuestas cardiovasculares, neurohumorales y musculares. Cuando se asume la posición de pie en ausencia de reflejos circulatorios o volumen

sanguíneo normales, la sangre se estanca en la parte inferior del cuerpo, el gasto cardíaco cae, la presión arterial baja y el flujo sanguíneo al cerebro se vuelve insuficiente. Como resultado, puede haber síntomas de disminución en el flujo del SNC, sensación de desmayo, debilidad, náuseas, mareo, visión borrosa, palpitaciones y síncope (desmayo).

El descenso en la presión arterial que ocurre al ponerse de pie casi siempre es transitorio, dura varios ciclos cardíacos. Lo normal es que los barorreceptores situados en el tórax y el área del seno carotídeo perciban el descenso en la presión e inicien la constricción refleja de las venas y arteriolas, y aumentan la frecuencia cardíaca, lo que normaliza de nuevo la presión arterial. El ajuste inicial al estrés ortostático está mediado sólo por el SNA. Unos cuantos minutos después de permanecer de pie, la concentración sanguínea de ADH y neurotransmisores simpáticos aumentan como medida secundaria para asegurar el mantenimiento de la presión arterial normal en la posición de pie. En condiciones normales también se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona cuando se asume la posición vertical, aún más en situaciones de hipotensión ortostática.

El movimiento muscular de las extremidades también favorece el retorno venoso al corazón mediante el bombeo de la sangre desde las piernas. El ligero movimiento inconsciente del cuerpo y las piernas durante la bipedestación (balanceo postural) se reconoce como un factor importante para desplazar la sangre venosa de nuevo al corazón¹³. El cruzar las piernas, que implica la contracción de los músculos agonistas y antagonistas, es una forma sencilla y efectiva de aumentar el gasto cardíaco y por lo tanto, la presión arterial.

Etiología

Una gran variedad de trastornos, agudos y crónicos, se relacionan con la hipotensión ortostática. Aunque la hipotensión ortostática puede ocurrir en todos los grupos de edad, se ve más a menudo en los adultos de edad avanzada, sobre todo los enfermos y frágiles. Cualquier trastorno que reduzca el volumen sanguíneo, afecte la movilidad, cause inactividad prolongada o afecte la función del SNA también predispone a la hipotensión ortostática. Los efectos adversos de los medicamentos, como los diuréticos, también son causas frecuentes de hipotensión ortostática⁵³.

Envejecimiento

La debilidad y el mareo al ponerse de pie son quejas frecuentes de los adultos

mayores. Aunque la tolerancia ortostática se mantiene bien en los adultos mayores saludables, después de los 70 años existe una mayor tendencia a la inestabilidad en la presión arterial y la hipotensión postural. Aunque la hipotensión ortostática puede ser sistólica o diastólica, la vinculada con el envejecimiento parece ser sistólica con mayor frecuencia. Varias deficiencias en la respuesta circulatoria predisponen a este problema en los adultos mayores, como su capacidad disminuida para producir un aumento adecuado en la frecuencia cardíaca, el volumen por latido o la resistencia vascular periférica; disminución funcional de las bombas de músculo esquelético; y decremento del volumen sanguíneo. Como el flujo sanguíneo cerebral depende sobre todo de la presión sistólica, las personas con circulación cerebral alterada pueden tener síntomas de debilidad, ataxia, mareo y síncope cuando su presión arterial cae, incluso un poco. Esto puede suceder en adultos mayores inmovilizados, aún por períodos cortos, o los que tienen hipovolemia por la ingestión insuficiente de líquido o por el consumo excesivo de diuréticos. Se observa más a menudo en adultos mayores que viven en una institución (hasta en un 68%), comparados con los que viven en la comunidad (6%)⁵³.

Volumen sanguíneo reducido

La hipotensión ortostática a menudo es un signo temprano de la disminución del volumen sanguíneo o la deficiencia de líquido. Cuando el volumen sanguíneo disminuye, el compartimiento vascular se llena sólo en parte. Aunque el gasto cardíaco sea adecuado, si la persona está en posición horizontal y se pone de pie, a veces disminuye causando debilidad y desmayo. Las causas frecuentes de hipotensión ortostática relacionada con hipovolemia son el uso excesivo de diuréticos, diaforesis excesiva, pérdida gastrointestinal de líquido por vómito y diarrea, y pérdida de volumen de líquido por el reposo en cama prolongado.

Reposo en cama y alteración de la movilidad

El reposo en cama prolongado induce una reducción del volumen plasmático; reduce el tono venoso, causa un fallo en la vasoconstricción periférica y causa debilidad de los músculos esqueléticos que soportan las venas y ayudan al retorno de la sangre al corazón. La pérdida de condición física se pierde incluso después de períodos cortos de reposo en cama. Luego de 3 a 4 días, el volumen sanguíneo disminuye. La pérdida del tono muscular vascular y esquelético es menos predecible, pero es probable que se vuelva máxima después de unas 2 semanas de reposo en cama. La intolerancia ortostática es un problema conocido del vuelo espacial, un riesgo potencial después de reingresar al campo

gravitatorio del planeta.

Hipotensión inducida por fármacos

Los fármacos antihipertensivos y los psicotrópicos son la causa más frecuente de hipotensión ortostática crónica. En la mayoría de los casos, la hipotensión ortostática se tolera bien. Sin embargo, si la hipotensión causa mareo o síncope, la dosis del fármaco casi siempre se reduce o se cambia por otro.

Trastornos del sistema nervioso autónomo

El SNS tiene un papel esencial en el ajuste a la posición vertical. La estimulación simpática aumenta la frecuencia y la contractilidad cardíacas, y causa constricción de las venas y arteriolas periféricas. La hipotensión ortostática causada por la disfunción del SNA es frecuente en las neuropatías diabéticas causadas por diabetes mellitus, después de lesión o enfermedad de la médula espinal o como resultado de un accidente vascular cerebral en el que se interrumpe la señal simpática del tallo encefálico. La American Autonomic Society y la American Academy of Neurology distinguieron tres formas de disfunción primaria del SNA: (1) fallo automático puro, definida como una causa esporádica e idiopática de hipotensión ortostática persistente y otras manifestaciones de fallo autonómico, como la retención urinaria, impotencia o transpiración disminuida; (2) enfermedad de Parkinson con fallo automático; y (3) atrofia sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager)⁵². El síndrome de Shy-Drager casi siempre se desarrolla en la edad madura o avanzada como hipotensión ortostática relacionada con movimientos descoordinados, incontinencia urinaria, estreñimiento y otros signos de deficiencia neurológica referibles a los sistemas corticoespinal, extrapiramidal, corticobulbar y cerebeloso.

PUNTOS CLAVE

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

- La hipotensión ortostática o postural es una caída anómala de la presión arterial cuando se asume la posición vertical debido al estancamiento de sangre en la parte inferior del cuerpo.
- La hipotensión ortostática puede acompañarse de un descenso en la perfusión cerebral que causa una sensación de desmayo, mareo y en algunos casos, desmayo. Representa una amenaza particular para las

Diagnóstico

La hipotensión ortostática puede valorarse con el método auscultatorio para medir la presión arterial. Las mediciones deben hacerse cuando la persona está en posición supina, después de estar de pie por 1 min y de nuevo luego de permanecer de pie por 3 min⁵³. Como se requieren cerca de 5 min a 10 min para que la presión arterial se estabilice después de acostarse, se recomienda que el paciente permanezca acostado durante este tiempo antes de ponerse de pie. Es muy recomendable contar con una segunda persona cuando se mida la presión arterial en posición vertical para prevenir lesiones en caso que el paciente se desmaye. Puede usarse la posición sedente en personas incapaces de ponerse de pie, pero es posible que los cambios en la presión arterial pasen inadvertidos.

La detección de la hipotensión ortostática requiere múltiples mediciones de la presión arterial en distintas condiciones.⁵¹ La hora del día es importante porque la hipotensión postural a menudo es más marcada cuando la persona se levanta de la cama. El alcohol y el alcohol también pueden exacerbar la hipotensión ortostática, al igual que las actividades que aumentan la presión intratorácica (micción, defecación, tos). La respuesta hipotensa ortostática puede ser inmediata o tardía. A veces se requieren bipedestación prolongada o una prueba en mesa inclinada para detectar una respuesta tardía. Con la mesa inclinada, la persona acostada puede cambiarse a la posición vertical sin movimiento voluntario cuando se eleva la mesa. La mesa inclinada también tiene la ventaja de regresar en forma rápida y segura a la posición horizontal a las personas con una caída profunda en la presión arterial.

La respuesta de la frecuencia cardíaca al cambio postural puede aportar información valiosa sobre la causa de la hipotensión ortostática⁵¹. Un aumento mínimo en la frecuencia cardíaca (<10 lpm) en presencia de hipotensión sugiere función alterada del barorreflejo, mientras que la taquicardia (>100 lpm) sugiere deficiencia de volumen o intolerancia ortostática. Debido a la hipofunción del barorreflejo relacionado con la edad, la ausencia de un aumento en la frecuencia cardíaca no descarta la deficiencia de volumen en un paciente geriátrico⁵¹.

Las personas con una caída postural de la presión arterial suficiente para calificar como hipotensión ortostática deben evaluarse para identificar la causa y la gravedad del trastorno. Debe hacerse un interrogatorio para obtener información sobre síntomas, sobre todo mareo y antecedente de síncope y

caídas; trastornos médicos, en particular aquellos como la diabetes mellitus que predisponen a la hipotensión ortostática; consumo de medicamentos por prescripción o disponibles en mostrador; y síntomas de disfunción del SNA, como disfunción eréctil o vesical. La exploración física debe documentar la presión arterial en ambos brazos y la frecuencia cardíaca en posiciones supina, sedente y de pie, y debe registrar la presencia de síntomas. La vigilancia ambulatoria no invasiva de la presión arterial durante 24 h puede usarse para determinar las respuestas de la presión arterial a otros estímulos de la vida diaria, como ingestión de alimentos y esfuerzo.

Tratamiento

El tratamiento de la hipotensión ortostática casi siempre se enfoca en aliviar la causa o si esto es imposible, en ayudar a las personas a desarrollar estrategias para manejar el trastorno y prevenir caídas y lesiones. Deben evitarse los medicamentos que predisponen a la hipotensión postural. La corrección de la deficiencia de líquido y la prueba con distintos antihipertensivos son ejemplos de medidas diseñadas para corregir la causa. Las medidas diseñadas a ayudar a las personas a prevenir las caídas ortostáticas sintomáticas de la presión arterial incluyen ambulación gradual para permitir que el sistema circulatorio se ajuste (o sea, sentarse en el borde de la cama varios minutos y mover las piernas para iniciar la función de la bomba muscular esquelética antes de ponerse de pie); evitar situaciones que favorezcan la vasodilatación excesiva (p. ej., ingerir alcohol, ejercicio vigoroso en ambientes cálidos), diaforesis o pérdida de líquidos corporales. Las pantimedias elásticas bien ajustadas o una prenda de soporte abdominal ayudan a prevenir el estancamiento sanguíneo en las extremidades inferiores y el abdomen.

Puede recurrirse al tratamiento farmacológico cuando los métodos conservadores fallan. Pueden usarse varios tipos de fármacos⁵³. Los mineralocorticoides (p. j., fludrocortisona) pueden usarse para reducir la pérdida de sal y agua, y es probable que aumenten la sensibilidad α -adrenérgica. Los agonistas del receptor 2 para vasopresina (desmopresina en aerosol nasal) pueden usarse para reducir la poliuria nocturna. Pueden usarse fármacos simpaticomiméticos con acción directa en los vasos de resistencia (p. ej., fenilefrina, noradrenalina, clonidina) o en los vasos de capacitancia (p. ej., dihidroergotamina). Muchos de estos compuestos tienen efectos colaterales indeseables. El octreótido, un análogo de la somatostatina que inhibe la liberación de péptidos gastrointestinales vasodilatadores, puede ser útil en

personas con hipotensión posprandial.

EN

RESUMEN

La hipotensión ortostática se refiere al descenso anómalo en las presiones sistólica y diastólica que ocurre al asumir la posición vertical. Una consideración importante en la hipotensión ortostática es la presencia de mareo y síncope. Entre los factores que contribuyen a su presencia están la disminución del volumen de líquido, medicamentos, envejecimiento, función defectuosa del SNA y efectos de la inmovilidad. El diagnóstico de la hipotensión ortostática se basa en las mediciones de la presión arterial en posiciones supina y vertical, así como en los antecedentes de síntomas, consumo de medicamentos y enfermedades que contribuyen a la caída postural de la presión arterial. El tratamiento incluye la corrección de las causas reversibles y la

asistencia a la persona para que compense el trastorno y prevenga caídas y lesiones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre afroamericano de 47 años de edad, ejecutivo en una firma legal, se mide la presión en un programa de detección y le informan que su presión es de 142/90 mm Hg. Su padre y su hermano mayor tienen hipertensión, y sus abuelos paternos tienen antecedente de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. El paciente disfruta alimentos salados y usa de manera rutinaria el salero para agregar sal a las comidas que su esposa prepara, bebe alrededor de cuatro cervezas mientras ve televisión por la noche y aumentó 6,8 kg el año previo. Aunque su familia lo ha animado a realizar actividades físicas, él señala que está demasiado ocupado o demasiado cansado.
 - A. *De acuerdo con las directrices del JNC 7, ¿en qué categoría está la presión arterial de este paciente?*
 - B. *¿Cuáles son los factores de riesgo para la hipertensión?*
 - C. *Explicar cómo el aumento en la ingestión de sal podría contribuir a su aumento en la presión arterial.*
 - D. *¿Qué cambios en el estilo de vida se le sugerirían al paciente? Explicar la justificación de las sugerencias.*
2. Una mujer de 36 años de edad entra a la clínica, se queja de cefalea y de no sentirse bien. Su presión arterial es 175/90 mm Hg. Los resultados de sus pruebas renales son anómalos y las pruebas de seguimiento confirman que tiene estrechamiento de la arteria renal izquierda.
 - A. *¿La hipertensión de esta mujer se clasificaría como primaria o secundaria?*
 - B. *Explicar los mecanismos fisiológicos subyacentes al aumento de la presión arterial.*
3. Una mujer de 75 años de edad residente en una institución de cuidados prolongados tiene múltiples problemas de salud, incluidos diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca. A últimas fechas se ha sentido mareada cuando se levanta y casi se ha caído en varias ocasiones. Su familia está preocupada y desean saber por qué sucede esto y qué

pueden hacer para prevenir que la paciente se caiga y se fracture la cadera.

A. *¿Cómo se valoraría a esta paciente para detectar hipotensión ortostática?*

B. *¿Cuáles son las causas de hipotensión ortostática en los adultos mayores?*

C. *¿Cómo contribuyen las enfermedades y el tratamiento de esta paciente a su hipotensión ortostática?*

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 168–169, 191–241). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Frehlich E. D., Ventura H. O. (2008). *Hypertension: An atlas of investigation on management* (pp. 15–57). Clinical Publishing. Retrieved May 1, 2011, from Ebook Library.
3. Grim C. E., Grim C. M. (2001). Accurate and reliable blood pressure measurement in the clinic and home: The key to hypertension control. In Hollenberg N. (Ed.), *Hypertension: Mechanisms and management* (3rd ed., pp. 315–324). Philadelphia, PA: Current Medicine.
4. Staesen J. A., Wang J., Bianchi G., et al. (2003). Essential hypertension. *Lancet* 361, 1629–1641.
5. Hojo Y., Noma S., Ohki T., et al. (1997). Autonomic nervous system activity in essential hypertension: A comparison between dippers and non-dippers. *Journal of Human Hypertension* 11, 665–671.
6. Verdecchia P., Schillaci G., Porcella C. (1991). Dippers versus non-dippers. *Hypertension* 9(Suppl. 8), S42–S44.
7. Hendler J. (2009). The importance of accurate blood pressure measurement. *The Permanente Journal* 13, 51–54.
8. Pickering T. G., White W. B. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. (2010). When and how the use of self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American Society of Hypertension* 4, 56–61.
9. National Heart, Lung, and Blood Institute. (2003). The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services (NIH publication 03-5233). [On-line.] Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf. Accessed April 29, 2011.
10. Pickering T. G., Shimbo D., Haas D. (2006). Ambulatory blood-pressure monitoring. *The New England Journal of Medicine* 354, 2368–2374.
11. Vassan R. S., Larson M. G., Leip E. P., et al. (2001). Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 358, 1682–1686.
12. American Diabetes Association. (2010). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 33(Suppl. 1), 1.
13. Vactor R. (2012). Systemic hypertension. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease* (9th ed., pp. 886–892, 935–974). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
14. Tanira M., Balushi K. A. (2005). Genetic variations related to hypertension: A review. *Journal of Human Hypertension* 19, 7–19.
15. Burt V. L., Whelton P., Rocella E. J., et al. (1995). Prevalence of hypertension in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–91. *Hypertension* 25, 305–313.
16. Stein C. M., Lang C., Hong-Guang X, et al. (2001). Hypertension in black people: Study of specific

- genotypes and phenotypes will provide a greater understanding of interindividual and interethnic variability in blood pressure regulation than studies based on race. *Pharmacogenetics* 11, 95–110.
17. Rao S., Cherukuri M., Mayo H. G. (2007). What is the best treatment for hypertension in African Americans? *The Journal of Family Practice* 56, 149–151.
 18. Gadegbeku C. A., Lea J. P. (2005). Update on disparities in the pathophysiology and management of hypertension: Focus on African Americans. *Medical Clinics of North America* 89, 921–933.
 19. Handelsman Y. (2008). Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic Pathology* 13, 18–21.
 20. Valensi P. (2005). Hypertension, single sugars and fatty acid. *Journal of Human Hypertension* 19, 55–59.
 21. Sowers J. R., Frohlich E. D. (2004). Insulin and insulin resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America* 88, 63–82.
 22. Natali A., Ferrannini E. (2004). Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Endocrine and Metabolic Clinics of North America* 33, 417–429.
 23. Maitra A. (2010). Blood vessels. In Kumar R., Abbas A., DeLancy A., et al. *Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 1133–1139). Philadelphia, PA: Saunders.
 24. Katori M., Majima M. (2006). A missing link between high salt intake and blood pressure increase. *Journal of Pharmacological Sciences* 100, 370–390.
 25. Kotchen T. A. (2005). Contributions of sodium and chloride to NaCl-induced hypertension. *Hypertension* 45, 849–850.
 26. Elliott P., Stamler S., Nichols R., et al. (1996). INTERSALT revisited: Further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *British Medical Journal* 312, 1249–1253.
 27. Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M., et al. (2001). Effects on blood pressure of reduced sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *The New England Journal of Medicine* 344, 3–10.
 28. Bogart Y., Linas S. (2009). The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nephrology* 5, 101–111.
 29. Rahmouni K., Correla M. L. G., Haynes W. G., et al. (2005). Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension* 45, 9–14.
 30. Beilin L. J., Puddey I. B. (2006). Alcohol and hypertension: An update. *Hypertension* 47, 1035–1038.
 31. Fujita N., Takei Y. (2011). Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatology Research* 41, 287–295.
 32. INTERSALT Cooperative Research Group. (1988). INTERSALT: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *British Medical Journal* 297, 319–328.
 33. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., et al. (2010). Pathophysiology of resistant hypertension: The role of sympathetic nervous system. *International Journal of Hypertension* 2011, 1–7.
 34. Fava C., Montagnana M., Favalaro E., et al. (2011). Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 37, 280–297.
 35. Endres M., Heuschmann P., Laufs U., et al. (2011). Primary prevention of stroke: Blood pressure, lipids, and heart failure. *European Heart Journal* 32, 545–555.
 36. Wong T. Y., Mitchell P. (2004). Hypertensive retinopathy. *The New England Journal of Medicine* 351, 2310–2317.
 37. Griffith T. F., Klassen P. S., Franklin S. S. (2005). Systolic hypertension: An overview. *American Heart Journal* 149, 769–775.
 38. Onusko E. (2003). Diagnosing secondary hypertension. *American Family Physician* 67, 67–74.
 39. Prisant L. M., Szerlip H. M., Mulloy L. L. (2006). Fibromuscular dysplasia: An uncommon cause of secondary hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 81, 894–898.
 40. Mitsnefes M. M. (2006). Hypertension in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*

53, 493–512.

41. Chasan-Taber L., Willet W. C., Manson J. E. (1996). Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94, 483–489.
42. Badr K. F., Brenner B. M. (2008). Vascular injury to the kidney. In Fauci A, Kasper D, Longo D. L., et al., (Eds.), *Harrison's principals of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw Hill; chap 280.
43. Gifford R. W., Jr. (Chair). (2000). *National High Blood Pressure Working Group report on high blood pressure in pregnancy*. NIH publication no. 00-3029. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
44. Leeman L., Fontaine P. (2008) Hypertensive disorders in pregnancy. *American Family Physician* 78(1), 93–100.
45. Luma G. B., Spiotta R. T. (2006). Hypertension in children and adolescents. *American Family Physician* 73, 1158–1168.
46. Newburger J. (2006). Preventative heart disease: Dyslipidemia and hypertension (systemic). In Keane J., Lock J., Fyler D. (Eds.), *Nada's pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 377–383). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
47. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114, 555–576.
48. National Center for Health Statistics. (2000). 2000 CDC growth charts: United States. [On-line.] Available at: www.cdc.gov/growthcharts. Accessed May 1, 2011.
49. Maddens M., Imam K., Ashkar A. (2005). Hypertension in the elderly. *Primary Care Clinics in Office Practice* 32, 723–753.
50. Dickerson L. M., Gibson M. V. (2005). Management of hypertension in older persons. *American Family Physician* 71, 469–476.
51. Mukai S., Lipsitz L. A. (2002). Orthostatic hypotension. *Clinics in Geriatric Medicine* 19, 253–268.
52. American Autonomic Society and American Academy of Neurologists. (1996). Consensus statement of the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 46, 1470.
53. Figuero J., Basford J., Low P. (2010). Preventing and treating orthostatic hypertension: As easy as A, B₁₂, C. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75, 298–306.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com> donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función cardíaca

32

Jaclyn Conelius

TRASTORNOS DEL PERICARDIO

Pericarditis aguda

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

Patogénesis

Diagnóstico

Tratamiento

Pericarditis constrictiva

Etiología y manifestaciones clínicas

Diagnóstico

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Circulación coronaria

Arterias coronarias

Suministro y demanda miocárdicas de oxígeno

Valoración del flujo sanguíneo coronario y perfusión miocárdica

Aterosclerosis coronaria y patogénesis de la enfermedad arterial coronaria

Síndrome coronario agudo

Cambios electrocardiográficos

Biomarcadores séricos

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Tratamiento del síndrome coronario agudo

Período de recuperación posterior al infarto

Rehabilitación cardíaca

Cardiopatía isquémica crónica

Angina estable

Isquemia de miocardio asintomática

Angina variante (por espasmo vascular)

Dolor precordial con angiografía coronaria normal

Miocardopatía isquémica

Diagnóstico

Tratamiento

MIOCARDIOPATÍAS

Miocardopatías primarias

Miocardopatías genéticas

Miocardopatías mixtas (genéticas y no genéticas)

Miocardopatías adquiridas

Miocardopatías secundarias

TRASTORNOS INFECCIOSOS E INMUNITARIOS

Endocarditis infecciosa

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Cardiopatía reumática

Patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento y prevención

CARDIOPATÍA VALVULAR

Trastornos hemodinámicos

Trastornos de la válvula mitral

Estenosis valvular mitral

Insuficiencia valvular mitral

Prolapso de la válvula mitral

Trastornos valvulares aórticos

Estenosis valvular aórtica

Insuficiencia valvular aórtica

ENFERMEDAD CARDÍACA EN LACTANTES Y NIÑOS

Desarrollo embrionario del corazón

Circulación fetal y perinatal

Defectos cardíacos congénitos

Fisiopatología

Manifestaciones y tratamiento

Tipos de defectos

Adultos con cardiopatía congénita

Enfermedad de Kawasaki

Patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

La **enfermedad cardiovascular** (ECV) es la principal causa de muerte en varones y mujeres en Estados Unidos. Debido a los avances económicos, estructuras sociales y demografía, los países con ingresos bajos y medios experimentan un aumento acelerado en la ECV, ya rebasan las enfermedades infecciosas¹. Se calcula que los costos directos e indirectos de la ECV tan sólo en Estados Unidos llegaron a 316 400 millones de dólares en 2010². Para reducir este incremento en la morbilidad, mortalidad y costo, pueden ser útiles las estrategias como las medidas de salud pública para la población, programas preventivos para los subgrupos de alto riesgo y la asignación de recursos para tratamientos de la ECV¹.

En un intento por enfocarse en los problemas cardíacos frecuentes que afectan a personas de todos los grupos de edad, este capítulo se organizó en 6 secciones: trastornos del pericardio, enfermedad arterial coronaria (EAC), miocardiopatías, trastornos infecciosos e inmunitarios del corazón, cardiopatía valvular y enfermedad cardíaca en lactantes y niños.



TRASTORNOS DEL PERICARDIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los objetivos siguientes:

- 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.

El pericardio, a veces llamado *saco pericárdico*, es una membrana serosa de doble capa que aísla el corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax, previene que se llene en demasía y sirve como barrera contra la infección. El pericardio tiene 2 capas: una capa interna delgada, el *pericardio visceral*, que se adhiere al epicardio; y una capa fibrosa externa, el *pericardio parietal*, que se une a los grandes vasos que entran y salen del corazón, al esternón y al diafragma. Estas 2 capas del pericardio están separadas por un espacio potencial, la *cavidad pericárdica*, que contiene cerca de 50 ml de líquido seroso. Este líquido actúa como lubricante que previene la fricción cuando el corazón se contrae y se relaja. Aunque el pericardio tiene poco suministro sanguíneo, está bien innervado y su inflamación causa dolor intenso³.

El pericardio está sujeto a muchos de los procesos patológicos (p. ej., trastornos congénitos, infecciones, traumatismos, mecanismos inmunitarios y enfermedad neoplásica) que afectan a otras estructuras del cuerpo. Los trastornos pericárdicos a menudo se relacionan o derivan de otra enfermedad del corazón o estructuras circundantes (recuadro 32-1).

RECUADRO 32-1

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS PERICÁRDICOS

Inflamación

Pericarditis inflamatoria aguda

1. Infecciosa

Viral (echovirus, virus Coxsackie y otros). Bacteriana (p. ej., tuberculosis, estafilococos, estreptococos).

Micótica.

2. Trastornos inmunitarios y del colágeno

Fiebre reumática.

Artritis reumatoide.

Lupus eritematoso sistémico.

3. Trastornos metabólicos
Uremia y diálisis.
Mixedema.
4. Isquemia y lesión tisular
Infarto de miocardio.
Cirugía cardíaca.
Traumatismo torácico.
5. Agentes físicos y químicos
Radioterapia.
Reacciones adversas a fármacos como hidralazina, procainamida y anticoagulantes.
Pericarditis inflamatoria crónica.
Puede relacionarse con la mayoría de los agentes que producen una respuesta inflamatoria.

Enfermedad neoplásica

1. Primaria.
2. Secundaria (p. ej., carcinoma pulmonar o mamario, linfoma).

Trastornos congénitos

1. Ausencia completa o parcial del pericardio.
2. Quistes pericárdicos congénitos.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DEL PERICARDIO

- El pericardio aísla el corazón de otras estructuras torácicas, mantiene su posición en el tórax e impide que se llene demasiado.
- Las 2 capas del pericardio están separadas por una película delgada de líquido seroso que impide la fricción entre las capas visceral y parietal del pericardio.
- Los trastornos que causan inflamación del pericardio interfieren con las propiedades reductoras de la fricción del líquido pericárdico y causan dolor.
- Los trastornos que aumentan el volumen de líquido en el saco pericárdico interfiere con el llenado cardíaco, por lo que reducen el

Pericarditis aguda

La pericarditis es un proceso inflamatorio del pericardio. La *pericarditis aguda*, definida por signos y síntomas causados por la inflamación pericárdica con evolución menor de 2 semanas, puede presentarse como una enfermedad aislada o como resultado de la enfermedad sistémica. Las infecciones virales (sobre todo las infecciones con virus Coxsackie y echovirus) son la causa más frecuente de pericarditis y quizá sean el origen en muchos de los casos clasificados como idiopáticos. Otras causas de pericarditis aguda incluyen infecciones bacterianas o micobacterianas, enfermedades del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), uremia, cirugía cardíaca, invasión neoplásica del pericardio, radiación, traumatismo, toxicidad farmacológica y procesos inflamatorios contiguos del miocardio o pulmón^{3, 4}.

Como otros trastornos inflamatorios, la pericarditis aguda a menudo se relaciona con aumento en la permeabilidad capilar. Los capilares que irrigan el pericardio seroso se vuelven permeables, permiten la salida de proteínas plasmáticas, incluido el fibrinógeno, hacia el espacio pericárdico. Esto causa un exudado de tipo y cantidad variables, según el agente causal. La pericarditis aguda a menudo se relaciona con un exudado fibrinoso (contiene fibrina) (figura 32-1), que se cura por resolución o progresa hasta la formación de tejido cicatricial y adherencias entre las capas del pericardio seroso. La inflamación también puede afectar de miocardio superficial y la pleura adyacente.

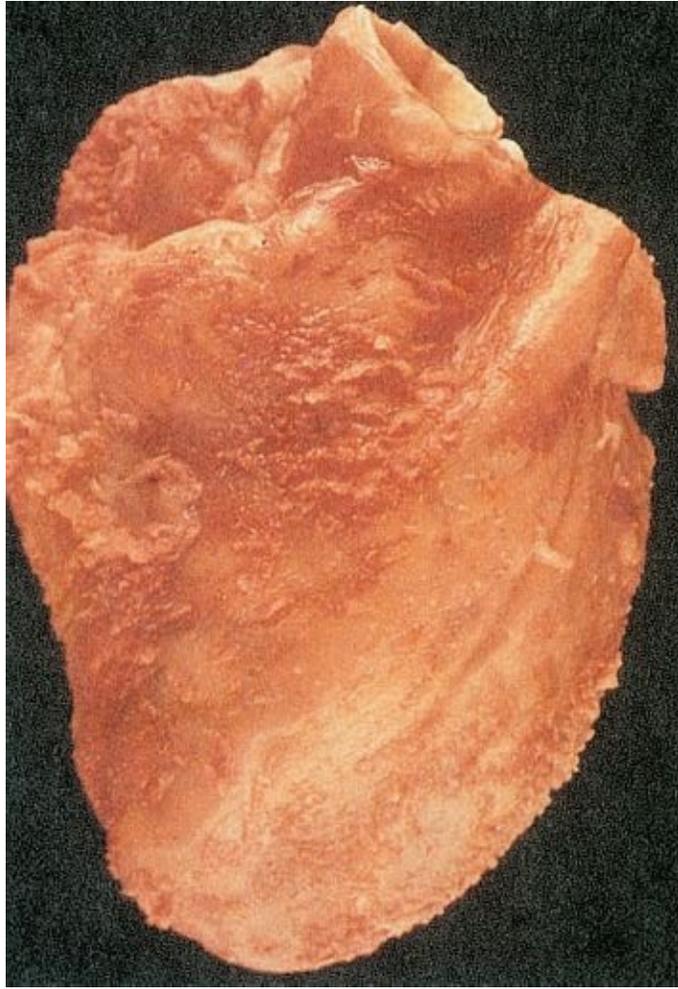


FIGURA 32-1 • Pericarditis fibrosa. El corazón de un paciente que murió por uremia tiene exudado fibrinoso y encrespado que cubre el pericardio visceral (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 534). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la pericarditis aguda incluyen una tríada de dolor torácico, frote pericárdico y cambios electrocardiográficos (ECG). Los hallazgos clínicos varían según el agente causal. Casi todas las personas con pericarditis aguda tienen dolor torácico. Por lo general, el dolor es de inicio súbito y de tipo agudo, se localiza en el área precordial y puede irradiarse al cuello, espalda, abdomen o costado. El dolor en la cresta escapular puede ser resultado de la irritación del nervio frénico. Por lo general, el dolor se intensifica con la respiración profunda, tos, deglución y cambios posturales a causa de las variaciones en el retorno venoso y el llenado cardíaco. El paciente a menudo encuentra alivio sentado e inclinado al frente. Es importante distinguir el dolor

torácico de la pericarditis del causado por infarto de miocardio agudo o embolia pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico de la pericarditis aguda se basa en las manifestaciones clínicas, ECG, radiografía torácica y ecocardiografía. El frote pericárdico, a menudo descrito como agudo o chirriante, se debe al roce y fricción entre las superficies pericárdicas inflamadas. Por lo general, el frote se describe con 3 componentes que corresponden a la sístole auricular, sístole ventricular y llenado rápido del ventrículo. Como se debe al roce de las superficies pericárdicas inflamadas, es improbable que los derrames voluminosos causen el frote. Salvo en la pericarditis urémica, los cambios ECG en la pericarditis casi siempre evolucionan por 4 etapas progresivas: elevaciones difusas del segmento ST y depresión del segmento PR; normalización de los segmentos ST y PR; inversiones diseminadas de la onda T; y normalización de las ondas T. Además puede haber marcadores de laboratorio de la inflamación sistémica, como el aumento en el conteo leucocítico, aumento de la velocidad de eritrosedimentación (VES) y elevación de la proteína C reactiva (PCR)⁴. No en todos los casos aumenta la PCR. Sin embargo, puede emplearse para vigilar la actividad de la enfermedad y la duración del tratamiento necesario⁵.

Tratamiento

La pericarditis idiopática aguda a menudo se autolimita y se presume que es de origen viral. Por lo general, los síntomas se corrigen con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{3, 4}. Puede agregarse colchicina al régimen terapéutico, también se ha observado que beneficia a las personas con respuesta lenta a los AINE. La colchicina tiene efectos antiinflamatorios porque impide la polimerización de los microtúbulos, lo que causa inhibición de la migración leucocítica y la fagocitosis. En caso de infección, se prescriben antibióticos específicos para el agente causal. Pueden utilizarse corticoesteroides en personas con enfermedad del tejido conectivo o pericarditis sintomática grave que no responde a los AINE y la colchicina. Si es posible, los corticoesteroides deben evitarse porque su empleo se relaciona con un mayor número de recurrencias si la causa no es autoinmunitaria. Sin embargo, si no es posible evitarlos, sólo debe administrarse un curso corto de corticoesteroides.

La *pericarditis recidivante* ocurre hasta en el 30% de los pacientes con pericarditis aguda que responden de manera satisfactoria al tratamiento³. Una minoría de estas personas desarrolla episodios recurrentes de dolor pericárdico,

que a veces puede ser crónico y debilitante. El proceso a menudo se relaciona con trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia y mixedema, pero también puede ocurrir después de pericarditis viral. El tratamiento incluye antiinflamatorios como los AINE al principio y luego con colchicina. Si la recurrencia continúa, está indicada la profilaxis con colchicina. Si ésta resulta intolerable, puede iniciarse un corticoesteroide en dosis baja³.

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

El *derrame pericárdico* es la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica, casi siempre como resultado de un proceso inflamatorio o infeccioso. También puede ser consecuencia de neoplasias, cirugía cardíaca, traumatismo, ruptura cardíaca por infarto de miocardio y aneurisma disecante de la aorta. La cavidad pericárdica tiene poca reserva de volumen. La relación presión-volumen entre los volúmenes pericárdico y cardíaco normales puede alterarse mucho con una pequeña cantidad de líquido una vez que se alcanzan niveles críticos de derrame. Como las cámaras derechas del corazón se llenan con presiones inferiores a las del lado izquierdo, los aumentos en la presión casi siempre se reflejan en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha antes de igualarse.

Patogénesis

La cantidad de líquido, la rapidez con la que se acumula y la elasticidad del pericardio determinan el efecto del derrame en la función cardíaca. Los derrames pericárdicos pequeños pueden mantenerse asintomáticos o causar manifestaciones clínicas. Un derrame, incluso grande, que se desarrolla despacio puede causar pocos o ningún síntoma, siempre que el pericardio pueda estirarse y evite la compresión del corazón. Sin embargo, la acumulación súbita, incluso de 200 ml, puede elevar la presión intracardíaca hasta niveles que limitan mucho el retorno venoso al corazón⁴. Los síntomas de compresión cardíaca también pueden aparecer con pequeñas acumulaciones de líquido si el pericardio está engrosado por tejido cicatricial o por infiltración neoplásica.

El derrame pericárdico puede producir un trastorno llamado *taponamiento cardíaco*, en el que el corazón se comprime por la acumulación de líquido, pus o sangre en el saco pericárdico. Este trastorno que pone en peligro la vida puede ser consecuencia de infecciones, neoplasias y hemorragia^{3, 4}. El taponamiento cardíaco eleva la presión intracardíaca, lo que limita cada vez más el llenado diastólico ventricular, con descenso del volumen por latido y el gasto cardíaco.

La gravedad del trastorno depende de la cantidad de líquido y la frecuencia con el que se acumule.

La acumulación significativa de líquido en el pericardio induce aumento en la estimulación adrenérgica, lo que causa taquicardia y aumento de la contractilidad cardíaca. Se incrementa la presión venosa central, hay distensión venosa yugular, se reduce la presión arterial sistólica, la presión del pulso se estrecha y aparecen los signos de *shock* circulatorio. Es probable que los ruidos cardíacos se amortigüen por los efectos aislantes del líquido pericárdico y por la hipofunción cardíaca. Las personas con taponamiento cardíaco de desarrollo lento casi siempre se encuentran graves, pero no al extremo que se observa en los que tienen taponamiento de desarrollo rápido.

Diagnóstico

Un hallazgo diagnóstico clave es el *pulso paradójico*, o exageración de la variación normal en el volumen del pulso con la respiración^{3, 4}. En condiciones normales, el descenso de la presión intratorácica que ocurre durante la inspiración acelera el flujo venoso, lo que aumenta el llenado auricular y ventricular derechos. Esto hace que el tabique interventricular se abombe hacia la izquierda y reduzca un ligero descenso del llenado ventricular, el volumen por latido y la presión arterial sistólica. En el taponamiento cardíaco, el ventrículo izquierdo (VI) está comprimido desde dentro por el desplazamiento del tabique interventricular y desde fuera por el líquido en el pericardio (figura 32-2). Esto produce un marcado descenso en el llenado ventricular izquierdo y en el volumen por latido ventricular izquierdo, a menudo menos de un latido después del inicio de la inspiración. El pulso paradójico puede identificarse por palpación, esfigmomanometría con manguito o mediante la vigilancia de la presión arterial. En caso de pulso paradójico, el pulso palpado en la arteria carótida o la femoral se debilita o desaparece durante la inspiración y se fortalece durante la espiración. La palpación sólo permite una estimación general de la magnitud del pulso paradójico. Se obtiene una valoración más sensible cuando se emplea el manguito para medir la presión arterial a fin de comparar los ruidos de Korotkoff durante la inspiración y la espiración, un descenso mayor de 10 mm Hg en la presión sistólica durante la inspiración sugiere taponamiento. La vigilancia de la presión arterial permite visualizar la onda de presión arterial y medir la caída de la presión durante la inspiración.

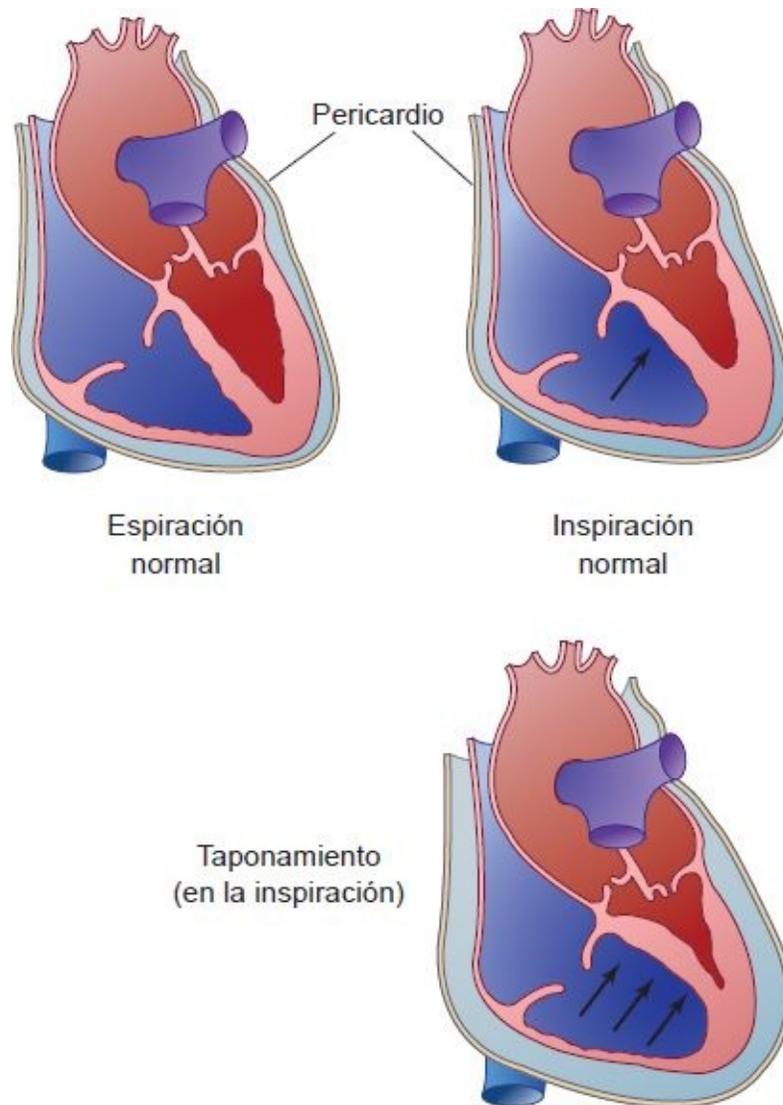


FIGURA 32-2 • Efectos de la respiración y el taponamiento cardíaco en el llenado ventricular y el gasto cardíaco. Durante la inspiración, aumenta el flujo venoso hacia el lado derecho del corazón, lo que hace que el tabique interventricular se abulte hacia el VI. Esto reduce el volumen VI, con descenso subsiguiente en el volumen por latido. En el taponamiento cardíaco, el líquido del saco pericárdico comprime aún más el VI, lo que exagera el descenso inspiratorio normal en el volumen por latido y la presión arterial sistólica.

La ecocardiografía es un método rápido, exacto y muy utilizado para evaluar el derrame pericárdico. La ECG a menudo revela cambios inespecíficos en la onda T y voltaje bajo de QRS. Por lo general, en la radiografía torácica sólo es posible detectar los derrames moderados a grandes.

Tratamiento

El tratamiento de los derrames pericárdicos depende de la progresión a taponamiento cardíaco. En los derrames pericárdicos pequeños o cuando el

taponamiento cardíaco es leve, los AINE, colchicina o corticoesteroides pueden minimizar la acumulación de líquido. El tratamiento inicial de elección es la pericardiocentesis, o extracción de líquido del saco pericárdico, a menudo con ayuda ecocardiográfica. La pericardiocentesis cerrada, que se realiza con una aguja introducida a través de la pared torácica, puede ser una medida urgente que salve la vida en el taponamiento cardíaco grave. La pericardiocentesis abierta puede emplearse para los derrames recurrentes o loculados (o sea, los confinados a uno o más sacos en el espacio pericárdico); durante este procedimiento puede realizarse una biopsia y crear una ventana pericárdica. Puede recurrirse a la aspiración y análisis de laboratorio del líquido pericárdico para identificar el agente causal.

Pericarditis constrictiva

En la pericarditis constrictiva se desarrolla tejido cicatricial fibroso y calcificado entre las capas visceral y parietal del pericardio seroso. Con el tiempo, el tejido cicatricial se contrae e interfiere con el llenado diastólico del corazón, momento en el cual el gasto cardíaco y la reserva cardíaca se vuelven fijos. La igualación de las presiones telediastólicas en las 4 cámaras cardíacas es la característica fisiopatológica de la pericarditis constrictiva⁵.

La *pericarditis constrictiva con derrame*, una combinación de taponamiento por derrame y constricción, es un síndrome que se desarrolla en una cantidad sustancial de personas con enfermedad pericárdica. Como ocurre más a menudo durante la enfermedad pericárdica de evolución subaguda o crónica, lo más probable es que se deba a la transición de la pericarditis aguda con derrame pericárdico a la pericarditis constrictiva. Casi siempre se detecta cuando los parámetros hemodinámicos no se estabilizan después de la pericardiocentesis. Las causas son múltiples, pero la más frecuente es idiopática, con excepción de los posibles casos secundarios a una neoplasia maligna, radiación y tuberculosis. Las personas con este trastorno casi siempre requieren pericardiectomía^{3, 5}.

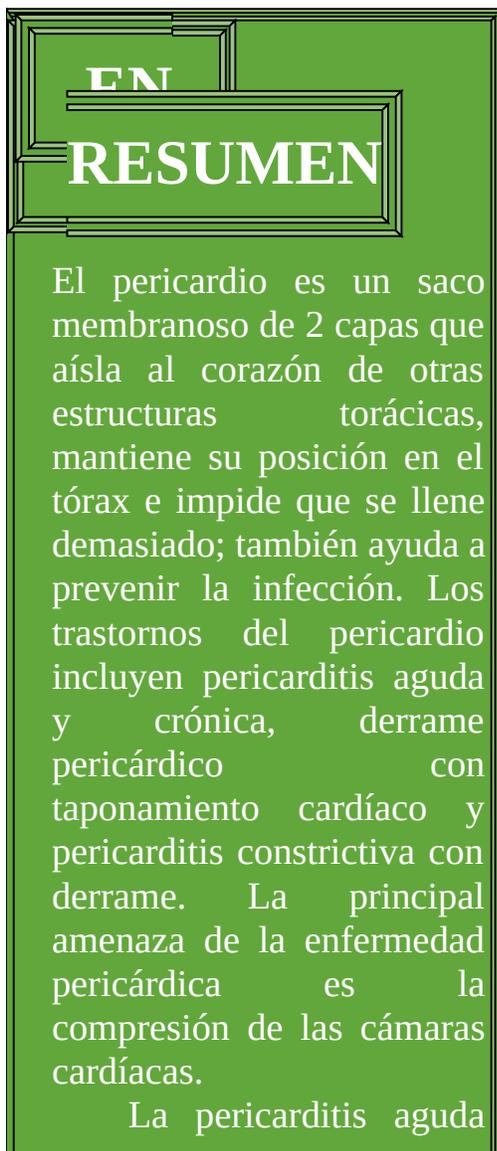
Etiología y manifestaciones clínicas

Las causas usuales de la pericarditis constrictiva son la inflamación prolongada por radiación mediastínica, cirugía cardíaca o infección. La ascitis es un hallazgo temprano prominente y puede acompañarse de edema pedio, disnea de esfuerzo y fatiga. Las venas yugulares están distendidas. EL signo de Kussmaul es la distensión de las venas yugulares durante la inspiración causada por la incapacidad de la aurícula derecha, encerrada en el pericardio rígido, para

adaptarse al aumento del retorno venoso que ocurre durante la inspiración. En la etapa final de la pericarditis constrictiva se desarrollan intolerancia al ejercicio, atrofia muscular y pérdida de peso.

Diagnostico

La radiografía torácica, y la ecocardiografía Doppler y transesofágica son útiles para establecer el diagnóstico de pericarditis constrictiva. La ecocardiografía Doppler y el cateterismo cardíaco son muy útiles para diferenciar la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva, igual que la tomografía computarizada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM). En la pericarditis constrictiva crónica, el tratamiento de elección a menudo es la extirpación o resección quirúrgica del pericardio (pericardiectomía).



**EN
RESUMEN**

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.



ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el flujo sanguíneo en la circulación coronaria y relacionarlo con los determinantes del suministro y demanda miocárdicos de oxígeno.
- Definir el término síndrome coronario agudo y distinguir entre la angina crónica estable, angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST e infarto de miocardio con elevación del segmento ST en cuanto su patología, sintomatología, cambios ECG y marcadores séricos cardíacos.
- Definir el objetivo terapéutico en el síndrome coronario agudo.

El término *enfermedad arterial coronaria* (EAC) describe la cardiopatía causada por la alteración del flujo sanguíneo coronario. En la mayoría de los casos, la EAC se debe a aterosclerosis, que no sólo afecta las arterias coronarias, sino las de otras regiones del cuerpo. Las enfermedades de las arterias coronarias pueden causar isquemia de miocardio y angina, infarto de miocardio o ataque cardíaco, arritmias cardíacas, deficiencias en la conducción, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Cada año, más de 1,6 millones de estadounidenses tienen infartos de miocardio nuevos o recurrentes; un tercio de ellos muere en las primeras 24 h y muchos de los que sobreviven experimentan morbilidad significativa⁶.

Los principales factores de riesgo para la EAC incluyen tabaquismo, presión arterial elevada, cifras altas de colesterol sérico total y de lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), concentración baja de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), diabetes, edad avanzada, obesidad abdominal e inactividad física². Las personas con diabetes y síndrome metabólico tienen un riesgo alto particular de EAC, con morbilidad sustancial por esta causa².

Circulación coronaria

Arterias coronarias

Las 2 principales arterias coronarias, la izquierda y la derecha, nacen del seno coronario, justo sobre la válvula aórtica (figura 32-3)⁷. La arteria coronaria

izquierda aporta el flujo sanguíneo a las porciones anterior y lateral izquierda del VI. La *arteria coronaria izquierda principal* se divide luego en las ramas izquierda descendente anterior y circunfleja. La *arteria izquierda descendente anterior* pasa por la hendidura entre ambos ventrículos, emite ramas diagonales que irrigan el VI y ramas perforantes que irrigan la parte anterior del tabique interventricular y el músculo papilar anterior del VI. La *rama circunfleja* de la arteria coronaria izquierda se dirige a la izquierda y hacia atrás por la hendidura que separa la aurícula y el ventrículo izquierdos, emite ramas que irrigan la pared lateral del VI. La *arteria coronaria derecha* se encuentra en la hendidura auriculoventricular derecha y sus ramas irrigan la mayor parte del ventrículo derecho y la parte posterior del VI en el 80% al 90% de las personas. Por lo general, la arteria coronaria derecha se dirige hacia la parte posterior del corazón, donde forma la *arteria descendente posterior* que en condiciones normales irriga la parte posterior del corazón, el tabique interventricular, los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) y el músculo papilar posterior. Por convención, la arteria coronaria que irriga el tercio posterior del tabique (ya sea la arteria coronaria derecha o la circunfleja izquierda) se llama *dominante*. En una circulación dominante derecha, presente en casi 4 quintas partes de las personas, la circunfleja izquierda irriga la pared lateral del VI y la arteria coronaria derecha irriga toda la pared libre del ventrículo derecho y el tercio posterior del tabique⁷. Por tanto, tanto la oclusión de la arteria coronaria derecha como la de la coronaria izquierda pueden causar daño ventricular izquierdo.

Las grandes arterias coronarias epicárdicas se encuentran en la superficie del corazón, con pequeñas arterias intramiocárdicas que se ramifican y penetran el miocardio antes de unirse con una red o plexo de vasos subendocárdicos. Aunque no existen conexiones entre las arterias coronarias grandes, existen conductos anastomóticos que unen las arterias pequeñas. Con la oclusión gradual de los vasos más grandes, las colaterales pequeñas aumentan de tamaño y representan vías alternativas para el flujo sanguíneo. Una de las razones por las que la EAC no produce síntomas hasta que está muy avanzada es que los conductos colaterales se desarrollan al mismo tiempo que los cambios ateroscleróticos.

El flujo sanguíneo en las arterias coronarias está controlado sobre todo por factores físicos, neurales y metabólicos. Las aberturas de las arterias coronarias se sitúan en la raíz de la aorta, justo fuera de la válvula aórtica. Por tanto, el principal factor determinante de la perfusión coronaria es la presión arterial aórtica generada por el corazón mismo. A su vez, el flujo sanguíneo miocárdico está controlado sobre todo por la actividad metabólica del miocardio

y los mecanismos autorreguladores que controlan la dilatación vascular. Además de generar la presión aórtica que desplaza la sangre por los vasos coronarios, el miocardio contráctil influye en su propio suministro sanguíneo mediante la compresión de los vasos intramiocárdicos y subendocárdicos durante la sístole. El sistema nervioso autónomo ejerce sus efectos en el flujo sanguíneo coronario mediante cambios en la frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca y presión arterial.

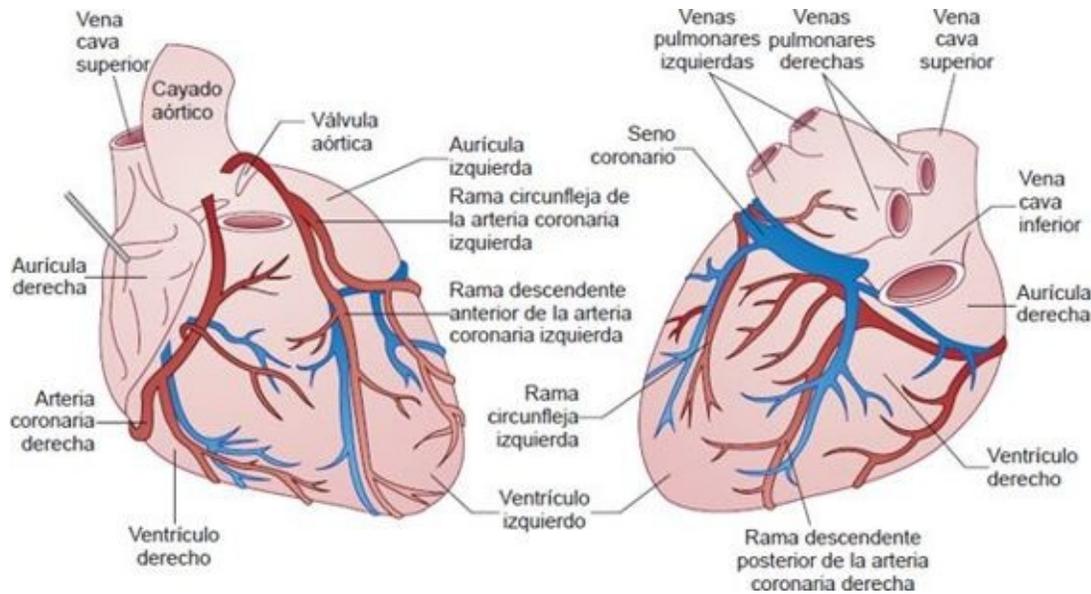


FIGURA 32-3 • Arterias coronarias y algunas de las venas del seno coronario.

El flujo sanguíneo coronario está regulado sobre todo por la necesidad de oxígeno del músculo cardíaco. Incluso en condiciones normales de reposo, el corazón extrae y utiliza el 70% del oxígeno que hay en la sangre que fluye por las coronarias. Como la reserva de oxígeno en la sangre es baja, las arterias coronarias deben aumentar su flujo para cubrir las necesidades metabólicas del miocardio durante los períodos de actividad intensa. El flujo sanguíneo en reposo normal promedio en las arterias coronarias es 225 ml/min, o cerca del 4% al 5% del gasto cardíaco total⁷. Durante el ejercicio extenuante, el flujo coronario puede aumentar 4 o 5 veces para cubrir los requerimientos energéticos del corazón.

Uno de los factores determinantes del flujo sanguíneo coronario es la actividad metabólica del corazón. Se cree que muchos agentes, conocidos como *metabolitos*, actúan como mediadores de la vasodilatación que acompaña al gasto cardíaco. Estas sustancias incluyen iones potasio, ácido láctico, dióxido de carbono y adenosina, y se liberan de las células miocárdicas activas. De estas

sustancias, la adenosina parece tener el mayor efecto vasodilatador y quizá sea el mediador crítico del flujo sanguíneo local⁷.

Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, incluidas las coronarias, forman una barrera entre la sangre y la pared arterial. También sintetizan varias sustancias que al ser liberadas influyen en la relajación o constricción del músculo liso de la pared arterial. Los vasodilatadores potentes producidos por el endotelio incluyen óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, por sus siglas en inglés). El más importante de éstos es el óxido nítrico. La mayoría de los compuestos y estímulos vasodilatadores ejercen su efecto a través del óxido nítrico. Los productos de las plaquetas agregadas, la trombina, los productos de los mastocitos y el aumento en la fuerza en cizalla, causantes de la llamada vasodilatación mediada por el flujo, estimulan la síntesis y liberación de óxido nítrico⁷. El endotelio también es la fuente de factores vasoconstrictores y los más conocidos son las endotelinas.

Suministro y demanda miocárdicos de oxígeno

La circulación coronaria suministra de miocardio el oxígeno y los nutrientes que necesita para bombear sangre al resto del cuerpo. En una persona en reposo, el 75% del oxígeno de la sangre que pasa por el miocardio se extrae. Conforme cambian las necesidades metabólicas del cuerpo, la función cardíaca y el flujo sanguíneo coronario deben adaptarse para cubrir estas necesidades. Si existe un desbalance entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno, puede haber angina, infarto de miocardio e incluso muerte súbita.

Suministro miocárdico de oxígeno. El suministro miocárdico de oxígeno depende de las arterias coronarias y el flujo capilar, así como de la capacidad de la hemoglobina para transportar y suministrar oxígeno de miocardio. Los factores importantes en el transporte y suministro de oxígeno incluyen la fracción de oxígeno inspirado en la sangre y el número de eritrocitos con hemoglobina normal funcional. Incluso con flujo sanguíneo coronario adecuado, puede haber isquemia de miocardio en situaciones de hipoxia, anemia o intoxicación por monóxido de carbono⁸.

Demanda miocárdica de oxígeno. Existen 3 factores determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno (MVO_2): la frecuencia cardíaca, contractilidad ventricular izquierda y presión sistólica o tensión de la pared miocárdica (figura 32-4)⁸. La frecuencia cardíaca es el factor principal en la demanda miocárdica de oxígeno por 2 razones:

1. Conforme aumenta la frecuencia cardíaca, también se incrementa el consumo o demanda miocárdica de oxígeno.
2. El flujo sanguíneo coronario subendocárdico se reduce porque hay menos tiempo para el llenado diastólico con las frecuencias cardíacas altas^{7, 8}.

La contractilidad miocárdica es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco para acortarse y generar fuerza. Refleja la interacción entre los iones calcio y las proteínas contráctiles (actina y miosina) de las fibras musculares⁸. En condiciones normales, se determina por la frecuencia con la que se desarrolla la presión y se acorta el músculo. Con una mayor contractilidad cardíaca, aumenta la frecuencia de cambio en la tensión de la pared, lo que a su vez incrementa la captación miocárdica de oxígeno. Los factores que intensifican la contractilidad, como el ejercicio, el estímulo del sistema nervioso simpático y los agentes inotrópicos, aumentan el MVO₂.

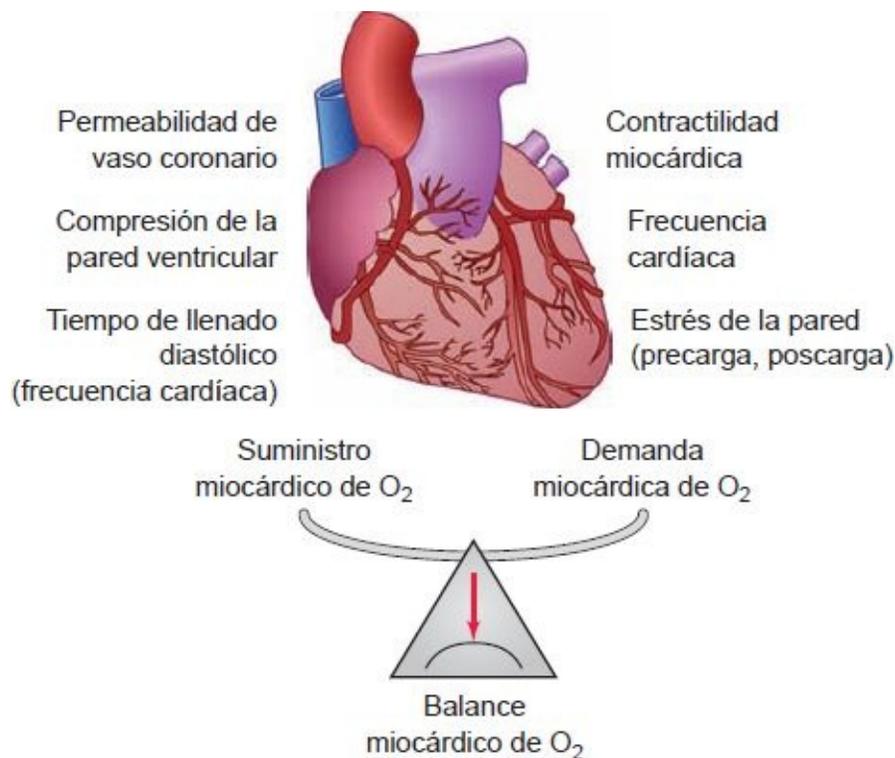
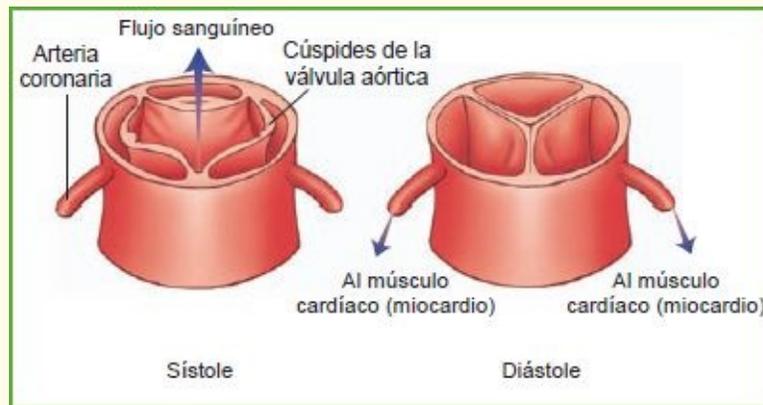


FIGURA 32-4 • El balance miocárdico de oxígeno (O_2) está determinado por factores que afectan el suministro y la demanda miocárdicas de O_2 .

Comprensión

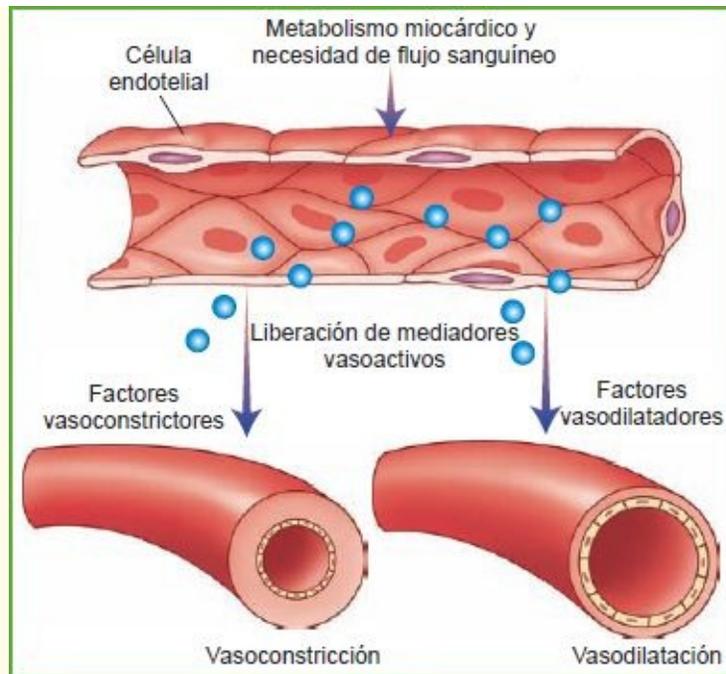
Flujo sanguíneo miocárdico

El flujo sanguíneo en los vasos coronarios que irrigan el miocardio se modifica por (1) la presión aórtica, (2) los mecanismos de autorregulación y (3) la compresión de los vasos intramiocárdicos por la contracción del músculo cardíaco.



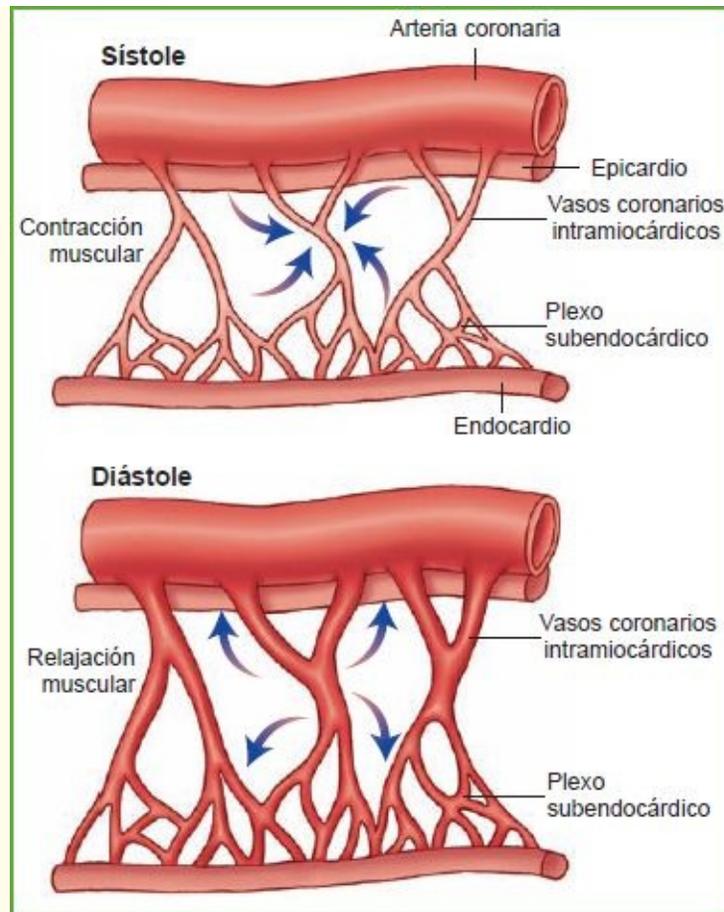
Presión aórtica

Las 2 principales arterias coronarias que aportan el flujo sanguíneo de miocardio nacen en los senos posteriores a las 2 cúspides de la válvula aórtica. Debido a su localización, la presión y el flujo sanguíneos de las arterias coronarias reflejan los de la aorta. Durante la sístole, cuando la válvula aórtica está abierta, la velocidad del flujo sanguíneo y la posición de las cúspides valvulares hacen que la sangre pase con rapidez junto a la entrada de las arterias coronarias; durante la diástole, cuando la válvula aórtica está cerrada, el flujo sanguíneo y la presión aórtica se transmiten de manera directa a las arterias coronarias.



Mecanismos de autorregulación

En condiciones normales, el corazón extrae del 60% al 80% del oxígeno de la sangre que lo irriga, deja poco en reserva. Por consiguiente, el suministro de oxígeno durante períodos de mayor demanda metabólica depende de mecanismos de autorregulación que controlan el flujo sanguíneo mediante el cambio en el tono y diámetro vasculares. Durante el aumento en la demanda metabólica, la vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo; durante la menor demanda, la vasoconstricción o la normalización del tono vascular disminuyen el flujo. Los mecanismos que relacionan la actividad metabólica del corazón con los cambios en el tono vascular dependen de mediadores vasoactivos liberados de las células miocárdicas y el endotelio vascular.



Compresión vascular

Las arterias coronarias grandes se encuentran en la superficie epicárdica del corazón, los vasos intramiocárdicos más pequeños se ramifican e ingresan de miocardio antes de surgir en un plexo de vasos que irrigan el músculo subendocárdico. Durante la sístole, el miocardio contraído exprime los vasos intramiocárdicos al mismo tiempo que empuja y comprime los vasos subendocárdicos. Como resultado, el flujo sanguíneo en el músculo subendocárdico es mayor durante la diástole. Como el tiempo de la diástole se acorta conforme se eleva la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo miocárdico puede reducirse mucho durante los períodos de taquicardia sostenida.

El estrés de la pared se genera cuando se aplica tensión a una zona determinada. Puede pensarse en la tensión de la pared ventricular izquierda como la tensión promedio que las fibras musculares individuales deben generar para acortarse contra una presión intraventricular desarrollada. Es proporcional

al producto de la presión intraventricular y el radio ventricular, dividido entre el grosor de la pared del ventrículo. Por tanto, a una presión determinada, la tensión de la pared aumenta con el incremento del radio (dilatación ventricular) y también se eleva con una reducción en el grosor de la pared. El término *precarga* se emplea para describir la fuerza de distensión de la pared ventricular cuando se llena antes de la contracción⁹. Los cambios en la precarga se valoran a través de la presión ventricular izquierda al final de la diástole. Esto puede medirse de manera indirecta si se emplea la presión arterial pulmonar por oclusión (o en cuña, obtenida mediante un catéter arterial pulmonar. La *poscarga* es la «carga» contra la que el corazón debe contraerse para expulsar la sangre. Un componente principal de la poscarga ventricular izquierda es la presión aórtica, o la presión que el ventrículo debe generar para expulsar la sangre hacia la aorta⁹. El aumento en la tensión de la pared, ya sea causado por el aumento en la precarga o en la poscarga, incrementa el MVO_2 , ya que las fibras del músculo cardíaco desarrollan más tensión y utilizan con más rapidez el trifosfato de adenosina (ATP). Como la tensión de la pared mantiene una relación inversa con el grosor de la pared, la hipertrofia ventricular sirve como mecanismo de adaptación por el cual el ventrículo es capaz de contrarrestar el aumento en la tensión de la pared que acompaña al aumento de la presión aórtica o la estenosis valvular aórtica.

Valoración del flujo sanguíneo coronario y perfusión miocárdica

Entre los métodos utilizados para la evaluación del flujo sanguíneo coronario y la perfusión miocárdica están la electrocardiografía, pruebas de esfuerzo, ecocardiografía e imágenes por ecografía Doppler; IRM y TC cardíacas; y cateterismo cardíaco y angiografía. Estas herramientas de valoración varían mucho y experimentan avances tecnológicos constantes.

Electrocardiografía. La ECG de 12 derivaciones es el procedimiento diagnóstico cardiovascular más usual. Puede emplearse no sólo para el diagnóstico y tratamiento de la EAC, sino también para identificar defectos en la conducción ventricular, arritmias, desbalances electrolíticos, efectos farmacológicos y alteraciones eléctricas o estructurales de origen genético. La ECG estándar de 12 derivaciones emplea electrodos para registrar diferencias en el potencial eléctrico generadas por corrientes iónicas (potenciales de acción) durante el ciclo cardíaco entre sitios determinados del cuerpo. Es importante situar correctamente los electrodos y verificar que la posición del paciente sea correcta porque pueden cambiar los ámbitos registrados y los ejes de la ECG, lo cual influye en la interpretación.

La vigilancia ECG ambulatoria se emplea con frecuencia para detectar

cambios transitorios en el segmento ST y la onda T que no se acompañan de síntomas (o sea, isquemia asintomática). La vigilancia ECG ambulatoria continua puede hacerse con un monitor Holter o un monitor de eventos. Otro método, llamado *ECG de señal promediada* o *de alta resolución*, acentúa el complejo QRS para poder identificar los pospotenciales de baja amplitud, que a veces se relacionan con un riesgo elevado de arritmias ventriculares, y puede detectarse la muerte súbita.

Pruebas de esfuerzo. La prueba de esfuerzo es una forma de observar la función cardíaca en condiciones de estrés, casi siempre se realiza en adultos con síntomas de cardiopatía isquémica diagnosticada o sospechada. También se emplea para valorar la respuesta fisiológica después de un infarto de miocardio (IM) o revascularización; la capacidad funcional para un programa de ejercicio o rehabilitación cardíaca; la eficacia de tratamientos médicos o quirúrgicos; la gravedad de arritmias; antes de una operación se emplea para valorar el estado funcional; y para evaluar la claudicación intermitente¹⁰.

El ejercicio en una banda sin fin, que es el método empleado con mayor frecuencia para la prueba de estrés cardiovascular, requiere un nivel de desempeño miocárdico más alto que otras formas de ejercicio. El objetivo es alcanzar el nivel máximo de esfuerzo para la edad, de ser posible. Mientras se intenta hacerlo, se vigila la presión arterial durante la prueba de ejercicio y se registra el patrón ECG para determinar la frecuencia cardíaca y detectar cambios isquémicos en el miocardio. El dolor precordial, la disnea, arritmias, cambios en el segmento ST de la ECG y el descenso de la presión arterial sugieren EAC. Si aparecen uno o más de estos signos o síntomas casi siempre se termina la prueba.

La prueba de estrés farmacológico puede emplearse para simular el esfuerzo del ejercicio en personas que no pueden realizar ejercicio físico a causa de trastornos ortopédicos, neurológicos, vasculares periféricos u otros. Puede emplearse la infusión intravenosa de dipiridamol, adenosina o dobutamina. El dipiridamol bloquea la reabsorción celular de adenosina, un vasodilatador endógeno, y aumenta el flujo sanguíneo coronario 3 a 5 veces sobre el nivel basal. En personas con EAC significativa, los vasos de resistencia distales a la estenosis ya están dilatados al máximo para mantener el flujo normal en reposo. En estas personas, la vasodilatación adicional no aumenta el flujo sanguíneo. La dobutamina, un fármaco simpaticomimético, aumenta la contractilidad cardíaca y el volumen por latido. Durante la ecocardiografía con estrés, una dosis baja de dobutamina permite valorar la viabilidad miocárdica y las dosis altas identifican la isquemia de miocardio¹⁰.

En algunas poblaciones, la prueba de esfuerzo resulta un desafío. Las mujeres que realizan una prueba de esfuerzo son menos sensibles a la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio. Para aumentar la exactitud de la prueba en las mujeres se ha sugerido la utilización de radionúclidos, pero no se incluyen en las directrices del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). La prueba también es difícil en los adultos mayores por su menor capacidad para realizar ejercicio. Por lo general experimentan mareo y fatiga por falta de condicionamiento y fatiga muscular. Esto requiere un protocolo modificado, pero no es contraindicación para la prueba de esfuerzo con ejercicio¹⁰.

Ecocardiografía. La ecocardiografía todavía es la prueba diagnóstica más usual para valorar la estructura y función del corazón. Utiliza señales ultrasónicas inaudibles al oído humano¹¹. La ecografía se refleja (hace eco) siempre que el haz de sonido encuentra un cambio en la resistencia a su transmisión. Por tanto, es posible crear una imagen móvil de las estructuras internas del corazón, ya que la pared torácica, la sangre y las distintas estructuras cardíacas reflejan el sonido de manera diferente. La ecocardiografía es útil para determinar las dimensiones ventriculares y los movimientos valvulares, proporciona datos sobre el movimiento de la pared ventricular izquierda y el tabique; calcula volúmenes diastólico y sistólico; y permite visualizar el movimiento de los segmentos individuales de la pared ventricular izquierda durante la sístole y la diástole.

Existen distintas formas de ecocardiografía: imágenes bidimensionales, ecocardiografía en modo M, tridimensional, Doppler y ecocardiografía con contraste. La ecocardiografía en modo M, que fue la primera forma de ultrasonografía cardíaca, utiliza un haz de ecografía estacionario para producir una vista unidimensional o «en picahielo» del corazón. La *ecocardiografía bidimensional* (2D) utiliza un haz de ecografía móvil para producir una visión integrada del corazón formada por múltiples en forma de tarta. La *ecocardiografía Doppler* utiliza la ecografía para registrar el flujo sanguíneo dentro del corazón. El empleo de contraste ha mejorado la delineación de estructuras en el lado izquierdo del corazón. Se pueden obtener imágenes tridimensionales del corazón mediante los nuevos transductores de una imagen ecocardiográfica tridimensional de volumen completo.

La *ecocardiografía transesofágica* emplea un transductor para ecocardiografía 2D situado en el extremo de un endoscopio flexible para obtener imágenes ecocardiográficas desde el esófago. La colocación del transductor en el esófago permite obtener imágenes de las estructuras cardíacas desde distintos puntos de vista, no sólo desde la superficie del tórax. La ecocardiografía

transesofágica es muy útil para valorar la función valvular. La ecocardiografía con esfuerzo, con o sin el consumo de fármacos, se utiliza junto con el ejercicio dinámico. Se registran imágenes en reposo y con esfuerzo, se almacenan y luego se analizan para determinar el tamaño, forma y función total y del ventrículo izquierdo. La disminución del engrosamiento sistólico de la pared que se observa en la ecocardiografía con esfuerzo permite identificar la isquemia de miocardio.

Imágenes cardíacas nucleares. Las técnicas de imágenes cardíacas nucleares implican la utilización de radionúclidos (o sea, sustancias radiactivas) y no son invasivas. A menudo se emplean 3 tipos de pruebas cardiológicas nucleares: imágenes de perfusión miocárdica, tomografía por emisión de positrones (TEP) y angiocardiógrafa con radionúclido. En todas estas pruebas se emplea una cámara de centelleo (γ) para registrar la radiación emitida por el radionúclido. La técnica de imágenes más utilizada hoy en día es la tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU), que emplea una cámara de cabezas múltiples para obtener una serie de imágenes de planos en un arco de 180 a 360 grados alrededor del tórax¹².

La imagen de la perfusión miocárdica se utiliza para visualizar la distribución regional del flujo sanguíneo. La *centelleografía de perfusión miocárdica* emplea talio 201 o uno de los nuevos agentes de tecnecio que las células miocárdicas funcionales extraen de la sangre y captan. El talio 201, un análogo del potasio, se distribuye en el miocardio en proporción de la magnitud del flujo sanguíneo. Después de la inyección, un dispositivo de detección externa registra la distribución del material radiactivo. Un área isquémica aparece como una «mancha fría» que carece de captación radiactiva. La aplicación más importante de esta técnica ha sido su empleo durante la prueba de esfuerzo para evaluar la cardiopatía isquémica.

La *tomografía por emisión de positrones* (TEP) emplea agentes emisores de positrones para demostrar la perfusión o el estado metabólico del miocardio. Los radioisótopos utilizados como emisores de positrones son los átomos naturales de peso atómico pequeño (p. ej., carbono, nitrógeno, oxígeno) que son los constituyentes predominantes de compuesto orgánicos como la glucosa¹³. Durante la isquemia, el músculo cardíaco cambia del metabolismo de ácidos grasos al de glucosa. Por tanto, puede emplearse un rastreador radiactivo como la fluorodesoxiglucosa para distinguir de miocardio con disfunción transitoria («aturdido») del tejido cicatricial mediante la confirmación del metabolismo persistente de glucosa en áreas con flujo sanguíneo reducido.

La *angiocardiógrafa con radionúclido* permite la visualización real de las estructuras ventriculares durante la sístole y diástole, y un medio para evaluar la

función ventricular durante el reposo y las pruebas de esfuerzo. Para obtener este tipo de imágenes se utiliza un radioisótopo como la albúmina marcada con tecnecio, que no sale de los capilares, sino que permanece en la sangre y no se une con el miocardio. Este tipo de imágenes nucleares puede emplearse para conocer los volúmenes ventriculares derecho e izquierdo, las fracciones de eyección de movimiento regional de la pared y contractilidad cardíaca. Este método también es útil para el diagnóstico de cortocircuitos intracardíacos.

Imagen por resonancia magnética y tomografía computarizada. La IRM cardíaca crea un mapa de señales de radio con resolución espacial y, en comparación con las técnicas de radiografía, es mucho más segura. La IRM cardíaca emplea gadolinio como agente de contraste y activación mediante la ECG para prevenir los artefactos e imágenes borrosas de los ciclos cardíacos periódicos¹³. En casi todos los escáneres actuales, esto se logra con la activación (disparo) de la obtención de datos para la IRM con la onda R de la ECG. La IRM cardíaca se utiliza para cuantificar el volumen, masa y función de los ventrículos. No puede emplearse en personas con marcapasos, desfibriladores u otros dispositivos¹³. En fecha reciente, la FDA aprobó un marcapaso con derivaciones específicas que es compatible con la IRM. Sin embargo, se requieren ajustes de programación especiales antes de obtener las imágenes.

La TC es una técnica radiográfica que obtiene vistas transversales del cuerpo mediante la rotación del escáner de rayos x alrededor del paciente. Se han desarrollado varias generaciones de tecnología de TC: la TC convencional, con contraste y con haz de electrones. Las imágenes cardíacas por TC pueden obtenerse con o sin inyectar un agente de contraste. La TC sin contraste se emplea sobre todo para valorar la calcificación de las arterias coronarias. Los estudios con contraste pueden emplearse para valorar las cámaras cardíacas, los grandes vasos cardíacos y a veces, el lumen de las arterias coronarias¹⁴. La TC con haz de electrones, desarrollada de manera específica para obtener imágenes cardíacas, es una técnica útil para identificar a las personas con riesgo de EAC. A diferencia de la TC convencional, en la que el escáner se mueve alrededor del paciente, en la TC con haz de electrones sólo se mueve este último.

Cateterismo cardíaco y arteriografía. El cateterismo cardíaco es uno de los procedimientos invasivos más usuales en la valoración de la EAC. Este procedimiento implica la introducción de catéteres flexibles hacia los grandes vasos y las cámaras cardíacas. En el cateterismo cardíaco derecho, el catéter se introduce en una vena periférica (casi siempre la femoral) y se avanza hasta el lado derecho del corazón. El catéter para el lado izquierdo del corazón se

introduce en forma retrógrada por una arteria periférica (casi siempre la braquial o femoral) hasta la aorta y las cámaras izquierdas. El laboratorio de cateterismo cardíaco, en el que se realiza el procedimiento, está preparado para visualizar y registrar las imágenes fluoroscópicas del corazón y los vasos torácicos, así como para medir las presiones en el corazón y los grandes vasos. También tiene equipo para medir el gasto cardíaco y para obtener muestras de sangre a fin de realizar un análisis de gases. Los estudios angiográficos se realizan mediante la inyección de un medio de contraste radiográfico al corazón para poder observar y filmar las estructuras en movimiento.

La angiografía coronaria implica la inyección de un medio de contraste radiográfico en las coronarias, lo que permite visualizar las lesiones en estos vasos. Se emplea para identificar y establecer el grado de estrechamiento coronario, realizar una intervención coronaria percutánea (ICP) y colocar endoprótesis arteriales coronarias, así como para establecer la disposición para una cirugía de revascularización con injerto arterial coronario¹⁵. También pueden hacerse las mediciones fisiológicas intracoronarias (ultrasonografía Doppler, reserva de flujo fraccionado) con la nueva tecnología de alambre sensor.

Ateroesclerosis coronaria y patogénesis de la enfermedad arterial coronaria

La ateroesclerosis es la causa más frecuente de EAC; es lenta y progresiva; y puede iniciar a una edad muy joven en Estados Unidos y otros países desarrollados. La ateroesclerosis puede afectar una o las 3 arterias coronarias epicárdicas principales y sus ramas. Las lesiones clínicas significativas pueden localizarse en cualquier parte de estos vasos, pero tienden a predominar en los primeros centímetros de las arterias coronarias descendente anterior izquierda y la circunfleja izquierda, o en toda la extensión de la coronaria derecha¹⁵. En ocasiones también afecta las principales ramas secundarias.

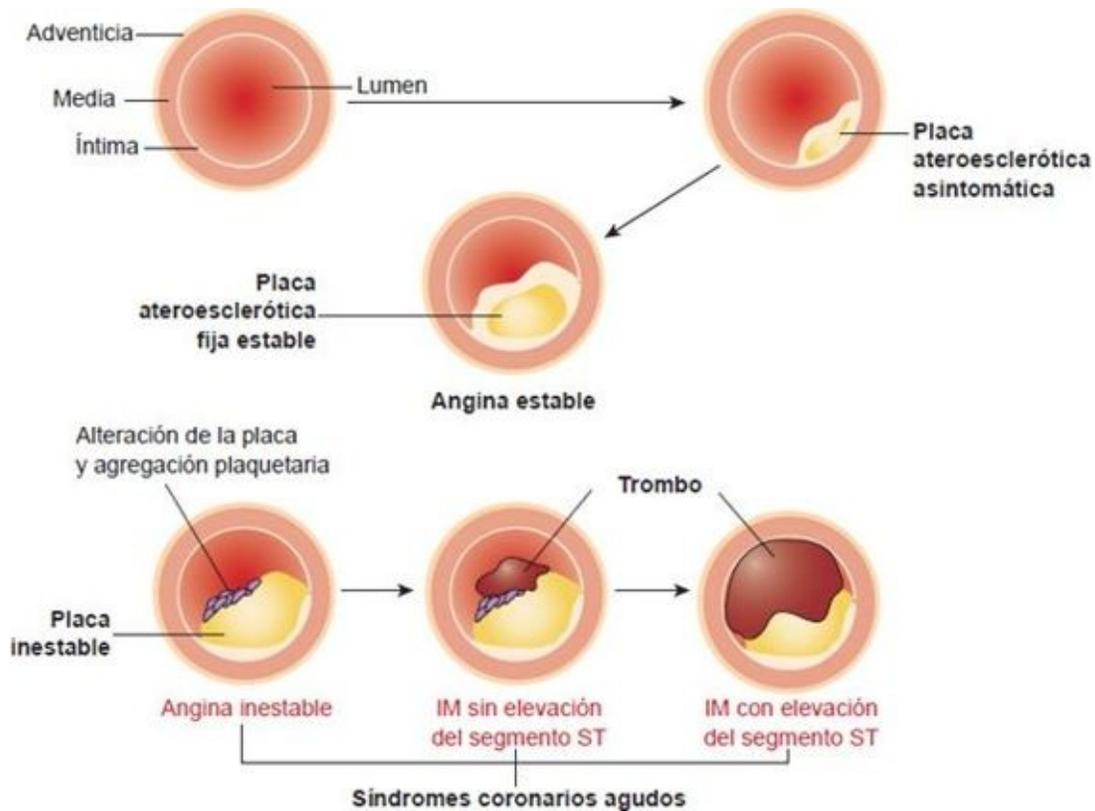


FIGURA 32-5 • Placa aterosclerótica: placa aterosclerótica fija estable en la angina estable y placa inestable con alteración de la misma y agregación plaquetaria en los síndromes coronarios agudos.

La enfermedad arterial coronaria a menudo se divide en 2 tipos de trastornos: el síndrome coronario agudo y la cardiopatía isquémica crónica. El *síndrome coronario agudo* (SCA) incluye un espectro de enfermedades cardíacas isquémicas agudas que van desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio causado por la alteración de una placa aterosclerótica. La *cardiopatía isquémica crónica* se caracteriza por episodios recurrentes y transitorios de isquemia de miocardio y angina estable causados por el estrechamiento luminal de una arteria coronaria debido a la aterosclerosis o espasmo.

Placa estable y placa inestable. Existen 2 tipos de lesiones ateroscleróticas:

- Placa fija o estable, que obstruye el flujo sanguíneo.
- Placa inestable, vulnerable o de alto riesgo, que puede romperse e inducir adherencia plaquetaria y formación de un trombo.

La placa fija o estable a menudo participa en la angina estable; la inestable en la angina inestable y el infarto de miocardio. En la mayoría de los casos, la isquemia de miocardio causante de la angina inestable, infarto de miocardio

agudo, accidente cerebrovascular y en muchos casos, de la muerte súbita cardíaca (MSC), se desencadena por cambios súbitos en la placa, seguidos de trombosis. Los principales determinantes de la vulnerabilidad de la placa a la ruptura incluyen el tamaño del centro lipídico, la estabilidad y grosor de su cubierta fibrosa, la presencia de inflamación y la falta de células musculares lisas (figura 32-5)¹⁶. Las placas con una cubierta fibrosa delgada sobre un centro lipídico grande tienen riesgo alto de romperse.

Aunque la alteración de la placa puede ser espontánea, a menudo se desencadena por factores hemodinámicos como las características del flujo sanguíneo y la tensión vascular. Por ejemplo, se cree que un incremento súbito en la actividad simpática con aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, fuerza de la contracción cardíaca y flujo sanguíneo coronario aumenta el riesgo de ruptura de la placa. En realidad, muchas personas con infarto de miocardio refieren un acontecimiento desencadenante, casi siempre estrés emocional o actividad física. La alteración de la placa también tiene variación diurna, es más frecuente durante la primera hora después de levantarse, lo que sugiere que factores fisiológicos como aumentos súbitos en el tono arterial coronario y la presión arterial pueden inducir la alteración de la placa aterosclerótica y el depósito plaquetario subsiguiente¹⁶. Se ha sugerido que el sistema nervioso simpático se activa al levantarse, produce cambios en la agregación plaquetaria y la actividad fibrinolítica que tienden a favorecer la trombosis.

Trombosis y oclusión vascular. La trombosis local que ocurre después de la alteración de la placa se debe a la interacción compleja entre el centro lipídico, las células musculares lisas, macrófagos y colágeno. El centro lipídico representa un estímulo para la agregación plaquetaria y la formación de un trombo¹⁷. Tanto las células musculares lisas como las células espumosas en el centro lipídico contribuyen a la expresión del factor tisular en las placas inestables. Una vez expuesto a la sangre, el factor tisular inicia la vía de coagulación extrínseca, lo que conduce a la generación de trombina y el depósito de fibrina¹⁸.

Las plaquetas tienen un papel importante en la relación de la alteración de la placa con la EAC aguda. Como parte de la respuesta a la alteración de la placa, las plaquetas se adhieren al endotelio y liberan sustancias (p. ej., difosfato de adenosina [ADP], tromboxano A₂ y trombina) que favorecen la agregación de más plaquetas y la formación de un trombo. La membrana plaquetaria, que contiene receptores para glucoproteínas que se unen con el fibrinógeno y agregan a las plaquetas, contribuye a la formación del trombo. La adhesión y la agregación plaquetarias ocurren en varios pasos. Primero, la liberación de ADP,

tromboxano A y trombina inicia el proceso de agregación. Segundo, se activan los receptores para glucoproteína IIb/IIIa en la superficie plaquetaria. Tercero, el fibrinógeno se une con los receptores para glucoproteína activados, lo que forma puentes entre las plaquetas adyacentes.

Existen 2 tipos de trombos que se forman como resultado de la alteración de la placa: trombos blancos que contienen plaquetas y trombos rojos que contienen fibrina. Los trombos en la angina inestable se describen como grisáceos y se supone que son ricos en plaquetas¹⁹. Los trombos rojos, que se desarrollan con la oclusión vascular en el infarto de miocardio, son altos en fibrina y eritrocitos superpuestos al componente plaquetario y obstruyen por completo el flujo sanguíneo.

Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo incluye angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) e infarto de miocardio con elevación del segmento ST (con onda Q). Las personas sin elevación del segmento ST en la ECG son aquellas en las que la oclusión coronaria trombótica es subtotal o intermitente, mientras que los pacientes con elevación del segmento ST casi siempre tienen oclusión coronaria completa en la angiografía, al final, muchos tienen infarto de miocardio con onda Q.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

- El término *enfermedad arterial coronaria* se refiere a los trastornos del flujo sanguíneo miocárdico causados por placas ateroscleróticas coronarias estables o inestables.
- Las placas ateroscleróticas inestables tiende a agrietarse o romperse, lo que induce la agregación plaquetaria y la posible formación de un trombo, lo que causa un espectro de síndromes coronarios agudos de gravedad ascendente, desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y al infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
- Las placas ateroscleróticas estables causan obstrucción constante del flujo coronario con isquemia de miocardio durante períodos con

aumento en las necesidades metabólicas, como en la angina estable.

Cambios electrocardiográficos

Los cambios ECG típicos que ocurren en el SCA incluyen inversión de la onda T, elevación del segmento ST y desarrollo de una onda Q anómala²⁰. Es posible que los cambios no aparezcan de inmediato con los síntomas y varían mucho según la duración del accidente isquémico (agudo o en evolución), su extensión (subendocárdico o transmural) y su localización (anterior frente a posteroinferior). Como estos cambios casi siempre requieren tiempo para desarrollarse y se observan en las derivaciones ECG que captan el área afectada del miocardio, está indicada la vigilancia en serie con ECG de 12 derivaciones. La fase de repolarización del potencial de acción (onda T y segmento ST en la ECG) casi siempre es la primera en alterarse durante la isquemia y lesión miocárdicas. Conforme se produce la isquemia en el área afectada, se altera la repolarización miocárdica, lo que produce cambios en la onda T. Por lo general, esto se demuestra en la inversión de la onda T, aunque puede haber una elevación hiperaguda de la onda T como primer signo del infarto. Los cambios en el segmento ST aparecen con la lesión isquémica del miocardio y según las derivaciones alteradas, puede indicar la lesión de interés. En condiciones normales, el segmento ST de la ECG es casi isoeléctrico (plano sobre la línea basal) porque todas las células miocárdicas sanas alcanzan el mismo potencial durante la repolarización temprana. La isquemia grave aguda reduce el potencial de membrana en reposo y acorta el potencial de acción en la región isquémica. Estos cambios crean una diferencia de voltaje entre las áreas normales e isquémicas del miocardio que producen la llamada corriente de lesión entre estas regiones. Estas corrientes de lesión son las representadas en la ECG superficial como desviación del segmento ST. Cuando la lesión aguda es transmural, el vector total ST se desvía en dirección del epicardio, lo que produce la elevación del segmento ST²⁰. En el infarto con onda Q se desarrollan ondas Q anómalas y se pierde la onda R porque no se conduce una corriente de despolarización desde el tejido necrótico. Cuando la lesión se limita sobre todo al subendocardio, el segmento ST total se desvía hacia la capa interna del ventrículo, lo que genera una depresión y no elevación del segmento ST.

Biomarcadores séricos

Aunque los biomarcadores cardíacos ayudan a los médicos a diagnosticar la angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMNEST) en casi un tercio de los pacientes la espera por los resultados

retrasaría el tratamiento para reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). La ECG de 12 derivaciones debe indicar el inicio del tratamiento para reperfusión, ya que esta terapéutica es sensible al tiempo. Los biomarcadores séricos del SCA incluyen la troponina I (TnI) y la troponina T (TnT) cardíacas específicas, y la cinasa de creatina MB (CK-MB). Conforme las células miocárdicas mueren, su contenido intracelular difunde al intersticio circundante y después a la sangre. La velocidad con la que las enzimas aparecen en la sangre depende de su localización intracelular, su peso molecular y el flujo sanguíneo local. Por ejemplo, pueden aparecer antes de lo anticipado en pacientes que se sometieron a tratamiento de reperfusión exitoso.

Las *pruebas de troponina* son muy específicas para el tejido miocárdico y se han convertido en las principales pruebas de biomarcadores para el diagnóstico del infarto de miocardio. El complejo troponina, que forma parte del filamento de actina, consiste en 3 subunidades (troponina C [TnC], TnT y TnI) que regulan el proceso contráctil de actina y miosina mediado por el calcio en el músculo estriado. La TnI y TnT, presentes en el músculo cardíaco, empiezan a elevarse 3 h después del inicio del infarto de miocardio y pueden mantenerse elevados durante 7 a 10 días después del accidente. Esto resulta muy ventajoso para el diagnóstico tardío del infarto de miocardio²¹.

La *creatina cinasa* es una enzima intracelular de las células musculares. Existen 3 isoenzimas de la CK, la isoenzima MB es muy específica de la lesión al tejido miocárdico. Las concentraciones séricas de CK-MB rebasan los intervalos normales 4 h a 8 h después de la lesión miocárdica y disminuyen hacia la normalidad en 2 o 3 días²¹.

Cuando se comparan la troponina y CK-MB, la concentración de troponina identifica la necrosis del miocardio más temprano que la CK-MB. Los médicos que examinan los biomarcadores cardíacos deben enfocarse en la concentración de troponina, no en la de CK-MB, para hacer el diagnóstico y para determinar el éxito de la reperfusión²¹.

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

La AI/IMNEST se considera un síndrome clínico de isquemia de miocardio que varía desde la angina estable hasta el infarto de miocardio¹⁹. Por lo general, la AI y el IMNEST difieren en que la isquemia sea lo bastante grave para causar daño miocárdico suficiente para liberar cantidades detectables de marcadores cardíacos en el suero. Se considera que las personas sin evidencia de marcadores séricos de daño miocárdico tienen AI, mientras que el diagnóstico de IMNEST se establece si hay marcadores séricos de lesión miocárdica.

La fisiopatología de AI/IMNEST puede dividirse en 5 fases:

1. Desarrollo de la placa inestable que se rompe o erosión de una placa con trombosis superpuesta no oclusiva.
2. Obstrucción causada por espasmo, constricción, disfunción o estímulo adrenérgico.
3. Estrechamiento grave del lumen coronario.
4. Inflamación
5. Cualquier estado fisiológico que cause isquemia derivada de la disminución del suministro de oxígeno, como fiebre o hipotensión²².

La inflamación puede tener un papel prominente en la inestabilidad de la placa, las células inflamatorias liberan citocinas que adelgazan la capa fibrosa y la vuelven más susceptible a la ruptura o erosión. El dolor relacionado con la AI/IMNEST es persistente e intenso, se caracteriza por al menos uno de los siguientes 3 elementos:

1. Ocurre en reposo (o con esfuerzo mínimo), casi siempre dura más de 20 min (si no se alivia con nitroglicerina).
2. Es intenso y se describe como dolor franco y nuevo (o sea, menos de un mes de antigüedad).
3. Es más intenso, prolongado o frecuente de lo que se había experimentado antes²².

La estratificación de riesgo de las personas que se presenten con AI/IMNEST es importante porque el resultado varía desde excelente, con poco cambio en el tratamiento, hasta IMNEST o muerte, lo que amerita tratamiento intensivo. La AI/IMNEST se clasifica por gravedad con base en la historia clínica, patrón ECG y biomarcadores séricos en:

- Clase I (angina intensa de nuevo inicio).
- Clase II (angina en reposo en el mes previo, pero no en las últimas 48 h).
- Clase III (angina en reposo en las últimas 48 h).

El patrón ECG de la AI/IMNEST tiene depresión del segmento ST (o elevación transitoria del segmento ST) y cambios en la onda T. El grado de desviación del segmento ST es una medida importante de la isquemia y el pronóstico.

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

El IMEST, también conocido como *ataque cardíaco*, se caracteriza por la muerte

isquémica del tejido miocárdico debido a la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias. El área de infarto depende de la arteria coronaria afectada y la distribución del flujo sanguíneo (figura 32-6). Cerca del 30% al 40% de los infartos afecta la arteria coronaria derecha, del 40% al 50% afecta la arteria descendente izquierda anterior y del 15% al 20% restante afecta la arteria circunfleja izquierda²¹.

Fisiopatología. La extensión del infarto depende de la localización y la extensión de la oclusión, la cantidad de tejido miocárdico irrigado por el vaso, la duración de la oclusión, las necesidades metabólicas del tejido afectado, la extensión de la circulación colateral y otros factores, como la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia cardíaca. Un infarto puede afectar al endocardio, miocardio, epicardio o una combinación de ellos. Los infartos transmurales afectan todo el grosor de la pared ventricular y casi siempre ocurren cuando se obstruye una sola arteria (figura 32-7). Los infartos subendocárdicos afectan un tercio a la mitad de la pared ventricular y son más frecuentes en presencia de arterias con estrechamientos graves, pero aún permeables. La mayoría de los infartos es transmural, afecta la pared libre del VI y el tabique interventricular.

La principal consecuencia bioquímica del infarto de miocardio es la conversión del metabolismo aeróbico al anaeróbico con producción insuficiente de energía para mantener la función miocárdica normal. Como resultado, hay una pérdida muy intensa de la función contráctil en los 60 s siguientes al inicio²¹. Los cambios en la estructura celular (o sea, agotamiento de glucógeno y edema mitocondrial) se desarrollan en varios minutos. Estos cambios tempranos son reversibles si se restaura el flujo sanguíneo. Aunque los cambios tisulares macroscópicos no son aparentes horas después del inicio del infarto de miocardio, la zona isquémica cesa su función en cuestión de minutos; el daño celular irreversible se produce en cerca de 40 min. La muerte celular miocárdica irreversible (necrosis) ocurre después de 20 min a 40 min de isquemia grave²¹. La lesión microvascular ocurre en cerca de 1 h y sigue a la lesión celular irreversible. Si el infarto es lo bastante grande, deprime la función ventricular izquierda global y sobreviene el fallo de la bomba.

Múltiples cambios estructurales dinámicos mantienen la función cardíaca en personas con IMEST. Las áreas infartadas y no infartadas del ventrículo experimentan cambios progresivos en el tamaño, forma y grosor que comprenden adelgazamiento temprano de la pared, cicatrización, hipertrofia y dilatación, lo que en conjunto se denomina *remodelación ventricular*. Conforme el músculo no funcional de la zona infartada se vuelve delgado y se dilata, el

músculo de la región circundante no infartada se engruesa conforme experimenta hipertrofia de adaptación para que pueda realizar el trabajo del músculo infartado. Sin embargo, el efecto adaptador de la remodelación puede ser rebasada por la formación de un aneurisma o el decremento de la función miocárdica, lo que causa daño adicional de la función ventricular²¹.

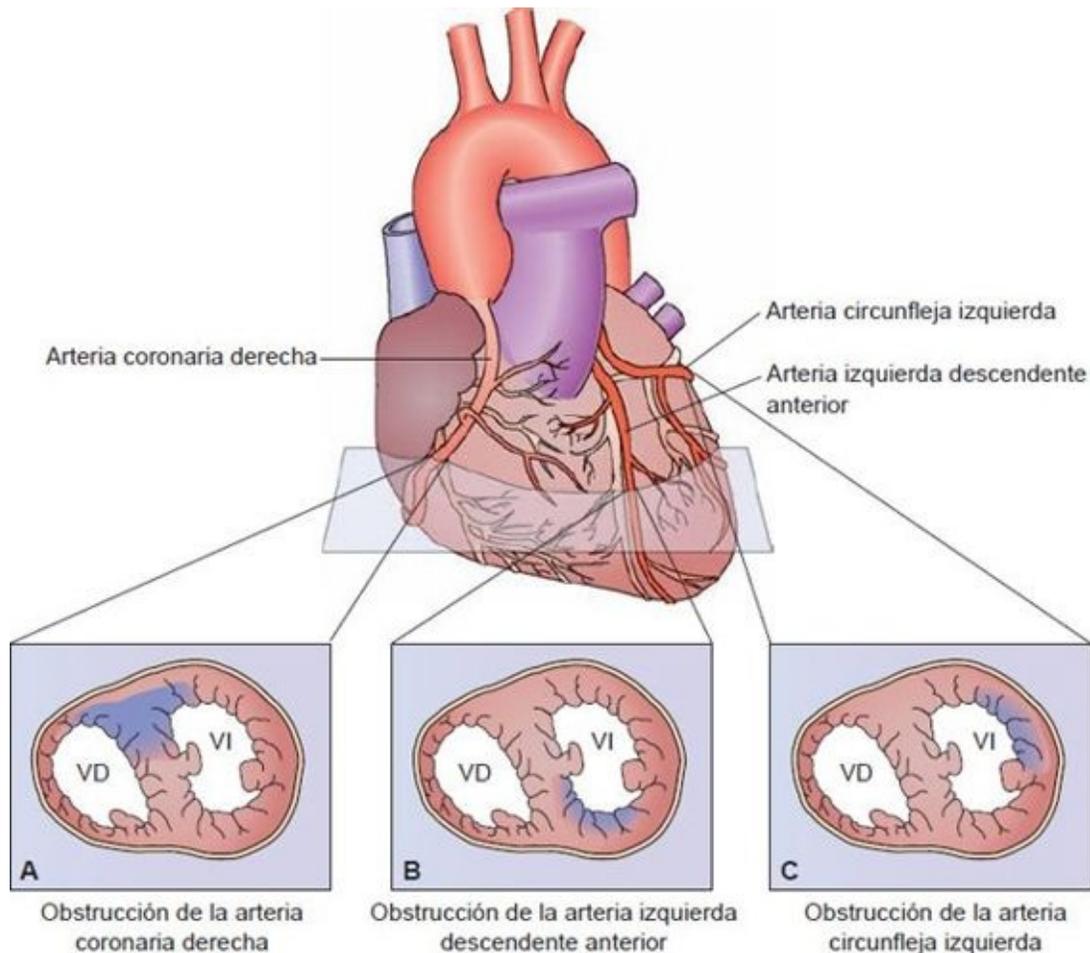


FIGURA 32-6 • Áreas del corazón afectadas por la oclusión de la (A) arteria coronaria derecha, (B) arteria coronaria izquierda descendente anterior y (C) arteria coronaria circunfleja izquierda (VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).

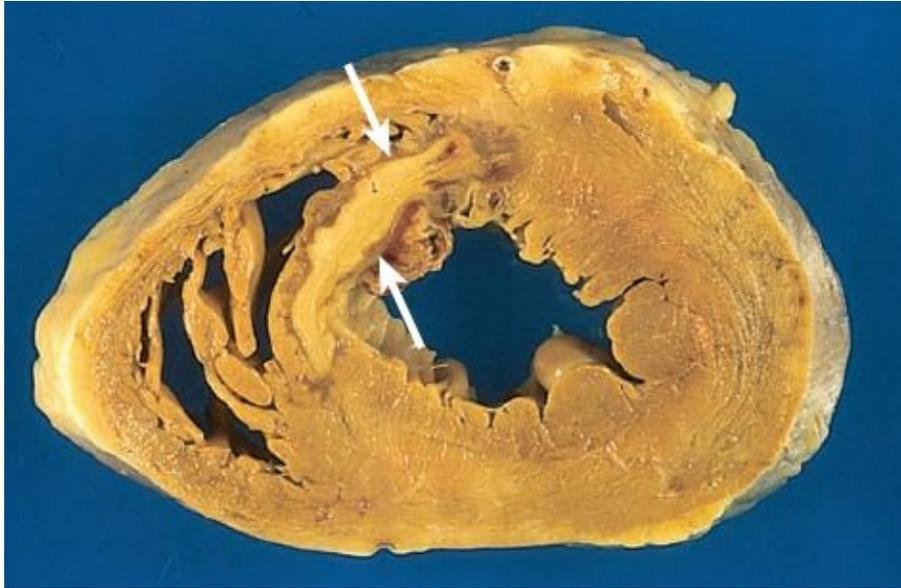


FIGURA 32-7 • Infarto de miocardio agudo. El corte transversal de los ventrículos de un hombre que murió unos cuantos días después del inicio de dolor torácico intenso muestra un infarto transmural en las regiones posterior y septal del VI. El miocardio necrótico es blando, amarillento y está bien delimitado (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 502). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. EL IMEST puede ocurrir de manera súbita o como progresión de AI/IMNEST. El inicio del IMEST casi siempre es abrupto, con dolor como el síntoma principal. Por lo general, el dolor es intenso y constrictivo, a menudo se describe como aplastante, sofocante o «como algo sentado sobre mi pecho». Muchas veces es retroesternal, se irradia al brazo izquierdo, cuello o mandíbula, aunque puede experimentarse en otras partes del pecho. A diferencia de la angina, el dolor del IMEST es más prolongado y no se alivia con reposo o nitroglicerina; a menudo requiere narcóticos. Algunas personas no lo describen como dolor, sino como «molestia». Con frecuencia las mujeres experimentan molestia torácica isquémica atípica, mientras que los adultos mayores se quejan de disnea más a menudo que de dolor precordial⁶.

Son frecuentes las molestias gastrointestinales. Es posible que haya una sensación de dolor epigástrico; puede haber náuseas y vómito. Se cree que estos síntomas se relacionan con la intensidad del dolor y la estimulación vagal. La molestia epigástrica puede confundirse con indigestión y es factible que la persona busque alivio con antiácidos u otros remedios caseros, que sólo retrasan la búsqueda de atención médica. Son frecuentes las quejas de fatiga y debilidad, sobre todo de brazos y piernas. El dolor y el estímulo simpático se combinan para causar taquicardia, ansiedad, inquietud y sentimientos de desgracia inminente. En ocasiones hay tos productiva con esputo rosado y espumoso. La

piel suele encontrarse pálida, fría y húmeda. La disfunción miocárdica puede causar hipotensión y *shock*.

La muerte súbita por IMEST es la que ocurre en la hora siguiente al inicio de los síntomas²¹. Casi siempre se atribuye a arritmias mortales, que pueden ocurrir sin evidencia de infarto. La hospitalización temprana después del inicio de los síntomas mejora mucho la probabilidad de evitar la muerte súbita porque se cuenta con instalaciones para la reanimación apropiada en caso de arritmia ventricular.

Tratamiento del síndrome coronario agudo

Como el diagnóstico específico de IMEST a menudo es difícil de establecer al momento de ingresar a una institución de salud, el tratamiento inmediato de AI/IMNEST y el IMEST casi siempre es el mismo. El pronóstico del IMEST depende mucho del desarrollo de 2 tipos de complicaciones: arritmias y complicaciones mecánicas (fallo de la bomba). La mayoría de las muertes por IMEST se debe al desarrollo súbito de arritmias ventriculares. Por lo tanto, los elementos principales del tratamiento para el IMEST incluyen:

- Identificación de los síntomas y búsqueda temprana de atención médica.
- Despliegue rápido de un equipo médico de urgencias capaz de realizar procedimientos de reanimación, incluida la desfibrilación.
- Transporte expedito a un hospital preparado para el tratamiento de arritmias y apoyo cardíaco vital avanzado.
- Implementación expedita del tratamiento de reperfusión en 60 min a 90 min²¹.

Las personas con manifestaciones de IMEST a menudo retrasan la solicitud de atención, a pesar de la información pública sobre los beneficios del tratamiento temprano. Los individuos que retrasan la búsqueda de tratamiento hospitalario incluyen adultos mayores, mujeres, personas de etnia negra, las de estado socioeconómico bajo, sujetos con antecedente de angina o diabetes y los que consultan a un familiar o a un médico.

Los objetivos de la sala de urgencias para el tratamiento del SCA incluyen identificación de personas que son prospectos para el tratamiento de reperfusión. El interrogatorio y la exploración física deben ser minuciosos, pero eficientes para no retrasar la reperfusión. Deben confirmarse los episodios previos de ECV, incluidos SCA, cirugía para revascularización coronaria o ICP. Es esencial la valoración de la molestia principal del paciente, por lo general, el dolor precordial, junto con otros síntomas acompañantes para distinguir el SCA de

otros diagnósticos.

Siempre que alguna persona se presente a la sala de urgencias con síntomas de SCA, 10 min antes del arribo a la sala de urgencias debe contarse con una ECG de 12 derivaciones interpretado por el médico. Es posible que los cambios ECG típicos no aparezcan de inmediato con los síntomas, salvo por arritmias. Los trazos ECG diagnósticos (o sea, elevación del segmento ST, prolongación de la onda Q e inversión de la onda T) pueden ser difíciles de identificar en personas con IMEST que acuden por dolor precordial. Por lo tanto, deben obtenerse trazos ECG en serie. Algunas dificultades adicionales incluyen las contracciones ventriculares prematuras, que son arritmias frecuentes después de un infarto de miocardio. La presencia de otras arritmias y defectos de la conducción depende de las zonas del corazón y las vías de conducción afectadas por el infarto. Un bloqueo de rama nuevo, sobre todo el de la rama izquierda, también sirve como criterio para IMEST y es indicación para una reperfusión pronta.

Los regímenes terapéuticos indicados a menudo incluyen la administración de oxígeno, ácido acetilsalicílico, nitratos, analgésicos antiplaquetarios, anticoagulantes y bloqueadores β -adrenérgicos (β -bloqueadores)²¹. Las personas con evidencia ECG de infarto deben recibir tratamiento inmediato para la reperfusión con un trombolítico o ICP antes de 60 min a 90 min²¹. La importancia del control intensivo de la insulina para mantener la glucemia normal (80 mg/dl a 110 mg/dl) en pacientes graves se respalda con múltiples estudios. Las directrices actuales del ACC/AHA recomiendan mantener el control estricto de la glucemia durante el IMEST⁶.

El alivio del dolor es el principal objetivo terapéutico en el IMEST. Se logra con una combinación de oxígeno, nitratos, analgésicos (p. ej., morfina) y bloqueadores β -adrenérgicos. La administración de oxígeno eleva el contenido del oxígeno en el aire inspirado y la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Es posible que la concentración arterial de oxígeno caiga de manera precipitada después del IMEST y el suministro de oxígeno ayuda a mantener el contenido de este gas en la sangre de la circulación coronaria. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave por IMEST a veces son necesarias la ventilación con presión positiva continua o la intubación endotraqueal con apoyo mediante ventilación mecánica.

Se administra nitroglicerina por su efecto vasodilatador y su capacidad para aliviar el dolor de origen coronario. Los efectos vasodilatadores del fármaco disminuyen el retorno venoso (o sea, reduce la poscarga) y la presión arterial arterial (o sea, reduce la poscarga), lo que disminuye el consumo de oxígeno. La

nitroglicerina también limita el tamaño del infarto y es más efectivo si se administra en las 4 h siguientes al inicio de los síntomas. Por lo general, la nitroglicerina se administra por vía sublingual al principio, después de lo cual se valora la necesidad de infusión intravenosa. El empleo de nitroglicerina intravenosa está indicado para el tratamiento del dolor isquémico continuo, para controlar la hipertensión o para tratar la congestión pulmonar. La nitroglicerina no debe administrarse a pacientes con hipotensión grave o que hayan recibido un inhibidor de la fosfodiesterasa para disfunción eréctil en las 24 h previas.

Aunque se han empleado varios analgésicos para tratar el dolor del IMEST, por lo general, la morfina es el fármaco de elección²¹. Está indicada si el dolor torácico no se alivia con oxígeno y nitratos. El alivio de la ansiedad que produce la morfina contribuye a disminuir la inquietud y la actividad del sistema nervioso autónomo, con el descenso subsiguiente en las demandas metabólicas del corazón. A menudo se administra por vía intravenosa por su rápido inicio de acción y porque la vía intravenosa no eleva la concentración de las enzimas, además que evita la absorción variable de los sitios subcutáneos o intramusculares, que a menudo tienen hipoperfusión por el descenso del gasto cardíaco consecuencia del infarto.

Los bloqueadores β -adrenérgicos actúan como antagonistas que bloquean las funciones del sistema nervioso simpático mediadas por los β -receptores, con lo que reducen la demanda miocárdica de oxígeno al disminuir la frecuencia y la contractilidad cardíacas, y la presión arterial arterial. La prolongación de la diástole causada por la frecuencia cardíaca más baja puede mejorar la perfusión miocárdica, sobre todo del subendocardio. Los β -bloqueadores también alteran los potenciales de membrana miocárdica en reposo y pueden reducir las arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida. Como la actividad del sistema nervioso simpático aumenta las demandas metabólicas del miocardio, casi siempre se administran β -bloqueadores orales o intravenosos en las primeras horas después del inicio del IMEST. No deben administrarse en el IMEST causado por consumo de cocaína porque puede intensificar el espasmo coronario. Otras contraindicaciones relativas a los β -bloqueadores incluyen la bradicardia sintomática, hipotensión, insuficiencia ventricular izquierda moderada a grave, *shock* y bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado.

Las plaquetas tienen un papel central en la respuesta trombótica a la ruptura de la placa aterosclerótica; por lo tanto, la inhibición de la agregación plaquetaria es un aspecto importante del tratamiento temprano de AI/IMEST y el IMEST. El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario preferido para prevenir la agregación de los trombocitos en el SCA. Este fármaco inhibe la síntesis de la

prostaglandina tromboxano A₂, se cree que favorece la reperfusión y disminuye la probabilidad de trombosis recidivante. Los efectos del ácido acetilsalicílico se relacionan con la presencia del grupo acetilo, que se une de manera irreversible con la enzima plaquetaria crucial, la ciclo-oxigenasa, necesaria para la síntesis del tromboxano A₂. Como su efecto es irreversible, el efecto del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria dura toda la vida de las plaquetas, cerca de 8 a 10 días. En pacientes que no pueden tomar este fármaco por hipersensibilidad o intolerancia gastrointestinal puede consumirse clopidogrel. El clopidogrel es un derivado de la tienopiridina que reduce la agregación plaquetaria porque inhibe la vía plaquetaria de ADP. A diferencia del ácido acetilsalicílico, no tiene efecto en la síntesis de prostaglandinas. Los resultados de varios estudios dieron lugar a recomendaciones de la AHA para consumir clopidogrel junto con el ácido acetilsalicílico en pacientes con AI/IMEST, y como impregnación previa a procedimientos y tratamiento prolongado en personas que se someten a ICP. Los fármacos antitrombina también se emplean en el tratamiento del SCA. La anticoagulación, con efecto en la vía de coagulación y el desarrollo del coágulo de fibrina, se hace con heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular. La justificación para emplear un régimen antitrombótico en el IMEST es la profilaxis de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y embolia cerebral.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se emplea a menudo durante la etapa temprana y la convalecencia del IMEST; como efecto beneficioso, reduce la tasa de mortalidad. Los inhibidores de la ECA aumentan el gasto cardíaco y el volumen por latido; reducen la resistencia vascular sistémica y la presión capilar pulmonar por oclusión. A su vez, esto reduce la disfunción VI y la MSC. El mayor beneficio lo obtienen los pacientes con infartos previos, insuficiencia cardíaca y taquicardia. Por lo general, los inhibidores de la ECA se inician en las primeras 24 h, después de completar el tratamiento fibrinolítico. El empleo de los inhibidores de la ECA suele iniciarse con dosis orales bajas que se aumentan de manera constante hasta la dosis completa⁶. Aunque el consumo de estos fármacos en el tratamiento de corto plazo en pacientes con AI/IMEST no parece aportar beneficios, el consumo prolongado ayuda a prevenir los episodios isquémicos recurrentes¹⁹.

Estrategias para reperfusión. El término *reperfusión* se refiere al restablecimiento del flujo sanguíneo mediante el consumo de fármacos (fibrinolíticos), ICP o colocación de injerto para revascularización arterial coronaria (IRAC). Todas las personas con IMEST deben valorarse lo más pronto

posible para determinar la pertinencia del tratamiento para reperfusión al ingresar a la institución médica. Deben considerarse el tiempo desde el inicio de los síntomas, el riesgo de IMEST, los posibles riesgos relacionados con el tratamiento fibrinolítico y el tiempo necesario para el traslado a un laboratorio con capacidad de ICP.

La reperfusión temprana (en 15 min a 20 min) después del inicio de la oclusión puede prevenir la necrosis y mejorar la perfusión en la zona de infarto. La reperfusión después de un intervalo prolongado puede salvar algunas de las células miocárdicas que habrían muerto con un período más largo de isquemia. También previene la lesión microvascular que se produce en el largo plazo. Aunque gran parte del miocardio viable que existe al momento de la reperfusión al final se recupera, es probable que persistan alteraciones en la función bioquímica que causan disfunción ventricular. La zona del corazón que se recupera a menudo se llama miocardio en hibernación. Como la función miocárdica se pierde antes de que haya muerte celular, es posible que el miocardio en hibernación no pueda sostener la vida y los pacientes con grandes áreas de miocardio disfuncional requieren apoyo vital hasta que las regiones aturdidas recuperan su función²¹.

Tratamiento fibrinolítico. Los fármacos fibrinolíticos disuelven los coágulos sanguíneos y plaquetarios, y se utilizan para disminuir la mortalidad, limitar el tamaño del infarto, alentar la cicatrización del infarto y la remodelación miocárdica, además de disminuir las arritmias que ponen en peligro la vida. Estos fármacos interactúan con el plasminógeno para generar plasmina, que disuelve los coágulos de fibrina, digiere los factores de coagulación V y VIII, la protrombina y el fibrinógeno. Los fibrinolíticos incluyen la estreptocinasa, alteplasa, reteplasa y tenecteplasa-tPA. Los mejores resultados se obtienen si el tratamiento se inicia en los 30 min siguientes al inicio de los síntomas. La magnitud del beneficio disminuye después de este período, pero es posible obtener cierto provecho hasta 12 h después del inicio del dolor. El paciente debe ser un prospecto de bajo riesgo para las complicaciones hemorrágicas, sin hemorragia intracraneal ni traumatismos significativos en los 3 meses previos. La principal complicación del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia intracraneal, que casi siempre ocurre en las primeras 24 h del tratamiento²².

Intervención coronaria percutánea. La ICP está indicada como procedimiento invasivo temprano para pacientes con AI/IMEST sin morbilidad concurrente grave y que tienen lesiones susceptibles de corrección con este procedimiento²³. La ICP incluye la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP),

colocación de endoprótesis vascular, aterectomía y trombectomía. El objetivo de la ICP es realizar el procedimiento en los 90 min siguientes al primer contacto médico del paciente («el intervalo de la puerta al globo»)²³.

La *ACTP con globo* es la dilatación de una placa aterosclerótica causante de estenosis mediante un globo inflable (figura 32-8). El procedimiento es similar al cateterismo cardíaco para angiografía coronaria, ya que se introduce un catéter de doble lumen para dilatación con globo por vía percutánea en la arteria femoral o la braquial y se avanza bajo guía fluoroscópica hasta la zona de estenosis del vaso coronario afectado. Una vez ahí, se emplea para ampliar el lumen arterial coronario mediante estiramiento y desgarro de la placa aterosclerótica y, en menor medida, mediante la distribución de la placa en su eje longitudinal. Este procedimiento a menudo se emplea junto con la colocación de endoprótesis, pero ahora rara vez se emplea solo. Las complicaciones agudas de la ACTP incluyen trombosis y disección del vaso; las complicaciones de largo plazo incluyen estenosis recidivante del vaso dilatado.

El empleo de *endoprótesis vasculares coronarias* mejora los resultados de corto y largo plazo en comparación con la ACTP sola. Los pacientes a los que se colocan endoprótesis reciben antiplaquetarios y anticoagulantes para prevenir la trombosis, que es un riesgo mayor del procedimiento²⁴. Las endoprótesis metálicas desnudas de malla de alambre que se expanden por sí solas que se utilizaban en un principio conllevaban una tasa elevada de trombosis y se han sustituido por endoprótesis expandibles con el globo. La braquiterapia (radiación) se empleaba para mejorar las tasas de estenosis recidivante; implica la aplicación localizada de radiación intracoronaria para reducir la estenosis recidivante en la endoprótesis. Está registrado que el procedimiento inhibe la proliferación celular y la formación de lesiones vasculares, y previene la remodelación arterial constrictiva. Este procedimiento tiene limitaciones, incluida la necesidad de radioterapia y está demostrado que es inferior a las endoprótesis liberadoras de fármaco²⁴. Las endoprótesis metálicas desnudas se utilizan en el 20% al 30% de los pacientes que requieren ICP.

Las endoprótesis liberadoras de fármaco (con sirolimus, paclitaxel, zotarolimus y everolimus) también se emplean para suprimir la proliferación local de la neointima que causa estenosis recidivante de la arteria coronaria²⁴. Estudios clínicos recientes concluyeron que se recomienda el consumo prolongado hasta por un año de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para prevenir la estenosis recidivante. La *aterectomía* (corte de la placa aterosclerótica con una hoja circular de alta velocidad desde dentro del vaso) es una técnica mecánica para eliminar el tejido aterosclerótico durante la angioplastia.

También se utilizan dispositivos para angioplastia por láser. Sin embargo, con la disponibilidad de las endoprótesis, estos procedimientos se utilizan con menor frecuencia que antes. La trombectomía (extracción del trombo) implica el empleo de un catéter especial para fracturar el trombo en pequeñas piezas y luego extraer los fragmentos fracturados por la punta del catéter para desplazarlos en sentido proximal y retirarlos.

Injerto para revascularización arterial coronaria. El IRAC es una de las operaciones practicadas con mayor frecuencia en el mundo, alivia la angina, mejora la tolerancia al ejercicio y prolonga la vida. El procedimiento implica la revascularización del miocardio afectado mediante la colocación de un injerto de vena safena entre la aorta y la arteria coronaria afectada, en un punto distal a la oclusión o mediante la utilización de la arteria mamaria interna para revascularizar la arteria coronaria descendente anterior o sus ramas (figura 32-9). A menudo se realizan de una a 5 anastomosis distales.

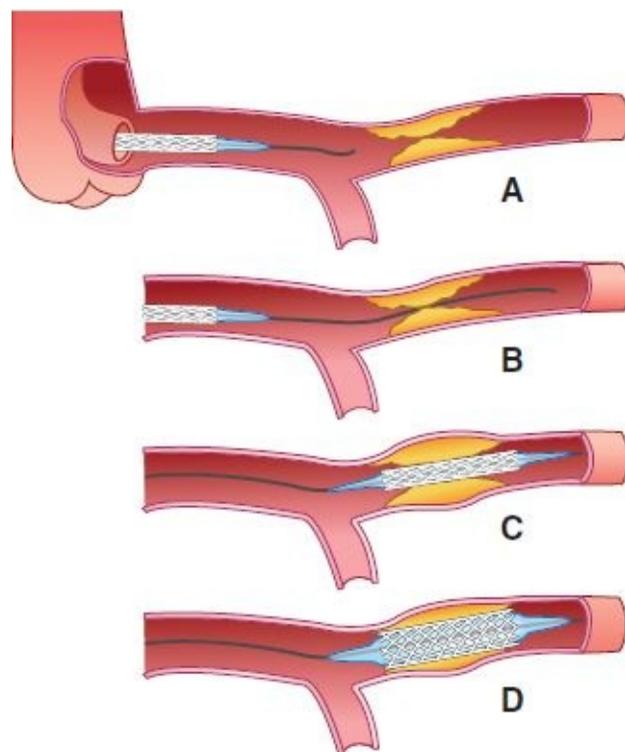


FIGURA 32-8 • Inserción de endoprótesis expandible con globo. (A) Inserción de un catéter guía con una endoprótesis expandible con globo colapsada montada sobre un alambre guía en la arteria coronaria. (B) Avance del alambre guía por la lesión coronaria. (C) Posición Colocación de la endoprótesis expandible con globo sobre la lesión. (D) Inflación del globo y expansión de la endoprótesis. Una vez que la endoprótesis está expandida, el sistema con el globo se retira.

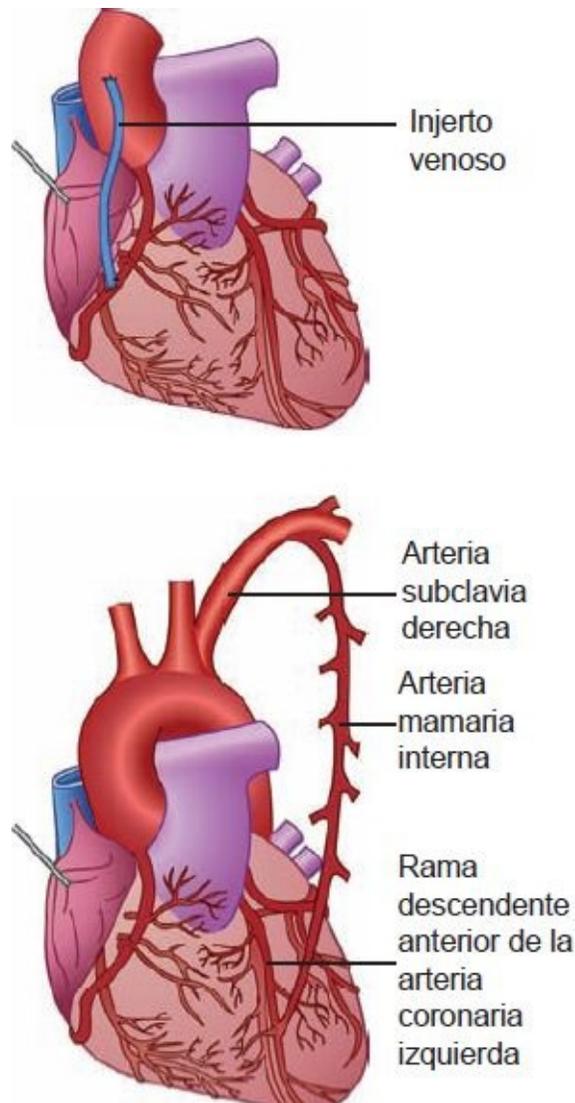


FIGURA 32-9 • Revascularización arterial coronaria. (Arriba) Injerto de vena safena para revascularización. El segmento de vena se sutura a la aorta ascendente y a la arteria coronaria derecha en un punto distal a la lesión oclusiva. (Abajo) Injerto de arteria mamaria para revascularización. Se forma una anastomosis de la arteria mamaria con la arteria coronaria izquierda descendente anterior para evitar el paso por la lesión obstructiva.

El IRAC urgente como estrategia para la reperfusión está indicado en situaciones como la ICP fallida con dolor persistente o inestabilidad hemodinámica, y en pacientes que no son prospectos para el ICP o el tratamiento fibrinolítico^{6, 25}. Cuando se considera el IRAC como opción terapéutica, deben considerarse el riesgo de mortalidad intrahospitalaria y otras complicaciones. La edad avanzada, la función ventricular izquierda deficiente y la urgencia con la que se realice la operación aumentan el riesgo de mortalidad temprana. Las complicaciones graves, como el accidente cerebrovascular, mediastinitis y

disfunción renal, también elevan la mortalidad y morbilidad relacionadas con el IRAC. El consumo de antibióticos preoperatorios y la administración preoperatoria y postoperatoria de β -bloqueadores ayudan a reducir la incidencia de infección y fibrilación auricular posoperatorias.

El IRAC no altera la evolución de la EAC y aunque la tasa de reincidencia de la angina es baja en los primeros 5 años, cerca del 50% de los injertos venosos están cerrados 10 años después de la operación. Sin embargo, la utilización de injertos de la arteria mamaria interna conlleva una tasa excelente de permeabilidad tardía. El ácido acetilsalicílico es el fármaco de elección para prevenir el cierre temprano del injerto de vena safena y se continúa de manera indefinida^{2, 26}. Las nuevas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la EAC continúan en evolución en un esfuerzo por reducir los efectos adversos de la esternotomía medial, la circulación extracorpórea y el paro cardiopléjico. Algunas de estas opciones incluyen IRAC sin circulación extracorpórea, el desarrollo del injerto coronario robótico y la revascularización transmiodiárdica con láser².

Período de recuperación posterior al infarto

Después de un infarto miocárdico, casi siempre existen 3 zonas de daño tisular: una región de tejido miocárdico necrótico por la falta absoluta de flujo sanguíneo; una zona circundante de células lesionadas, algunas de las cuales se recuperan; y una zona externa de células isquémicas que pueden salvarse si se restablece el flujo sanguíneo (figura 32-10). Los límites de estas zonas pueden cambiar con el tiempo después del infarto y con el éxito de las medidas terapéuticas para restablecer el flujo sanguíneo. Si éste puede restablecerse en 20 min a 40 min, la pérdida de viabilidad celular es nula o mínima. La progresión de la necrosis isquémica casi siempre comienza en la región subendocárdica y se extiende por el miocardio para afectar cada vez más el grosor transmural de la zona isquémica.

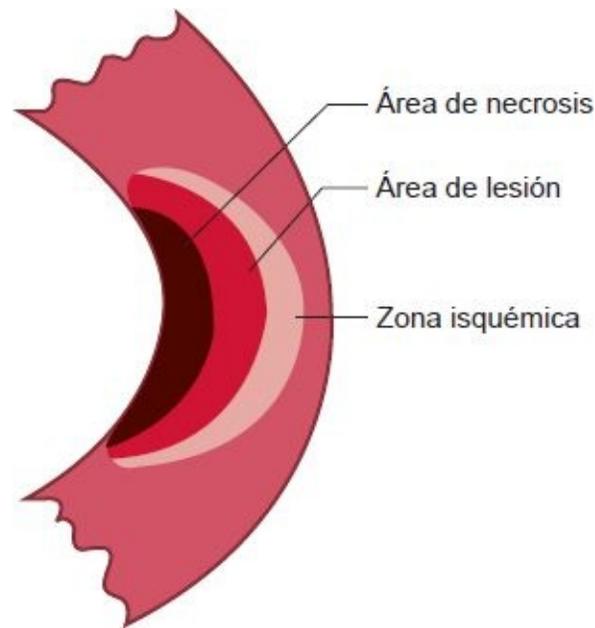


FIGURA 32-10 • Áreas de daño tisular después de un infarto de miocardio.

Las células miocárdicas que experimentan necrosis son sustituidas poco a poco por tejido cicatricial. Se desarrolla una respuesta inflamatoria aguda en el área de necrosis unos 2 a 3 días después del infarto. A partir de entonces, los macrófagos empiezan a eliminar el tejido necrótico; la región dañada se sustituye poco a poco por tejido de granulación muy vascularizado, que con el tiempo se vuelve menos vascular y más fibroso. En cerca de 4 a 7 días, el centro del área infartada está blando y amarillo; si ocurre la ruptura del ventrículo, del tabique interventricular o de estructuras valvulares, casi siempre ocurre en este período. El reemplazo del tejido miocárdico necrótico casi siempre se completa para la séptima semana. Las zonas de miocardio que se sustituyeron por tejido cicatricial no tienen capacidad de contraerse e iniciar o conducir potenciales de acción.

Complicaciones. Las etapas de la recuperación del IMEST dependen mucho del tamaño del infarto y los cambios que ocurran en el área infartada. El tejido cicatricial fibroso carece de las propiedades contráctiles, elásticas y de conducción del miocardio normal; los efectos residuales y las complicaciones dependen sobre todo de la extensión y localización de la lesión. Entre las complicaciones del IMEST están la muerte súbita, pericarditis, accidente cerebrovascular, tromboembolia y defectos mecánicos (p. ej., insuficiencia mitral, ruptura del tabique interventricular, ruptura de la pared ventricular izquierda y aneurisma ventricular izquierdo). Según la gravedad, el infarto de miocardio puede afectar la acción de bombeo del corazón. La insuficiencia

cardíaca y el *shock* cardiógeno son complicaciones temidas del IMEST.

Las arritmias que ponen en peligro la vida pueden ser el primer síntoma del SCA, su mecanismo difiere del de la angina estable. En el SCA, los mecanismos se relacionan con la reentrada, automatismo anómalo y desequilibrios electrolíticos, sobre todo del potasio y el magnesio. La bradicardia sintomática y el bloqueo cardíaco también son complicaciones del SCA y se tratan según las directrices para la implantación de marcapasos cardíacos y dispositivos antiarrítmicos^{2, 27}.

La pericarditis tiende a ocurrir en pacientes con grandes infartos, fracción de eyección más baja y mayor incidencia de insuficiencia cardíaca. Puede aparecer desde el segundo o tercer día después del infarto o hasta varias semanas más tarde. Esta complicación tardía, llamada *síndrome de Dressler*, ocurre semanas a meses después del IMEST y se cree que es una respuesta autoinmunitaria. En contraste con el dolor causado por el IMEST, el de la pericarditis es agudo y penetrante, se agrava con la inspiración profunda y los cambios de posición. Esta complicación se ha reducido mucho con el tratamiento de reperfusión.

El accidente cerebrovascular agudo es otra complicación del IMEST. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, edad avanzada, antecedente de un accidente cerebrovascular previo, fracción de eyección disminuida y fibrilación auricular. La tromboembolia, que se presenta como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, no es tan frecuente como antes gracias al tratamiento anticoagulante.

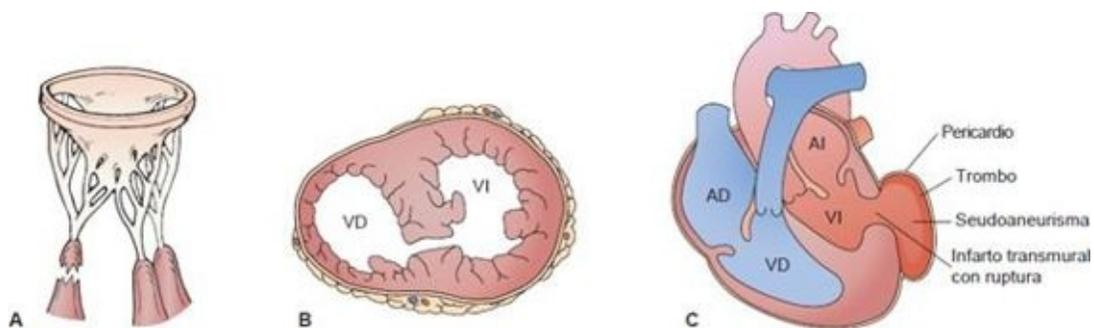


FIGURA 32-11 • Complicaciones mecánicas agudas del infarto de miocardio. (A) Ruptura del músculo papilar. (B) Ruptura del tabique interventricular. (C) Ruptura de la pared libre del VI con formación de pseudoaneurisma (AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo).

Los defectos mecánicos se deben a los cambios que ocurren en el miocardio necrótico y luego inflamado, e incluyen ruptura del tabique interventricular, del músculo papilar o de la pared ventricular libre²¹ (figura 32-11). La ruptura

parcial o completa de un músculo papilar es una complicación rara, pero a menudo mortal del infarto de miocardio transmural²¹. Se detecta por la presencia de un nuevo soplo sistólico y deterioro clínico, a menudo con edema pulmonar. Lo más frecuente es que la insuficiencia mitral posterior a infarto se deba a la disfunción isquémica temprana del músculo papilar y el miocardio subyacente. La ruptura del tabique interventricular es menos frecuente que antes por la utilización del tratamiento de reperfusión. Aunque antes se pensaba que sólo ameritaba intervención quirúrgica en pacientes sintomáticos, ahora se recomienda la reparación quirúrgica para todas las personas con ruptura septal ventricular. La ruptura completa de la pared libre del ventrículo infartado se produce en el 1% al 6% de los casos y casi siempre causa la muerte inmediata²¹. Por lo general, ocurre 3 a 7 días después del infarto, casi siempre afecta la pared anterior y es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Es posible que el pericardio selle una ruptura parcial o incompleta, lo que crea un pseudoaneurisma. Requiere intervención quirúrgica temprana porque es frecuente la ruptura completa tardía.

El aneurisma ventricular izquierdo es un área bien delimitada de tejido cicatricial que sobresale de manera paradójica durante la sístole (figura 32-12) y se desarrolla en el 10% de los pacientes con IMEST que mueren en el hospital.²⁴ Por lo general se forma en la parte anterior del VI después de la oclusión de la arteria coronaria descendente izquierda anterior y se vuelve evidente 4 a 8 semanas después del infarto. Rara vez se rompen, pero pueden relacionarse con embolia arterial, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca. Puede practicarse la resección quirúrgica para estas indicaciones cuando fallan otras medidas terapéuticas²⁴.

Rehabilitación cardíaca

Los programas de rehabilitación cardíaca se recomiendan después del SCA e incorporan estrategias para mejorar la observancia al tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida. Los componentes de la rehabilitación cardíaca incluyen ejercicio, nutrición, terminación del tabaquismo, medidas psicosociales y educación. La educación es un elemento esencial de los programas de rehabilitación cardíaca y a menudo se incorpora con otros aspectos del programa. Se incluye la educación relacionada con el ejercicio, nutrición, eliminación del tabaquismo y medicamentos. La observancia del programa de rehabilitación cardíaca o de cualquiera de sus componentes puede ser difícil en extremo. Entre los factores que influyen en la participación y cumplimiento están la referencia al médico, aspectos del reembolso, distancia y transporte, y

apoyo social²⁸.

Un programa de ejercicio es parte integral de la rehabilitación cardíaca. Incluye actividades como marcha, natación y ciclismo. Estos ejercicios implican cambios en la longitud muscular y contracciones rítmicas de los grupos musculares. La mayoría de los programas de ejercicio se diseñan de manera individualizada para cubrir las necesidades físicas y psicológicas de la persona. El objetivo del programa de ejercicio es incrementar el consumo máximo de oxígeno en los tejidos musculares para que estos sujetos puedan realizar un mayor trabajo con frecuencia cardíaca y presión arterial más bajas²⁸.

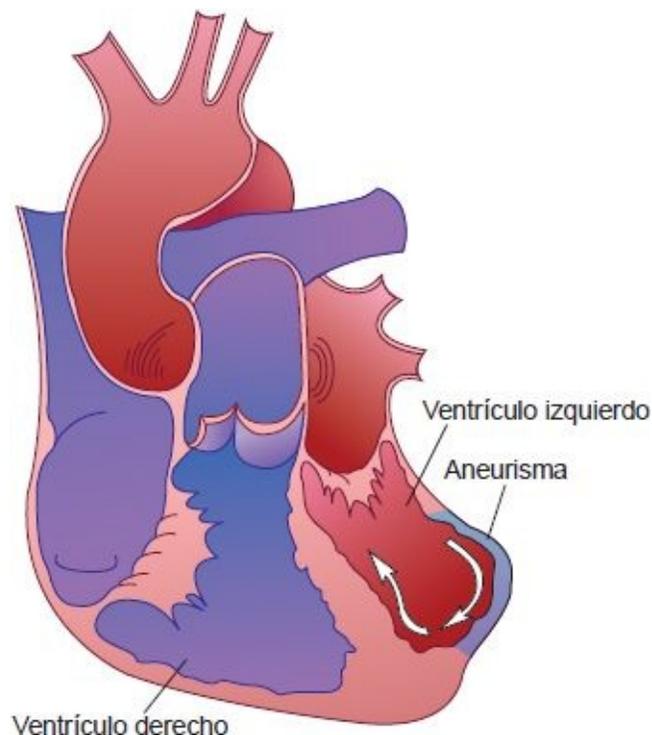


FIGURA 32-12 • Movimiento paradójico de un aneurisma ventricular izquierdo durante la sístole.

Además del ejercicio, la modificación de los factores de riesgo cardíacos incorpora estrategias para suspender el tabaquismo, perder peso, disminuir el estrés y controlar la hipertensión y diabetes, si existen. La asesoría nutricional tiene efectos directos en el peso, lípidos séricos, presión arterial, diabetes y otros factores. La elección de la dieta se basa en el efecto beneficioso, así como en las necesidades sociales y culturales del paciente. Se valoran los patrones dietéticos y se establecen objetivos específicos, que se comunican a la persona²⁸. Los programas de rehabilitación cardíaca deben incluir una valoración de los problemas psicosociales, como depresión, ansiedad y aislamiento social. Pueden suministrarse tratamiento conductual, como el desarrollo de habilidades para

manejo del estrés, y tratamiento individual o grupal; también pueden hacerse referencias a otros especialistas.

Cardiopatía isquémica crónica

La isquemia de miocardio se produce cuando la capacidad de las arterias coronarias para suministrar sangre es insuficiente para cubrir las demandas metabólicas del corazón. Las limitaciones en el flujo sanguíneo coronario casi siempre son consecuencia de aterosclerosis, aunque el vasoespasmo puede ser un factor desencadenante o contribuyente²⁹. Existen varios tipos principales de enfermedad coronaria isquémica crónica: angina estable crónica, isquemia de miocardio asintomática, angina variante o por vasoespasmo, dolor precordial con angiografía normal y miocardiopatía isquémica.

Angina estable

La angina estable crónica se produce por obstrucción coronaria fija que causa disparidad entre el flujo sanguíneo coronario y las demandas metabólicas del miocardio. La angina estable es la manifestación inicial de la cardiopatía isquémica en casi la mitad de las personas con EAC³⁰. Aunque la mayoría de los pacientes con angina estable tienen cardiopatía aterosclerótica, la angina no se desarrolla en un número considerable de personas con aterosclerosis coronaria avanzada. Es probable que esto se deba a su estilo de vida sedentario, al desarrollo de circulación colateral adecuada o a la incapacidad de estas personas para percibir el dolor. En muchos casos, el infarto de miocardio ocurre sin antecedente de angina.

Por lo general, la angina de pecho se desencadena por situaciones que aumentan la demanda de trabajo cardíaco, como el esfuerzo físico, exposición al frío y estrés emocional. El dolor casi siempre se describe como una sensación constrictiva, de compresión o sofocante. Por lo general, permanece estable, sólo aumenta de intensidad al principio y al final del ataque. El dolor de la angina a menudo se localiza en la región precordial o retroesternal; es similar al del infarto de miocardio en que puede irradiarse al hombro izquierdo, mandíbula, brazo y otras áreas del pecho (figura 32-13). En algunas personas, el dolor del brazo o del hombro se confunde con artritis; en otras, el dolor epigástrico se confunde con indigestión. La angina a menudo se clasifica con base en su aparición con el ejercicio, en reposo, si es de inicio reciente o si tiene intensidad creciente.

Por lo general, la angina estable crónica se desencadena con el esfuerzo o el

estrés emocional y se alivia en minutos con el reposo o el consumo de nitroglicerina. Un retraso mayor de 5 min al 10 min antes de obtener alivio sugiere que los síntomas no se deben a la isquemia o que se trata de isquemia grave. La angina que se manifiesta en reposo, que es de nuevo inicio o que se agrava en intensidad o duración indica un mayor riesgo de infarto de miocardio y debe valorarse de inmediato con los criterios para el SCA.

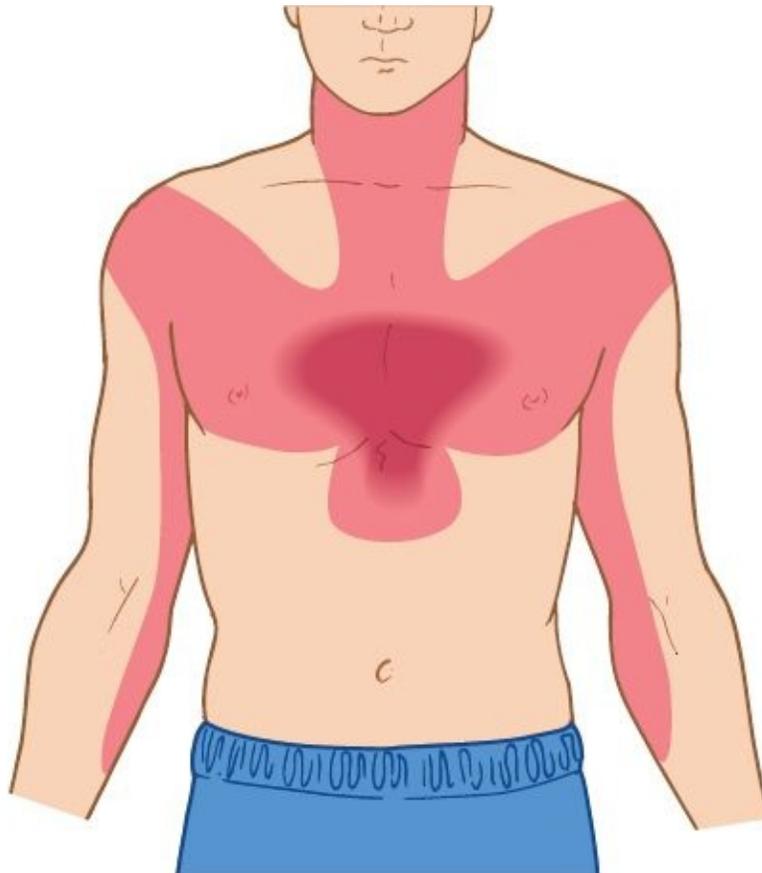


FIGURA 32-13 • Áreas de dolor por angina.

Isquemia de miocardio asintomática

La isquemia de miocardio asintomática ocurre en ausencia de dolor anginoso. Los factores que la causan parecen los mismos que los causantes de la angina: alteración del flujo sanguíneo por los efectos de la aterosclerosis o vasoespasmo coronarios. La isquemia de miocardio asintomática afecta a 3 poblaciones: personas asintomáticas sin evidencia de EAC, sujetos que tuvieron un infarto de miocardio y aún tienen episodios de isquemia asintomática, y personas con angina que también tienen episodios de isquemia asintomática²⁹. Se desconoce la razón de los episodios indoloros de isquemia. Los episodios

pueden ser más cortos y afectan a menos tejido miocárdico que los causantes de dolor. Otra explicación es que estas personas tienen defectos en el umbral del dolor o en la transmisión del mismo, o neuropatía autonómica con desnervación sensorial. Hay evidencia de una mayor incidencia de isquemia de miocardio silenciosa en personas con diabetes mellitus, quizá como resultado de la neuropatía autonómica, que es una complicación frecuente de la diabetes²⁹. EL IMEST asintomático representa un porcentaje significativo de todos los IMEST en los adultos de edad avanzada.

Angina variante (por espasmo vascular)

La angina variante también se llama *vasoespástica* o *angina de Prinzmetal*. No se comprenden del todo las causas de la angina variante, pero es posible que la causa sea una combinación de procesos patológicos. Se ha sugerido que puede ser resultado de la disfunción endotelial, respuestas excesivas del sistema nervioso simpático, defectos en la utilización del calcio en el músculo liso vascular o de una alteración en la síntesis de óxido nítrico²⁹. En algunas personas se acompaña de aumento en la contractilidad del músculo liso vascular y se acompaña de cefaleas migrañosas o fenómeno de Raynaud.

A diferencia de la angina inestable que ocurre con el esfuerzo o el estrés, la angina variante casi siempre ocurre en reposo o con ejercicio mínimo, a menudo durante la noche (entre medianoche y las 8 a. m.). Las arritmias son frecuentes cuando el dolor es intenso y la mayoría de las personas están conscientes de su presencia durante un ataque. Los cambios ECG durante el ataque son significativos. Incluyen elevación o depresión del segmento ST, ondas T puntiagudas, inversión de ondas U y trastornos de la frecuencia. Los pacientes con angina variante con arritmias graves durante los episodios dolorosos espontáneos tienen mayor riesgo de muerte súbita.

Dolor precordial con angiografía coronaria normal

El dolor precordial inducido por el ejercicio en presencia de angiografía coronaria normal a menudo se describe como *síndrome cardíaco X*. Este trastorno no debe confundirse con el síndrome metabólico, que antes se llamaba *síndrome S*. No se conoce la causa del dolor torácico, pero se cree que es reflejo de un problema microvascular o del aumento en la percepción del dolor cardíaco. Se sugirió el nombre alternativo *angina microvascular* para este trastorno.

Miocardiopatía isquémica

La miocardiopatía isquémica describe la EAC que causa disfunción miocárdica. Puede manifestarse por síntomas de miocardiopatía sin antecedente conocido de EAC, en personas con múltiples IM o con arterias ocluidas. Es importante reconocer la diferencia entre la miocardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada (MCD), ya que la primera puede revertirse en cuanto se presenta. La miocardiopatía isquémica causada por múltiples infartos de miocardio tiene mal pronóstico, ya que existe mayor daño que en pacientes con oclusiones vasculares que pueden revertirse.

Diagnóstico

El diagnóstico de la angina se basa en el historial detallado del dolor, la presencia de factores de riesgo, estudios invasivos y no invasivos, y análisis de laboratorio. Hay que descartar las causas no coronarias de dolor torácico, como el reflujo gastroesofágico o los trastornos musculoesqueléticos.

Las pruebas no invasivas de la angina crónica estable incluye ECG, ecocardiografía, prueba de esfuerzo, estudios de imágenes nucleares, TC y quizá IRM cardíaca. Como la ECG en reposo a menudo es normal, a menudo se emplea la prueba de esfuerzo para valorar a los pacientes con angina. La isquemia asintomática en reposo se detecta mediante la inducción del dolor precordial típico o cambios en el segmento ST en la ECG. Aunque las pruebas no invasivas son valiosas en el diagnóstico de la angina crónica estable, se requieren cateterismo cardíaco y arteriografía coronaria para establecer el diagnóstico definitivo²⁹. Los marcadores bioquímicos séricos de infarto de miocardio son normales en pacientes con angina crónica estable. Con frecuencia se detectan alteraciones metabólicas, como hipercolesterolemia y otras dislipidemias, intolerancia a los carbohidratos y resistencia a la insulina.

Tratamiento

Los pacientes con angina crónica estable requieren una valoración integral e individualizada, cambios en el estilo de vida y tratamiento. Los objetivos terapéuticos para la angina estable se enfocan en disminuir los síntomas y prevenir el infarto de miocardio con estrategias no farmacológicas, medicamentos e intervenciones coronarias. La ICP alivia los síntomas en personas con angina crónica estable, pero no prolonga la vida. Por lo general, está indicado el IRAC en pacientes con compromiso de 2 o de vasos³⁰.

Los métodos no farmacológicos se enfocan en controlar los síntomas y modificar el estilo de vida a fin de reducir los factores de riesgo para la enfermedad coronaria. Incluyen eliminación del tabaquismo en los fumadores,

alivio del estrés, un programa de ejercicio regular, limitación de la ingestión en la dieta de colesterol y grasas saturadas, pérdida de peso en caso de obesidad y evitar el frío y otras causas de estrés que causan vasoconstricción. El objetivo de la terapéutica farmacológica de la angina es aliviar la isquemia y aliviar los síntomas; prevenir el infarto de miocardio y la muerte; y mejorar la calidad de vida. Los medicamentos utilizados en la angina estable crónica incluyen ácido acetilsalicílico o clopidogrel; β -bloqueadores en personas sin contraindicaciones o antagonistas del calcio, si los β -bloqueadores están contraindicados; e inhibidores de la ECA en pacientes que también tienen diabetes o disfunción sistólica ventricular (v. discusión previa en la sección sobre el síndrome coronario agudo). En personas con EAC establecida, incluida angina crónica estable, se recomienda el consumo de fármacos hipolipémicos o estatinas, incluso en presencia de aumentos leves a moderados de colesterol LDL.

Los nitratos, de acción corta o prolongada, son vasodilatadores empleados en el tratamiento de la angina crónica estable y en la isquemia de miocardio asintomática²⁹. Los nitratos ejercen su efecto sobre todo porque disminuyen el retorno venoso al corazón, con el descenso consecuente en el volumen ventricular. La presión arterial también disminuye. El descenso en la presión y volumen intraventriculares se relacionan con un decremento en la tensión de la pared y el requerimiento miocárdico de oxígeno. Aunque no son vasodilatadores, los β -bloqueadores son muy útiles en el tratamiento de la angina desencadenada por el esfuerzo. Los beneficios de estos medicamentos se deben sobre todo a sus efectos hemodinámicos: descenso de la frecuencia cardíaca, presión arterial y contractilidad miocárdica, con decremento en los requerimientos miocárdicos de oxígeno en reposo y durante el ejercicio. Los bloqueadores del conducto de calcio, también llamados *antagonistas del calcio*, bloquean los conductos de calcio tipo L activados y desactivados en el músculo cardíaco y liso. Los efectos terapéuticos de estos fármacos derivan de la dilatación arterial coronaria y periférica, y de la reducción en el metabolismo miocárdico relacionado con la contractilidad miocárdica disminuida. Los pacientes con angina variante casi siempre responden al tratamiento con antagonistas del calcio.



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* cardiógeno, 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 β -adrenérgicos para reducir las demandas de trabajo cardíaco.

La cardiopatía isquémica crónica incluye angina crónica estable, isquemia de miocardio

asintomática, angina variante (vasoespástica), dolor precordial con angiografía normal y miocardiopatía isquémica. La angina crónica estable se produce por obstrucción aterosclerótica fija, con dolor desencadenado por el aumento en la demanda de trabajo cardíaco y aliviado con el reposo. La angina variante puede producirse por espasmos de las arterias cardíacas y otra forma de disfunción. La isquemia de miocardio asintomática y la miocardiopatía isquémica ocurren sin síntomas de EAC.



MIOCARDIOPATÍAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir el término *miocardiopatía* y su relación con la función mecánica y eléctrica del miocardio.
- Diferenciar entre los cambios fisiopatológicos de la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, miocardiopatías dilatadas y miocarditis.
- Describir las estrategias terapéuticas de la miocardiopatía primaria y secundaria.

La definición y clasificación de las miocardiopatías ha evolucionado mucho con el avance de la genética molecular. La definición y clasificación de las miocardiopatías se actualizaron en una declaración científica de la AHA que no

sólo incorpora las ventajas de la genética molecular cardíaca, sino otros trastornos recién diagnosticados, además de las conductopatías (canalopatías) iónicas³¹. Esta declaración científica define las miocardiopatías como:

- Un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio relacionadas con disfunción mecánica o eléctrica que casi siempre (aunque no siempre) incluyen hipertrofia o dilatación ventricular inadecuada y que tienen diversas causas, a menudo genéticas.
- Las miocardiopatías se limitan al corazón o forman parte de trastornos sistémicos generalizados, a menudo conducen a la muerte cardiovascular o discapacidad por insuficiencia cardíaca progresiva³¹.

Con base en esta definición, la clasificación de miocardiopatías se divide en 2 grupos principales: *primarias* y *secundarias*. Las miocardiopatías primarias son trastornos cardíacos limitados de miocardio, mientras que las miocardiopatía secundarias son cambios miocárdicos que ocurren en diversos trastornos sistémicos (multiorgánicos). Las miocardiopatías casi siempre se relacionan con trastornos causados por mecanismos mecánicos (p. ej., insuficiencia cardíaca) o eléctricos (p. ej., arritmias que ponen en peligro la vida).

Miocardopatías primarias

Las miocardopatías primarias se clasifican como genéticas, mixtas o adquiridas, según su etiología³¹. Las miocardopatías genéticas incluyen la miocardopatía hipertrófica (MCH), miocardopatía ventricular derecha arritmógena (MCDA), miocardopatía no compactada del ventrículo izquierdo, trastornos hereditarios en el sistema de conducción y conductopatías iónicas. Las miocardopatías mixtas, que incluyen MCD, son de origen genético y no genético. Las miocardopatías adquiridas incluyen las que tienen un origen inflamatorio (p. ej., miocarditis), por estrés (pericarditis «tako-tsubo») o por embarazo (miocardopatía periparto). En muchos casos se desconoce la causa, en cuyo caso se denomina *miocardopatía idiopática*.

Miocardopatías genéticas

Miocardopatía hipertrófica. La MCH se caracteriza por hipertrofia ventricular izquierda inexplicable con engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular, llenado diastólico anómalo, arritmias cardíacas y en algunos casos, obstrucción intermitente del flujo de salida del ventrículo izquierdo (figura 32-14)³². Es uno de los tipos más frecuentes de miocardopatía, ocurre en uno de cada 500 en la población general³². La MCH es la causa más frecuente de MSC en atletas jóvenes. La proclividad a la muerte súbita parece genética y los desfibriladores cardioversores implantables (DCI) han resultado salvadores³³. Otras complicaciones incluyen fibrilación auricular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.

La MCH es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en los genes que codifican proteínas contráctiles de las sarcómeras cardíacas. En el examen histológico, la MCH incluye hipertrofia de los miocitos con desacomodo de las miofibrillas y aumento de la fibrosis cardíaca. En la actualidad, en las pruebas genéticas pueden identificarse 9 genes vinculados con la MCH, los más frecuentes son los genes de la cadena pesada de la β -miosina y la proteína C de unión con miosina. Se han identificado más de 400 mutaciones individuales y son únicas de una familia a otra. Pueden establecerse algunas relaciones fenotípicas con mutaciones específicas, pero existen muchas excepciones, lo que indica que los modificadores genéticos y los factores ambientales también son importantes³². Aunque la MCH es hereditaria, puede evidenciarse en cualquier momento desde la infancia temprana hasta la edad

adulta avanzada, con una amplia variedad de manifestaciones y evolución clínica variable. Las alteraciones fisiológicas básicas de la MCH son disminución del tamaño de la cámara ventricular izquierda, escasa distensibilidad con volumen por latido reducido derivado del llenado diastólico alterado, insuficiencia mitral y en cerca del 25% de los casos, obstrucción dinámica de la salida ventricular izquierda.³³ La mayoría de los casos puede mantenerse asintomática, pero puede haber disnea, dolor torácico durante el esfuerzo, intolerancia al ejercicio, síncope y arritmias. Debido a la hipertrofia masiva, la presión ventricular izquierda elevada y la alteración potencial de las arterias intramurales, a menudo existe isquemia de miocardio focal, incluso en ausencia de EAC, por lo que el dolor anginoso es frecuente. La MCH a menudo se acompaña de obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo durante el reposo o el esfuerzo, causado por el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y el contacto de la válvula mitral con el tabique ventricular. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden evolucionar a la insuficiencia cardíaca en etapa terminal con remodelación ventricular izquierda y disfunción sistólica.

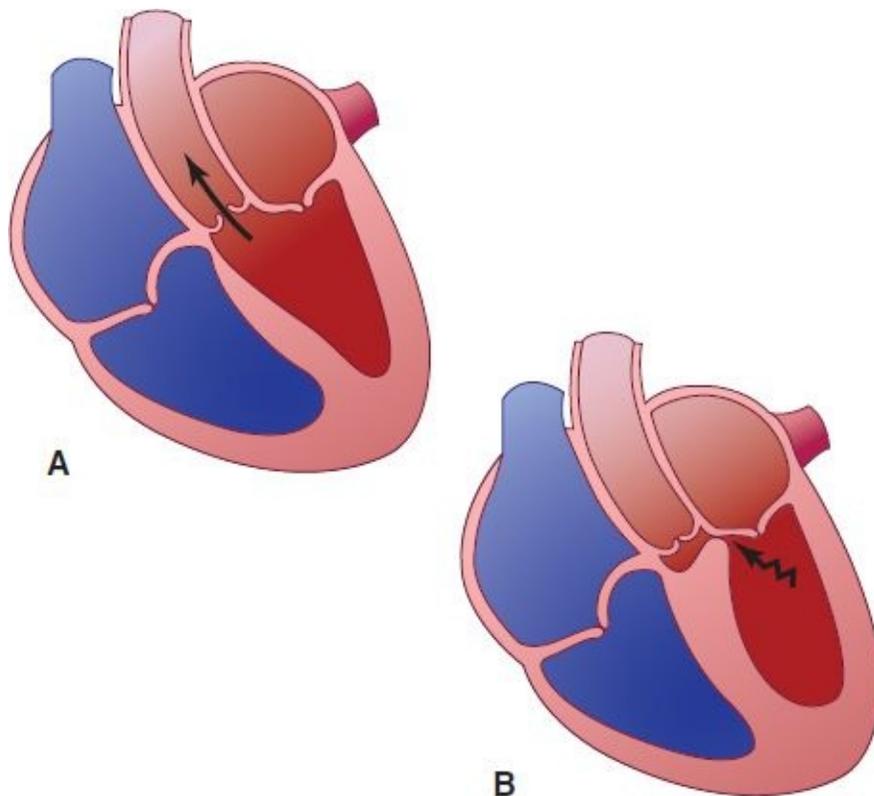


FIGURA 32-14 • Corte vertical del corazón que muestra (A) corazón normal y (B) corazón con miocardiopatía hipertrófica, con engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular que causa obstrucción intermitente de la salida ventricular izquierda.

El diagnóstico de MCH muchas veces se establece mediante ecocardiografía 2D, que demuestra la hipertrofia ventricular izquierda no dilatada, en ausencia de otras enfermedades cardíacas o sistémicas. La ECG es anómala en el 95% de los casos, muestra hipertrofia ventricular. La vigilancia ambulatoria continua ayuda a detectar arritmias. La IRM cardíaca también ayuda a determinar el sitio y extensión de la hipertrofia. El valor de las pruebas electrofisiológicas es controversial. Las pruebas genéticas, con análisis de secuencia bidireccional del ácido desoxirribonucleico (ADN), proporciona el diagnóstico exacto y permite identificar las mutaciones génicas, si el gen afectado es uno de los 9 que pueden identificarse en las pruebas³².

El tratamiento médico de la MCH se enfoca sobre todo en las personas con obstrucción y síntomas. La primera opción para aliviar los síntomas son los medicamentos que bloquean los efectos de las catecolaminas que exacerban la obstrucción al flujo de salida y disminuyen la frecuencia cardíaca para mejorar el llenado diastólico. Por lo general, los bloqueadores β -adrenérgicos son la elección inicial para la MCH sintomática. También puede emplearse el bloqueador del conducto de calcio verapamilo. Sin embargo, puede exacerbar la obstrucción de la salida ventricular izquierda y no se recomienda para personas con obstrucción grave del flujo y síntomas intensos. Puede agregarse disopiramida al β -bloqueador o al verapamilo, ya que tiende a disminuir el gradiente y mejora los síntomas en algunas personas³⁴.

En la MCH resistente al tratamiento farmacológico, las alternativas terapéuticas incluyen la miectomía septal, la ablación con alcohol del tabique interventricular y el control de la frecuencia de 2 cámaras y biventricular. La fibrilación auricular se trata con medicamentos que controlan la frecuencia, cardioversión y coagulación. Debe emplearse un DCI en personas con MCH que tienen riesgo de muerte súbita cardíaca. Éstas incluyen a las que ya tuvieron un paro cardíaco, o que experimentaron taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, los que tienen un familiar en primer grado con MSC prematura vinculada con MCH, así como aquellos con taquicardia ventricular repetida, grosor >30 mm de la pared ventricular, respuesta hipotensiva al ejercicio y síncope reciente inexplicable³⁴. Cerca del 5% de las personas desarrolla MCH en etapa terminal y requieren tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca, que incluye la consideración del trasplante cardíaco.

Miocardopatía/displasia ventricular derecha arritmógena.

La miocardopatía/displasia ventricular derecha arritmógena (C/DVDA) es una enfermedad miocárdica con infiltración fibroadiposa del miocardio ventricular derecho, causa insuficiencia cardíaca derecha y varios trastornos de la

frecuencia, en particular taquicardia ventricular³⁵. Ocupa el segundo lugar, después de la MCH, como causa de MSC en atletas jóvenes. La incidencia de C/DVDA varía desde uno en 2 000 a uno en 5 000, afecta más a menudo a los varones. Se hereda como rasgo autosómico dominante en el 30% al 50% de los casos, con 8 genes identificados, aunque se han identificado algunas formas recesivas con manifestaciones un poco distintas^{32, 35}.

El trastorno se caracteriza por la pérdida progresiva de miocitos, con reemplazo parcial o completo del músculo ventricular derecho por tejido adiposo o fibroadiposo. Este trastorno se relaciona con taquiarritmias ventriculares por reentrada o de origen ventricular derecho, a menudo desencadenadas por la liberación de catecolaminas que causa el ejercicio. Se cree que las manifestaciones clínicas se dividen en 3 fases. En la «fase oculta» temprana, las personas casi siempre permanecen asintomáticas, pero tienen riesgo de MSC, sobre todo durante el esfuerzo. En la «fase eléctrica» el paciente a menudo tiene palpitaciones o síncope. Es durante esta fase que se identifican los cambios ventriculares derechos en la ecocardiografía. En la «enfermedad difusa» siguiente puede haber insuficiencia cardíaca biventricular³⁶. Otros síntomas incluyen dolor abdominal y confusión mental³⁷.

El diagnóstico de C/DVDA se basa en los hallazgos clínicos, ECG, ecocardiográficos, del monitor Holter, IRM cardíaca, electrocardiografía con señal promediada (ECGSP) e histológicos. Son importantes los antecedentes personales y familiares, incluidos los parientes en primer y segundo grado. Los hallazgos característicos en la ECG de 12 derivaciones incluyen taquicardia ventricular con bloqueo de ramificación izquierda, inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas y ondas ϵ (pequeñas desviaciones justo después del complejo QRS). También puede haber bloqueo de rama ventricular derecha. Otros estudios diagnósticos que pueden emplearse en la valoración de la C/DVDA incluyen ECG de señal promediada, IRM y angiografía ventricular derecha.

El tratamiento de la C/DVDA se enfoca en la prevención de la MSC. Aunque esta enfermedad no puede curarse, el objetivo terapéutico es controlar la frecuencia cardíaca con anti-arrítmicos³⁷. A menudo se emplean combinaciones de varios medicamentos. La ablación con radiofrecuencia se emplea en casos resistentes al tratamiento, aunque sólo tiene éxito total en el 30% al 65% de los casos, a veces se requieren múltiples ablaciones. La colocación de un CDI también está indicado en casos resistentes al tratamiento y en los pacientes que sobrevivieron a un episodio de MSC. La colocación de un CDI en otros casos es discutible porque no existe un sistema para estratificación de riesgo. Las

opciones terapéuticas finales incluyen ventriculotomía y trasplante cardíaco³⁷.

Ventrículo izquierdo no compactado. El ventrículo izquierdo no compactado es una miocardiopatía primaria congénita, al parecer resultado de la embriogénesis anómala, con falta de compactación trabecular del miocardio en desarrollo. Se caracteriza por la distintiva apariencia «esponjosa» del miocardio, sobre todo en la porción apical del VI. Este trastorno puede ser aislado o acompañarse de otras cardiopatías congénitas³¹. Se han identificado casos familiares y no familiares de miocardiopatía no compactada y existen informes de mutaciones en varios genes³¹.

Las manifestaciones derivan sobre todo de las arritmias, fenómenos embólicos e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se hace casi siempre con ecocardiografía 2D y a color, aunque la IRM y la angiografía ventricular izquierda también pueden ser útiles³¹. El tratamiento se enfoca en prevenir los síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias, accidentes embólicos sistémicos y muerte súbita cardíaca.

Conductopatías iónicas. Los conductos iónicos son proteínas formadoras de poros que constituyen vías para el desplazamiento de iones a través de las membranas celulares. Las enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican las subunidades proteínicas de los conductos iónicos se llaman *conductopatías (canalopatías) iónicas*³¹. En el corazón, estos trastornos en los conductos iónicos incluyen síndrome de QT largo (SQTL), síndrome de QT corto (SQTC), síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

EL SQTL y el SQTC se producen por mutaciones en los genes de los conductos para sodio o potasio. El SQTL, que es quizá la conductopatía más frecuente, se identifica en la ECG de 12 derivaciones por el intervalo QT prolongado. Causa una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *taquicardia helicoidal*. El síndrome de QT corto se describió por primera vez en 2000, se caracteriza por intervalo QT corto (<330 ms), lo que puede dar lugar a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular y MSC³¹.

El síndrome de Brugada se describió por primera vez en 1992 como una entidad clínica relacionada con una mutación en el gen para el conducto de sodio. Se relaciona con MSC en personas jóvenes, sobre todo varones jóvenes provenientes del sureste asiático que experimentan MSC durante el sueño. En la ECG, el trastorno se caracteriza por bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones pericárdicas anteriores³¹. La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica se produce por un receptor anómalo

que regula la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Se desencadena por la actividad física vigorosa o las emociones intensas y causa síncope, taquicardia ventricular polimórfica y MSC. La ECG de una persona con síndrome de Brugada es característico, incluye un patrón de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en V1 a V3³⁵.

Miocardiópatías mixtas (genéticas y no genéticas)

Miocardiópatía dilatada.

La MCD es causa frecuente de insuficiencia cardíaca y la principal indicación para trasplante cardíaco. Se informa que cercan del 20% al 35% es familiar³⁸. La mayoría de los casos familiares parecen transmitirse como rasgo autosómico dominante, aunque se han identificado patrones auto-sómicos recesivos, recesivos ligados a x y mitocondriales. Otras causas incluyen infecciones (virales, bacterianas, micóticas, micobacterianas, parasitarias), toxinas, alcoholismo, fármacos quimioterapéuticos, metales y muchos trastornos más. Con frecuencia no se identifica la causa, en cuyo caso suele llamarse *miocardiópatía dilatada idiopática*.

La MCD se caracteriza por crecimiento ventricular, disminución del grosor de la pared ventricular y disfunción sistólica de uno o ambos ventrículos (figura 32-15). En el examen histológico se caracteriza por fibras miocárdicas atroficas e hipertróficas, así como fibrosis intersticial. Los miocitos cardíacos, sobre todo los del subendocardio, a menudo muestran cambios degenerativos avanzados. Existe fibrosis intersticial, también más prominente en la región subendocárdica. Puede haber células inflamatorias dispersas.

Este trastorno puede manifestarse casi a cualquier edad. Por lo general, se identifica cuando aparecen las manifestaciones clínicas, como disnea, ortopnea y disminución de la capacidad para el ejercicio. En las etapas finales, los pacientes con MCD a menudo tienen fracciones de eyección inferiores al 25% (normal, del 50% al 60%)³⁸. Conforme la enfermedad avanza, la estasis sanguínea en las paredes de las cámaras cardíacas pueden inducir la formación de trombos y émbolos sistémicos. Son frecuentes la insuficiencia mitral secundaria y la frecuencia cardíaca anómala. Por lo general, la muerte se debe a insuficiencia cardíaca o arritmias, y puede ser súbita.

El tratamiento de la MCD se enfoca en aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y reducir el trabajo del corazón. Los fármacos incluyen diuréticos para disminuir la precarga, β -bloqueadores para reducir la frecuencia cardíaca y la demanda miocárdica de oxígeno, fármacos reductores de la poscarga para mejorar la contractilidad y descender las presiones de llenado

ventricular izquierdo e inhibidores de la ECA para prevenir la vasoconstricción. También pueden consumirse anticoagulantes para prevenir la formación de trombos y antiarrítmicos. Otros tratamientos incluyen marcapaso biventricular, un DCI biventricular y en casos resistentes al tratamiento, trasplante cardíaco. También es importante eliminar los fármacos causales (si se identifican); evitar los depresores cardíacos, incluido el alcohol; y ajustar el reposo con niveles asintomáticos de ejercicio o actividad.

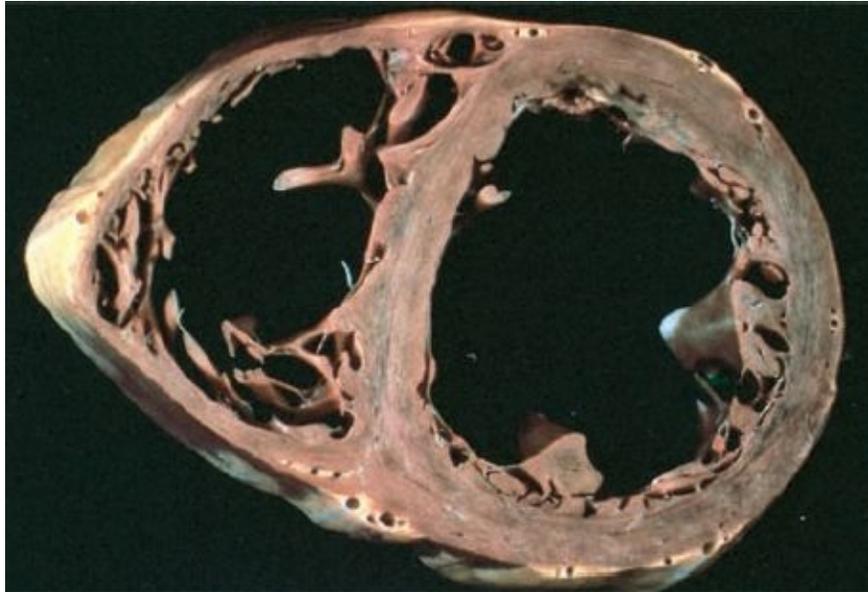


FIGURA 32-15 • Miocardiopatía dilatada idiopática. El corte transversal del corazón crecido revela dilatación conspicua de ambos ventrículos. Aunque la pared ventricular se ve adelgazada, el aumento en la masa del corazón indica hipertrofia considerable (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 524). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Miocardiopatía restrictiva primaria. La miocardiopatía restrictiva es una forma rara de enfermedad del músculo cardíaco en la que el llenado ventricular se limita por la rigidez excesiva de las paredes ventriculares³¹. La miocardiopatía restrictiva puede ser idiopática o relacionarse con enfermedades distintivas que afectan el miocardio, sobre todo fibrosis por radiación, amiloidosis, sarcoidosis o tumores metastásicos. También hay informes de factores genéticos que participan en las formas familiares³¹.

Los síntomas de la miocardiopatía restrictiva incluyen disnea, disnea paroxística nocturna, ortopnea, hepatomegalia, edema periférica, ascitis, fatiga y debilidad. Las manifestaciones de esta enfermedad se parecen a las de la pericarditis constrictiva. En la etapa avanzada de la enfermedad existen todos los signos de insuficiencia cardíaca, salvo por la cardiomegalia.

Miocardopatías adquiridas amatoria). La miocarditis es la inflamación del miocardio, pero su clasificación, diagnóstica y tratamiento son complejos. Las manifestaciones clínicas son muy variables, van desde síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias o disnea de esfuerzo, hasta colapso hemodinámico y muerte súbita. La incidencia y prevalencia de la miocarditis es difícil de confirmar por la amplia variación en el cuadro clínico.

Aunque existen varias causas relacionadas con la miocarditis, casi siempre se debe a una infección viral, más a menudo por un enterovirus (virus Cocksackie grupo B)³⁹. Los adenovirus y parvovirus también están identificados como causa en niños pequeños. Otras etiologías incluyen infecciones bacterianas o micóticas, hipersensibilidad a ciertos fármacos y enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico. La miocarditis es un hallazgo patológico frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque no está claro si se debe a la infección misma por el virus de inmunodeficiencia humana o a una infección secundaria.

La miocarditis viral aguda parece evolucionar en 3 fases: la infección viral aguda, activación autoinmunitaria y lesión miocárdica continuada, lo que genera la MCD³⁹. Las 3 fases tienen manifestaciones clínicas variables y distintas indicaciones para el tratamiento. Las fases 1 y 2 producen respuestas inflamatorias a la infección viral inicial. Sin embargo, la activación del sistema inmunitario como respuesta a antígenos virales específicos también puede inducir respuestas inflamatorias, independientes de la infección viral, que causan daño a los tejidos del hospedador. Conforme los leucocitos, linfocitos y macrófagos penetran el miocardio, el edema intersticial y la necrosis focal de miocitos da lugar al reemplazo fibroso³⁹. Se ha sugerido que las células T autorreactivas y las citocinas generadas por el hospedador, incluidos el factor de necrosis tumoral α , interleucina-1 e interleucina-6, pueden tener una participación prominente en los cambios miocárdicos que evolucionan a la fase 3, caracterizada por lesión miocárdica continuada, que al final causa MCD aguda o crónica, insuficiencia ventricular izquierda grave o arritmias que ponen en peligro la vida.

El cuadro clínico de la miocarditis varía desde la ausencia de manifestaciones hasta el *shock* cardiógeno. Algunos pacientes se presentan con un síndrome viral que incluye fiebre, escalofrío, náuseas, vómito, artralgia y mialgia, que ocurre hasta 6 semanas antes del diagnóstico de miocarditis. Otras personas se presentan con insuficiencia cardíaca que puede ser gradual o súbito y fulminante. Es posible la embolia por el efecto procoagulante de las citocinas combinadas con disminución de la contractilidad miocárdica. En ocasiones el cuadro clínico se parece al SCA, con cambios en el segmento ST y la onda T,

marcadores cardíacos positivos y alteraciones en el movimiento regional de la pared, a pesar de que las arterias coronarias son normales. También es factible que los pacientes se presenten con bloqueo AV o cardíaco completo. La miocarditis vital en niños o adultos jóvenes a menudo es inespecífica, con síntomas como fiebre y disminución en el consumo de alimentos.

No existen directrices para la práctica clínica, aunque se han propuesto directrices diagnósticas estandarizadas (criterios Dallas). Estos criterios separan las biopsias iniciales en ausencia de miocarditis, miocarditis limítrofe y miocarditis. Se han identificado varios factores que sugieren que ya no son adecuados⁴⁰.

Los hallazgos de la biopsia endomiocárdica, obtenidos por cateterismo cardíaco, se mantienen como el estándar de referencia para establecer el diagnóstico de miocarditis, a pesar de la exactitud limitada^{40,41}. Otros métodos diagnósticos incluyen el empleo de biomarcadores cardíacos (CK, TnI, TnT) y tinción inmunohistoquímica. Por lo general, la ecocardiografía se realiza en la evaluación inicial por sospecha de miocarditis, aunque los hallazgos pueden ser inespecíficos. Otras técnicas de imágenes cardíacas que están en evaluación incluyen imágenes nucleares con anticuerpos contra miosina marcados con galio o indio, e IRM.

Muchos casos de miocarditis son leves y se autolimitan, por lo que el tratamiento de primera línea es de apoyo^{39, 41}. Las medidas iniciales incluyen oxígeno complementario, reposo en cama y antibióticos, en caso necesario. En personas con miocarditis más grave, a veces se requiere apoyo hemodinámico con vasopresores e inotrópicos positivos. Pueden utilizarse inhibidores de la ECA, β -bloqueadores y espironolactona (un antagonista de la aldosterona) para prevenir el deterioro clínico adicional de pacientes con MCD secundaria a miocarditis³⁹. Debe considerarse un DCI en sujetos con arritmias documentadas que ponen en peligro su vida. El compromiso de ambos ventrículos casi siempre conlleva un mal pronóstico. El tratamiento inmunosupresor continúa en investigación como alternativa en la miocarditis y no se respalda su utilización habitual.

Miocardopatía periparto. La miocardopatía periparto es un raro trastorno del músculo cardíaco que ocurre en el último trimestre del embarazo o los primeros 5 o 6 meses después del parto. Este trastorno es relativamente raro en Estados Unidos, pero en algunas regiones de África se encuentra hasta en el 1% de las embarazadas. La incidencia es mayor en mujeres afroamericanas, multíparas o de edad más avanzada, así como en mujeres con embarazo gemelar, preeclampsia o en las que se emplea tratamiento tocolítico para prevenir el

trabajo de parto y parto prematuros^{42, 43}.

Aunque se desconoce la etiología de la miocardiopatía periparto, se han propuesto varias causas, incluidas infecciosas inmunitarias, nutricionales, farmacológicas y genéticas. En las biopsias cardíacas de algunas mujeres obtenidas durante la fase sintomática de la enfermedad existen células inflamatorias, lo que sugiere una respuesta inmunitaria alterada. Se manifiesta como la disfunción sistólica VI, con disnea en reposo y de esfuerzo, palpitaciones, edema y ortopnea.

EL diagnóstico de la miocardiopatía periparto puede ser difícil porque los síntomas que pueden ser normales en el embarazo avanzado son similares a las manifestaciones tempranas de la insuficiencia cardíaca. En 1997, en un taller conjunto del National Heart, Lung, and Blood Institute y la Office of Rare Diseases de los National Institutes of Health se identificaron 4 criterios para la definición de la miocardiopatía periparto:

1. Insuficiencia cardíaca en el último mes del embarazo o en los 5 meses siguientes al parto.
2. Ausencia de una causa identificable de la insuficiencia cardíaca.
3. Ausencia de causa identificable de la insuficiencia cardíaca antes del último mes de embarazo.
4. Evidencia de disfunción sistólica⁴⁴.

El tratamiento de la miocardiopatía periparto incluye medidas estándar para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es necesario considerar los posibles efectos teratógenos y la excreción de medicamentos en la leche materna. El objetivo del tratamiento es reducir la ingestión de líquido y sal; reducir la precarga y la poscarga; aumentar la contractilidad miocárdica; y tratar de prevenir las complicaciones, como la mortalidad. El pronóstico depende de la resolución de la insuficiencia cardíaca. Casi la mitad de las mujeres con miocardiopatía periparto recupera de manera espontánea la función cardíaca normal; la otra mitad queda con disfunción ventricular izquierda que evoluciona a insuficiencia cardíaca manifiesta y muerte temprana^{42, 43}.

Miocardiopatía por estrés o «tako-tsubo». La miocardiopatía por estrés fue descrita por primera vez en Japón, donde ha ocurrido la mayoría de los casos, aunque su incidencia ha aumentado en Estados Unidos³¹. En Japón, se le llamó *tako-tsubo*, que es una vasija de pesca con cuello estrecho y base amplia que se utiliza para atrapar pulpos. También se ha empleado el término *dilatación apical ventricular izquierda transitoria* para describir este síndrome.

La miocardiopatía por estrés se identifica en la clínica como disfunción ventricular izquierda transitoria y reversible desarrollada como respuesta al estrés psicológico o emocional intenso. El síndrome se produce sobre todo en mujeres de edad madura que se presentan con IMEST agudo, pero sin evidencia de EAC en el cateterismo cardíaco. Sin embargo, hay compromiso de la contractilidad cardíaca caracterizado por dilatación apical del VI con contractilidad exacerbada en la base del VI^{45, 46}.

Se desconoce el mecanismo del aturdimiento miocárdico en la miocardiopatía por estrés, aunque algunas teorías sugieren isquemia por espasmo arterial coronario, espasmo microvascular, predisposición hormonal o lesión directa de los miocitos. Cuando la concentración de catecolaminas se normaliza, el gradiente interventricular se resuelve y la función ventricular izquierda se recupera^{45, 46}. El tratamiento es el mismo que para la insuficiencia cardíaca, con un curso corto de anticoagulantes; la mayoría de los pacientes muestra una rápida mejoría y su pronóstico es excelente.

Miocardiopatías secundarias

La miocardiopatía secundaria es una enfermedad del músculo cardíaco en presencia de un trastorno multisistémico (recuadro 32-2). Existen muchos trastornos conocidos que afectan el miocardio; algunos de ellos producen acumulación de sustancias anómalas entre los miocitos (extracelulares), mientras que otras causan acumulación de sustancias anómalas dentro de los miocitos (intracelulares).

Casi 100 enfermedades miocárdicas distintivas pueden causar las manifestaciones clínicas de la MCD. Incluyen miocardiopatías relacionadas con fármacos, diabetes mellitus, distrofia muscular, trastornos autoinmunitarios y fármacos para tratar el cáncer (radiación y fármacos antineoplásicos)³¹. La miocardiopatía alcohólica es la causa individual identificable más frecuente de MCD en Estados Unidos y Europa. La doxorubicina y otras antraciclinas usadas en el tratamiento del cáncer son fármacos potentes cuya utilidad se limita por la toxicidad cardíaca dependiente de la dosis acumulativa. Otro fármacos quimioterapéutico con potencial cardiotoxico es la ciclofosfamida. A diferencia de la lesión primaria en el miocito causada por la doxorubicina, parece que el principal daño con la ciclofosfamida es vascular, lo que causa hemorragia miocárdica.

RECUADRO 32-2

TRASTORNOS RELACIONADOS CON MIOCARDIOPATÍAS SECUNDARIAS*

Trastornos autoinmunitarios

Lupus eritematoso sistémico.
Artritis reumatoide.
Esclerodermia.
Poliarteritis nodosa.

Trastornos endocrinos

Acromegalia.
Diabetes mellitus.
Hipotiroidismo e hipertiroidismo.
Hiperparatiroidismo.

Enfermedades familiares por almacenamiento

Enfermedad por almacenamiento de glucógeno.
Mucopolisacaridosis.
Hemocromatosis.

Trastornos infiltrativos

Amiloidosis.
Sarcoidosis.
Fibrosis inducida por radiación.

Trastornos neuromusculares/neurológicos

Ataxia de Friedreich.
Distrofia muscular.
Neurofibromatosis.

Insuficiencias nutricionales

Tiamina (beriberi).
Proteína (kwashiorkor).

Toxinas

Alcohol y sus metabolitos.

Arsénico.

Agentes quimioterapéuticos para cáncer (antraciclinas, [doxorubicina, daunorrubicina], ciclofosfamida).

Catecolaminas.

Hidrocarburos.

*No es una lista exhaustiva.

EN

RESUMEN

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 *tako-tsubo*) 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).



TRASTORNOS INFECCIOSOS E INMUNITARIOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Distinguir entre los papeles de los organismos infecciosos en la endocarditis infecciosa y la fiebre reumática.
- Describir la relación entre las vegetaciones infecciosas relacionadas con la endocarditis infecciosa y las manifestaciones extracardíacas de la enfermedad.
- Describir los efectos de la fiebre reumática a largo plazo y las estrategias para la prevención primaria y secundaria para la fiebre reumática y la cardiopatía reumática.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección grave de la superficie interna del corazón que puede poner en peligro la vida. Se caracteriza por colonización o invasión de las válvulas cardíacas y el endocardio mural por un agente microbiano, lo que conduce al desarrollo de vegetaciones voluminosas y friables, con destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes⁴⁶.

La incidencia, demografía y características de la EI han cambiado en la última década. El cuadro típico de una persona con cardiopatía reumática (CPR) y bacteriemia adquirida en la comunidad ya no representa la mayoría de los casos de EI. Ahora, las causas más frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y los dispositivos implantables, como marcapasos y desfibriladores^{46, 47}. Los factores predisponentes del hospedador incluyen neutropenia, inmunodeficiencia, neoplasias malignas, inmunosupresión terapéutica, diabetes y consumo de alcohol o fármacos intravenosos. Las infecciones de estos dispositivos intracardíacos, arteriales y venosos se adquieren en los centros médicos de todos los países desarrollados⁴⁶.

Lo usual ha sido clasificar la EI con base en el cuadro clínico en forma aguda o subaguda-crónica, según el inicio, etiología y gravedad de la enfermedad. Por lo general, el inicio de los casos agudos es rápido y afecta a pacientes con válvulas cardíacas normales que están saludables y tal vez tengan antecedente de consumo de fármacos intravenosos, o estén debilitados. Los casos subagudos-crónicos evolucionan durante meses; estos pacientes casi

siempre tienen alteraciones valvulares. El desarrollo de cepas de microorganismos resistentes a los medicamentos por el consumo indiscriminado de antibióticos y el aumento en el número de personas inmunocomprometidas ha dificultado más la clasificación de los casos agudos y subagudos-crónicos⁴⁸.

Etiología y patogénesis

Las infecciones estafilocócicas ya se convirtieron en la principal causa de EI, los estreptococos y enterococos son las otras 2 causas más frecuentes. Otros agentes causales incluyen el grupo llamado HACEK (especie *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), bacilos gramnegativos y hongos⁴⁵. Los agentes causales difieren un poco en los grupos de alto riesgo. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* es la causa principal en los consumidores de fármacos intravenosos, mientras que en la EI en válvulas prostéticas, la causa suelen ser estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*). Además, *S. epidermidis* se ha relacionado con dispositivos implantables e infecciones vinculadas con atención médica⁴⁵. Lo principal entre los factores que conducen al desarrollo de la EI es la siembra de microbios en la sangre. La vía de entrada a la sangre puede ser una infección evidente, un procedimiento dental o quirúrgico que cause bacteriemia transitoria, la inyección directa a la sangre de una sustancia contaminada entre drogadictos o una fuente oculta en la cavidad bucal o el intestino. La lesión endotelial, la bacteriemia y la alteración hemodinámica pueden inducir la formación de un trombo de fibrina y plaquetas en el endotelio. El trombo es susceptible a la siembra bacteriana por la bacteriemia transitoria, lo que causa activación continua de los monocitos y citocinas, y síntesis de factor tisular. Esto produce crecimiento progresivo de las vegetaciones valvulares infectadas.

En la forma aguda y subaguda-crónica de la EI se forman vegetaciones friables, voluminosas y potencialmente destructivas en las válvulas cardíacas (figura 32-16). Las válvulas aórtica y mitral son los sitios de infección más frecuentes, aunque también el lado derecho puede estar afectado, sobre todo entre los consumidores de fármacos intravenosos. Estas lesiones vegetativas consisten en una acumulación de organismos infectantes y detritos celulares contenidos en la red de hebras de fibrina de la sangre coagulada. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, pueden crecer hasta medir varios centímetros y casi siempre se encuentran unidas de manera laxa con los bordes libres de la válvula⁴⁵. Los focos infecciosos liberan bacterias de manera continua hacia la corriente sanguínea y son fuente de bacteriemia persistente. Conforme las

lesiones crecen, causan destrucción valvular, lo que causa insuficiencia valvular, abscesos en el anillo valvular con bloqueo cardíaco, pericarditis, aneurisma y perforación valvular.

Las lesiones vegetativas intracardíacas también tienen efectos locales y sistémicos distantes.⁴⁵ La organización laxa de estas lesiones permite que los organismos y fragmentos de las lesiones formen émbolos y viajen en la corriente sanguínea, por lo que causan émbolos cerebrales, sistémicos o pulmonares. Los fragmentos pueden alojarse en los vasos sanguíneos pequeños, causan pequeñas hemorragias, abscesos e infarto tisular. La bacteriemia también puede iniciar respuestas inmunitarias consideraras causantes de las manifestaciones cutáneas, poliartritis, glomerulonefritis y otros trastornos inmunitarios.

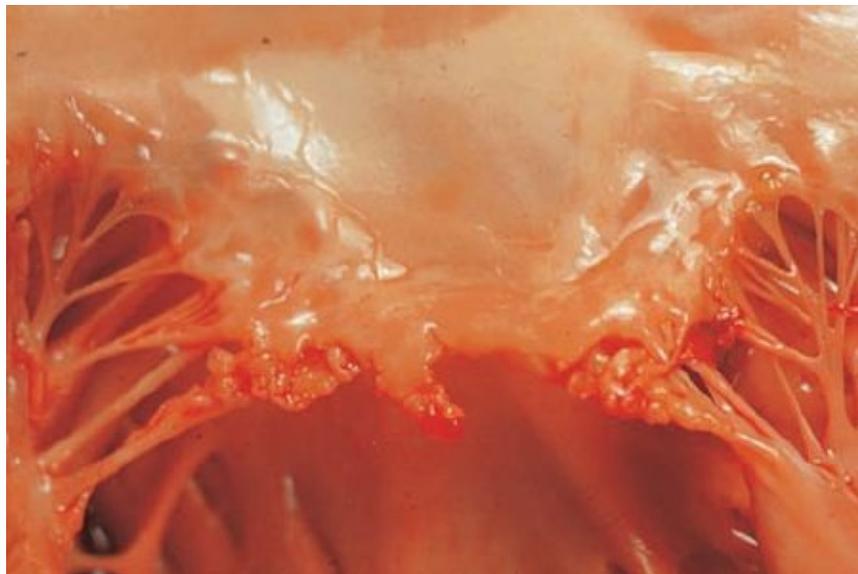


FIGURA 32-16 • Endocarditis bacteriana. La válvula mitral muestra vegetaciones destructivas que erosionaron el borde libre de la valva (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 516). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

El período de incubación para el inicio de los síntomas es de 2 semanas o menos en más del 80% de las personas. Sin embargo, si la infección es por *Candida*, el período de incubación puede ser de hasta 5 meses. Los síntomas iniciales de la EI incluyen fiebre y signos de infección sistémica, cambio en el carácter de un soplo cardíaco preexistente y evidencia de distribución embólica de las lesiones vegetativas⁴⁶. En la forma aguda, la fiebre casi siempre es en espigas y se acompaña de escalofrío. En la forma subaguda, la fiebre casi siempre es ligera,

de inicio gradual y a menudo se acompaña de otros signos sistémicos de inflamación, como esplenomegalia, anorexia, malestar y letargo. A menudo se forman pequeñas hemorragias petequiales cuando los émbolos se alojan en los vasos diminutos de la piel, lechos ungueales y mucosas. Son frecuentes las hemorragias en astilla (líneas rojas oscuras) bajo las uñas de las manos y pies⁴⁶. Puede haber tos, disnea, artralgia o artritis, diarrea y dolor abdominal o en el flanco como resultado de la embolia sistémica. Es factible que haya insuficiencia cardíaca congestiva por destrucción valvular, embolia arterial coronaria o miocarditis. La insuficiencia renal también es posible por destrucción o toxicidad de antibióticos.

Diagnóstico

La EI todavía presenta desafíos sustanciales para el diagnóstico y tratamiento, a pesar de los avances en su epidemiología y microbiología. El diagnóstico de EI no puede hacerse mediante alguna prueba sencilla, sino que incluye los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos^{46, 48 a 50}. Los criterios de Duke, que fueron modificados por un comité de la AHA en 2005, proporcionan a los médicos una valoración estandarizada de los pacientes con sospecha de EI; integran la evidencia de infección en el hemocultivo, hallazgos ecocardiográficos, hallazgos clínicos e información de laboratorio⁴⁹. Los criterios de Duke modificados se clasifican en mayores (hemocultivo positivo para EI, evidencia de compromiso endocárdico) y menores (predisposición a la EI, trastornos cardíaco predisponente o consumo de fármacos intravenosos; fiebre con temperatura >38 °C; fenómeno vascular como evidencia de embolia arterial; fenómeno inmunitario como glomerulonefritis; evidencia microbiológica como hemocultivo que no cumpla los criterios mayores). Los casos se clasifican como «definitivos» si cumplen 2 criterios mayores, uno mayor más 2 menores o 5 menores. Los casos se definen como «posibles» si cumplen un criterio mayor y uno menor o 3 criterios menores. El diagnóstico de EI se descarta si se hace un diagnóstico alternativo, si la infección se resuelve con tratamiento anti-biótico por 4 días o menos, o si no hay evidencia histológica de infección⁴⁶.

El hemocultivo se mantiene como el procedimiento diagnóstico más definitivo y es esencial para guiar el tratamiento. Deben obtenerse 3 juegos separados de hemocultivos de 3 sitios distintos de punción venosa en 24 h. Sin embargo, el consumo indiscriminado de antibióticos ha hecho mucho más difícil la identificación del organismo causal. Los criterios de Duke modificados recomiendan la inclusión de *S. aureus* como criterio mayor, ya sea como

infección intrahospitalaria o adquirida en la comunidad, así como *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* y los microorganismos del grupo HACEK. Un hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetti* y un título de anticuerpo antifase IgG >1:800 también se consideran criterios mayores. Es posible que los hemocultivos sean negativos, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento, y tiene un profundo efecto en el resultado⁴⁹. Esto puede ocurrir por la administración previa de antibióticos o porque los microorganismos causales son de crecimiento lento, requieren un medio de cultivo especial o no son fáciles de cultivar.

La ecocardiografía es la principal técnica para detectar vegetaciones y complicaciones cardíacas de la EI, y es una herramienta importante para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El ACC/AHA recomienda la ecocardiografía a todos los pacientes con sospecha de EI. La evidencia ecocardiográfica del compromiso endocárdico ahora es el principal criterio en los criterios de Duke modificados. Se recomienda utilizar la ecocardiografía transtorácica cuando el riesgo o la sospecha clínica son bajos, y la ecocardiografía transesofágica cuando la sospecha clínica es moderada o alta. Las personas con sospecha elevada incluyen aquellas con válvulas prostéticas, EI previa, enfermedad congénita compleja, insuficiencia cardíaca o soplo cardíaco de reciente aparición⁴⁶.

Tratamiento

EL tratamiento de la EI se enfoca en la identificación y eliminación del microorganismo causal, lo que minimiza los efectos cardíacos residuales, y en corregir los efectos de las embolias. La elección del antibiótico depende del microorganismo cultivado y de que se encuentre en una válvula natural o una prostética. *S. aureus*, la causa más frecuente de EI, casi siempre causa infecciones intrahospitalarias por catéteres intravasculares, heridas quirúrgicas y dispositivos prostéticos permanentes. Las directrices para la prevención y tratamiento de las infecciones relacionadas con dispositivos cardiovasculares se encuentran en la bibliografía^{48, 51}. El surgimiento diseminado de organismos resistentes a múltiples fármacos, incluido *S. aureus*, impone un desafío terapéutico difícil para el tratamiento de la EI. Además del tratamiento antibiótico, es posible que se requiera cirugía para una infección no resuelta, insuficiencia cardíaca grave y embolia significativa.

La mayoría de los pacientes con EI se cura con tratamiento médico o quirúrgico. Los que han tenido endocarditis infecciosa deben recibir instrucción sobre los signos y síntomas, además de estar informados sobre la posibilidad de

recaída o recurrencia. Deben buscar atención médica inmediata si recurren las manifestaciones clínicas. La prevención de la EI con antibióticos es controversial. Las recomendaciones actuales concluyen que sólo una cantidad muy pequeña de casos de EI puede prevenirse con profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales. Por lo tanto, la profilaxis sólo se recomienda para personas con EI previa, cardiopatía congénita (como cardiopatía cianógena no reparada, reparada con material protético o con defectos residuales), válvulas cardíacas protéticas y trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía. No se recomienda con base sólo en un riesgo de por vida más alto para contraer EI^{47, 51}.

Cardiopatía reumática

La fiebre reumática (FR) y la cardiopatía reumática (CPR) son complicaciones de la respuesta inmunitaria a la infección faríngea por estreptococo del grupo A (hemolítico β)⁹. El aspecto más grave de la FR es el desarrollo de trastornos valvulares que causan disfunción cardíaca permanente y a veces insuficiencia cardíaca mortal años más tarde. Aunque la FR y la CPR son raras en países desarrollados, todavía son problemas de salud graves en países no desarrollados, donde la atención sanitaria inadecuada, la desnutrición y las condiciones de hacinamiento prevalecen⁵².

Patogénesis

Los estreptococos hemolíticos β se dividen en varios grupos serológicos con base en su antígeno polisacárido de la pared celular. El grupo A se subdivide en más de 130 tipos M distintos, que son los causantes de la mayoría de las infecciones. La proteína M define mejor la virulencia de la bacteria y se ha estudiado de manera intensiva respecto a su reactividad cruzada con el tejido cardíaco⁵³. Aunque el estreptococo del grupo A (EGA) causa faringitis e infecciones cutáneas (impétigo), sólo la faringitis se vincula con FR y CPR.

La patogénesis de la FR aún se desconoce. El marco temporal para el desarrollo de síntomas en relación con la faringitis y la presencia de anticuerpos contra EGA son muy sugestivos del origen inmunitario^{53, 54}. Se cree que los anticuerpos dirigidos contra la proteína M de ciertas cepas de estreptococos tienen reacción cruzada con los antígenos glucoproteína en el corazón, articulaciones y otros tejidos, donde inducen una respuesta autoinmunitaria mediante un fenómeno llamado *mimetismo molecular*⁵². El inicio de los síntomas 2 o 3 semanas después de la infección y la ausencia de estreptococos en

la lesión apoyan esta idea. Aunque sólo un pequeño porcentaje de personas con faringitis por EGA desarrolla FR, la incidencia de recurrencia con una infección subsiguiente no tratada es mucho mayor. Estas observaciones y los estudios más recientes sugieren una predisposición genética al desarrollo de la enfermedad. Además, los elementos ambientales pueden influir en el desarrollo de la FR. Se ha observado que las personas que viven en áreas hacinadas, como barracas militares, tienen mayor incidencia de FR por la elevada virulencia y transmisión rápida⁵³.

Manifestaciones clínicas

La FR puede manifestarse como un trastorno agudo, recurrente o crónico. La *etapa aguda* de la FR incluye el antecedente de una infección estreptocócica y compromiso subsiguiente de elementos del tejido conectivo del corazón, vasos sanguíneos, articulaciones y tejidos subcutáneos. Un elemento común es una lesión llamada *cuerpo de Aschoff*^{52, 53}, que es una zona localizada de necrosis tisular rodeada por células inmunitarias. La *fase recurrente* casi siempre implica extensión de los efectos cardíacos. La *fase crónica* de la FR se caracteriza por deformidad permanente de las válvulas cardíacas y es causa frecuente de estenosis mitral. La CPR crónica casi nunca aparece hasta al menos 10 años después del ataque inicial, a veces décadas más tarde.

La mayoría de las personas con FR tiene antecedente de faringitis, cefalea, fiebre (38,3 °C a 40 °C), dolor abdominal, náuseas, vómito, ganglios inflamados (casi siempre en el ángulo mandibular) y otras manifestaciones de infección estreptocócica. Otras manifestaciones clínicas del episodio agudo de la FR se relacionan con el proceso inflamatorio agudo y las estructuras afectadas por la enfermedad. La evolución de este trastorno se caracteriza por un conjunto de hallazgos que incluyen poliartritis migratoria de articulaciones grandes, carditis, eritema marginado, nódulos subcutáneos y corea de Sydenham^{52, 53}. Los marcadores de laboratorio para la inflamación aguda incluyen aumento del conteo de leucocitos, de la VES y de la PCR. Esta elevación de los reactantes de fase aguda no es específica de la FR, pero aportan evidencia de una respuesta inflamatoria aguda.

Poliartritis. La poliartritis es la manifestación más frecuente, y a menudo la primera, de FR en el 75% de los casos. Puede ser el único criterio mayor en adolescentes y adultos. La artritis, que varía desde artralgia hasta artritis incapacitante, con frecuencia afecta articulaciones grandes, en particular rodillas y tobillos; es menos frecuente en muñecas, codos, hombros y caderas. Casi siempre es migratoria, afecta una articulación y luego cambia a otra. Sin

tratamiento, la artritis dura alrededor de 4 semanas. Una característica llamativa de la artritis reumática es la respuesta drástica (casi siempre en 48 h) a los salicilatos. Por lo general, la artritis cura por completo y no deja secuelas funcionales.

Carditis. La carditis reumática aguda, que complica la fase aguda de la FR, puede afectar el endocardio, miocardio o pericardio. El compromiso del endocardio y las estructuras valvulares es la causa de los efectos permanentes e incapacitantes de la FR. La carditis se manifiesta casi siempre como insuficiencia mitral, menos a menudo como insuficiencia aórtica, aunque puede afectar las 4 válvulas. Durante la etapa inflamatoria aguda de la enfermedad, las estructuras valvulares se encuentran rojas e inflamadas, y se desarrollan pequeñas lesiones vegetativas en las valvas valvulares. Los cambios inflamatorios agudos avanzan de manera gradual hasta el desarrollo de tejido cicatricial fibroso, que tiende a contraerse y deforman las valvas, con acortamiento de las cuerdas tendinosas. En algunos casos, los bordes o comisuras de las valvas se fusionan conforme procede la curación.

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis/valvulitis sin antecedente de CPR incluyen un soplo holosistólico apical de insuficiencia mitral o soplo diastólico temprano basal de insuficiencia aórtica. En algunos pacientes con antecedente de CPR, un cambio en las características de estos soplos o un nuevo soplo indicaría carditis reumática aguda.

Nódulos subcutáneos, eritema marginado y corea de Sydenham. Los *nódulos subcutáneos* son duros, indoloros y móviles, casi siempre se encuentran en los músculos extensores de la muñeca, codo, tobillo y rodilla; su tamaño varía desde 0,5 cm a 2 cm. Los nódulos subcutáneos rara vez aparecen solos en la FR, suelen formarse en presencia de carditis moderada o grave.

Las lesiones del *eritema marginado* son máculas semejantes a mapas que, por lo general, aparecen en el tronco o cara interna del brazo o muslo, pero nunca en la cara. Aparecen en una fase temprana de un ataque reumatoide y tienden a acompañarse de nódulos subcutáneos, como en la carditis. Estas manchas son transitorias y desaparecen durante la evolución de la enfermedad.

La *corea de Sydenham* es la principal manifestación del sistema nervioso central en la FR. Se observa con mayor frecuencia en niñas pequeñas y rara vez ocurre después de los 20 años de edad. Por lo general existe irritabilidad y otros trastornos del comportamiento de inicio insidioso. El niño a menudo está inquieto, llora con facilidad, comienza a caminar con torpeza y deja caer objetos. Los movimientos coreiformes son espontáneos, rápidos, sin propósito, erráticos

que interfieren con las actividades voluntarias. Son frecuentes los gestos faciales, incluso puede afectar el habla. La corea se autolimita, casi siempre evoluciona en semanas o meses, pero no son infrecuentes las recurrencias. Sólo es posible detectar una infección estreptocócica previa en 2 tercios de los casos, lo que dificulta más el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico

No hay pruebas de laboratorio específicas que puedan establecer el diagnóstico de FR. Debido a la variedad de signos y síntomas, se diseñaron los criterios de Jones para el diagnóstico de FR, propuestos por primera vez en 1944 y sometidos a múltiples revisiones de la AHA y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para ayudar a estandarizar el diagnóstico de la FR^{52, 53}. Los criterios de Jones dividen las manifestaciones clínicas en una categoría mayor y otra menor con base en la prevalencia y especificidad. La presencia de 2 signos mayores (carditis, poliartritis, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos) o un signo mayor y 2 menores (artralgia, fiebre y elevación de la VES, PCR o conteo de leucocitos), acompañados de evidencia de una infección previa por EGA, señalan una probabilidad alta de FR. La revisión más reciente de la OMS, en 2004, propone el diagnóstico de un episodio primario de FR, ataques recurrentes de FR con o sin CPR, corea reumática, carditis reumática de inicio insidioso y CPR crónica⁵³. La situación epidemiológica en la que se hace el diagnóstico de FR también se considera importante.

El empleo de la ecocardiografía ha mejorado la comprensión de la CPR aguda y crónica. Ayuda a valorar la gravedad de la estenosis o insuficiencia valvular; el tamaño de las cámaras y la función ventricular; y la presencia y tamaño de derrames pleurales. La ultrasonografía Doppler puede ayudar a identificar lesiones cardíacas en personas que no tienen signos típicos de compromiso cardíaco durante un ataque de FR, pero por ahora no se considera en criterio de Jones mayor o menor⁵³.

Tratamiento y prevención

Es importante el diagnóstico y tratamiento temprano de las infecciones estreptocócicas para prevenir la FR. El estándar de referencia para detectar la infección estreptocócica es el cultivo faríngeo. Sin embargo, se requieren 24 h a 48 h para obtener los resultados, lo que retrasa el tratamiento. El desarrollo de pruebas rápidas para detección de antígenos de EGA representa una solución al problema, al menos parcial. Tanto el cultivo faríngeo como las pruebas rápidas de antígeno son muy específicas para la infección por EGA, pero están limitadas

por su sensibilidad (el paciente puede tener un resultado negativo, pero tiene infección estreptocócica). Cuando se sospecha la infección, un resultado negativo de la prueba de antígeno debe confirmarse con un cultivo faríngeo⁵³. La presencia de EGA en la vía respiratoria superior puede indicar un estado portador o infeccioso; este último puede definirse por una respuesta ascendente de anticuerpos. Las pruebas serológicas para anticuerpos estreptocócicos (antiestreptolisina O y antidesoxirribonucleasa B) se realizan para obtener información retrospectiva de infecciones estreptocócicas recientes en personas con sospecha de FR aguda. Sin embargo, no hay una prueba de laboratorio individual que sea patognomónica para FR aguda o recurrente.

El tratamiento de la FR se diseñó para controlar la respuesta inflamatoria aguda y prevenir las complicaciones cardíacas y la recurrencia de la enfermedad. Durante la fase aguda, se prescriben antibióticos, antiinflamatorios y restricción selectiva de actividades. Ningún aislado clínico de EGA es resistente a la penicilina; por lo tanto, la penicilina u otro antibiótico (en pacientes hipersensibles a la penicilina) son el tratamiento de elección para la infección por EGA⁵³. Las cefalosporinas de espectro estrecho también se administran con éxito, pero deben evitarse en personas con antecedente de reacción anafiláctica a la penicilina. Pueden consumirse salicilatos y corticoesteroides para suprimir la respuesta inflamatoria, pero no deben administrarse hasta que se confirme el diagnóstico de FR. La cirugía está indicada para la valvulopatía reumática crónica y depende de la gravedad de los síntomas o la evidencia de que la función cardíaca tiene daño significativo. Los procedimientos utilizados incluyen comisurotomía mitral cerrada, reparación valvular y reemplazo valvular.

La persona que ya ha tenido un ataque de FR tiene riesgo alto de recurrencia después de infecciones faríngeas subsiguientes por EGA. La penicilina es el tratamiento de elección para la profilaxis secundaria, pero pueden consumirse sulfadiazina o eritromicina en personas alérgicas a penicilina. La duración de la profilaxis depende de que haya o no alteraciones valvulares residuales. Se recomienda que las personas con valvulopatía persistente reciban profilaxis al menos durante 5 años después del último episodio de FR aguda o hasta los 21 años de edad en ausencia de carditis⁵³. En la carditis moderada se recomienda que la reciban 10 años o hasta los 21 años de edad y en caso de CPR se recomienda profilaxis por 10 años o hasta los 40 años de edad. La observancia de un plan para la administración profiláctica de penicilina requiere que el paciente y su familia comprendan la justificación de tales medidas. También es necesario instruirlos para que informen las posibles

infecciones estreptocócicas a su médico e informen a su odontólogo sobre la enfermedad para que reciban la protección adecuada durante procedimientos dentales que puedan causar traumatismos a la mucosa bucal.

EN

RESUMEN

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.

CARDIOPATÍA VALVULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Señalar la función de las válvulas cardíacas y las alteraciones relacionadas en la función hemodinámica del corazón que ocurren en la enfermedad valvular.
- Comparar los efectos de la cardiopatía valvular por estenosis o insuficiencia mitral y aórtica en la función cardiovascular.

En las décadas pasadas se han realizado avances notables en el tratamiento y pronóstico de las personas con cardiopatía valvular. No hay duda de que se debe a los mejores métodos para la vigilancia invasiva de la función ventricular, mejoría en las válvulas prostéticas, avances en los procedimientos de reconstrucción valvular y el desarrollo de directrices útiles para mejorar el momento de las intervenciones quirúrgicas⁵⁵. Sin embargo, la cardiopatía valvular todavía causa mortalidad y morbilidad considerables.

Trastornos hemodinámicos

La función de las válvulas cardíacas es asegurar el flujo unidireccional de la

sangre por las cámaras cardíacas. La disfunción de las válvulas cardíacas puede ser consecuencia de muchos trastornos, como defectos congénitos, traumatismo, daño isquémico, cambios degenerativos e inflamación. Aunque cualquiera de las 4 válvulas cardíacas puede alterarse, el compromiso más frecuente ocurre en las válvulas mitral y aórtica. Los trastornos de las válvulas pulmonar y tricúspide no son tan frecuentes debido a la presión baja en las cámaras derechas del corazón.

Las válvulas cardíacas consisten en hojas delgadas de tejido fibroso resistente y flexible cubierto con endotelio y adheridas con firmeza por su base con los anillos valvulares fibrosos. En la base de la valva existen capilares y músculo liso, pero no se extienden por ella. Las valvas de las válvulas cardíacas pueden dañarse o convertirse en el sitio de un proceso inflamatorio que deforma su línea de cierre. La reparación de las valvas a menudo se relaciona con aumento del contenido de colágeno y cicatrización, lo que hace que las valvas se acorten y se vuelvan más rígidas. Los bordes de las valvas en cicatrización pueden fusionarse, por lo que la válvula no se abre o cierra de manera apropiada.

En la cardiopatía valvular existen 2 tipos de alteraciones mecánicas: estrechamiento de la abertura valvular, por lo que no se abre de manera adecuada, y distensión de la válvula, por lo que no se cierra de manera normal (figura 32-17). La *estenosis* se refiere al estrechamiento del orificio valvular y la incapacidad de las válvulas para abrirse de manera normal. El flujo sanguíneo por una válvula sana puede aumentar hasta 5 o 7 veces respecto al flujo en reposo; por consiguiente, la estenosis valvular debe ser grave para causar problemas. El estrechamiento significativo del orificio valvular aumenta la resistencia al flujo sanguíneo por la válvula, lo que convierte el flujo laminar suave en un flujo turbulento menos eficiente.

Esto incrementa el volumen y el trabajo para el vaciamiento de la cámara a través de una válvula estrecha, la aurícula izquierda en el caso de la estenosis mitral y el VI en la estenosis aórtica. Los síntomas casi siempre aparecen en situaciones con aumento en el flujo, como el ejercicio. Una válvula incompetente o insuficiente permite el flujo retrógrado cuando la válvula debiera estar cerrada, el flujo regresa hacia el VI durante la diástole cuando hay compromiso de la válvula aórtica y regresa a la aurícula izquierda durante la sístole cuando la afectada es la válvula mitral.

Los efectos de la cardiopatía valvular en la función cardíaca se deben a la alteración del flujo sanguíneo a través de la válvula y el aumento consecuente en la demanda de trabajo al corazón. Muchos defectos valvulares cardíacos se caracterizan por soplos cardíacos causados por el flujo sanguíneo turbulento a través de una válvula anómala. Los trastornos en el flujo valvular y el tamaño de las cámaras cardíacas para las valvulopatías aórtica y mitral se ilustran en la

figura 32-18.

La ecocardiografía, descrita antes en este capítulo, permite visualizar el movimiento valvular, los patrones de flujo y los patrones de cierre. La ultrasonografía Doppler en pulsos proporciona una estimación semicuantitativa o cualitativa de la gravedad de los gradientes transvalvulares, la presión sistólica ventricular derecha y la insuficiencia valvular. El Doppler de flujo a color presenta un patrón visual de la velocidad del flujo en una imagen ecocardiográfica 2D o tridimensional. Esto permite demostrar la turbulencia por las válvulas estenóticas e insuficientes.

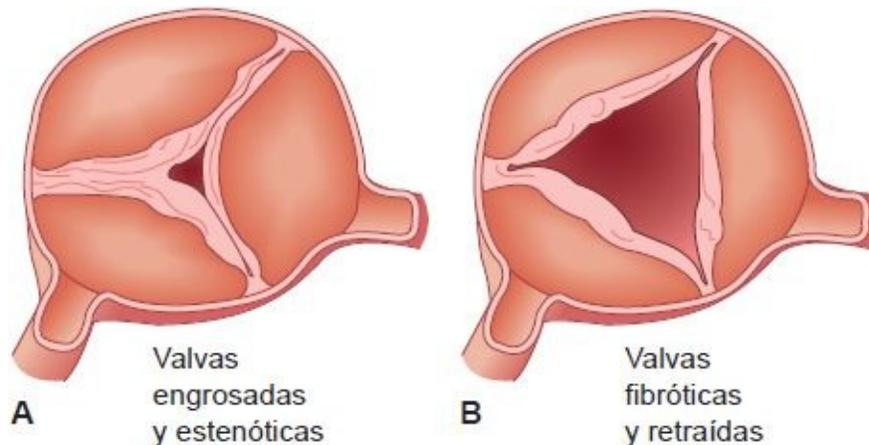


FIGURA 32-17 • Enfermedad de la válvula aórtica vista desde la aorta. (A) Estenosis de la abertura valvular. (B) Válvula incompetente o insuficiente que no se cierra por completo.

La ecocardiografía transesofágica con ultrasonografía Doppler se emplea para obtener datos ecocardiográficos cuando la transmisión superficial de las ondas sonoras es deficiente. Proporciona imágenes más claras y permite visualizar mejor las válvulas AV y las válvulas cardíacas prostéticas.

Trastornos de la válvula mitral

La válvula mitral controla la dirección del flujo entre la aurícula izquierda y el VI. Los márgenes o cúspides de las válvulas AV son más delgados que los de las válvulas semilunares; están fijos a los músculos papilares mediante las cuerdas tendinosas. Durante gran parte de la sístole, la válvula mitral está sometida a la presión alta generada por el VI que bombea sangre a la circulación sistémica. Durante este período de presión alta, las cuerdas tendinosas previenen la eversión de las valvas hacia la aurícula izquierda.

PUNTOS CLAVE

CARDIOPATÍA VALVULAR

- Las válvulas cardíacas determinan la dirección del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas.
- Los defectos cardíacos valvulares obstruyen el flujo sanguíneo (estenosis valvulares) o permiten el flujo retrógrado de la sangre (insuficiencia valvular).

Estenosis valvular mitral

La estenosis mitral es la abertura incompleta de la válvula mitral durante la diástole, con distensión auricular izquierda y llenado anómalo del VI. Por lo general, la estenosis mitral es resultado de FR^{55, 56}. Con menor frecuencia, el defecto es congénito y se manifiesta durante la lactancia o infancia temprana, o se produce en adultos de edad avanzada por calcificación del anillo valvular. La estenosis mitral es un trastorno progresivo que continúa toda la vida, con evolución lenta y estable en los primeros años, y aceleración progresiva en los subsiguientes.

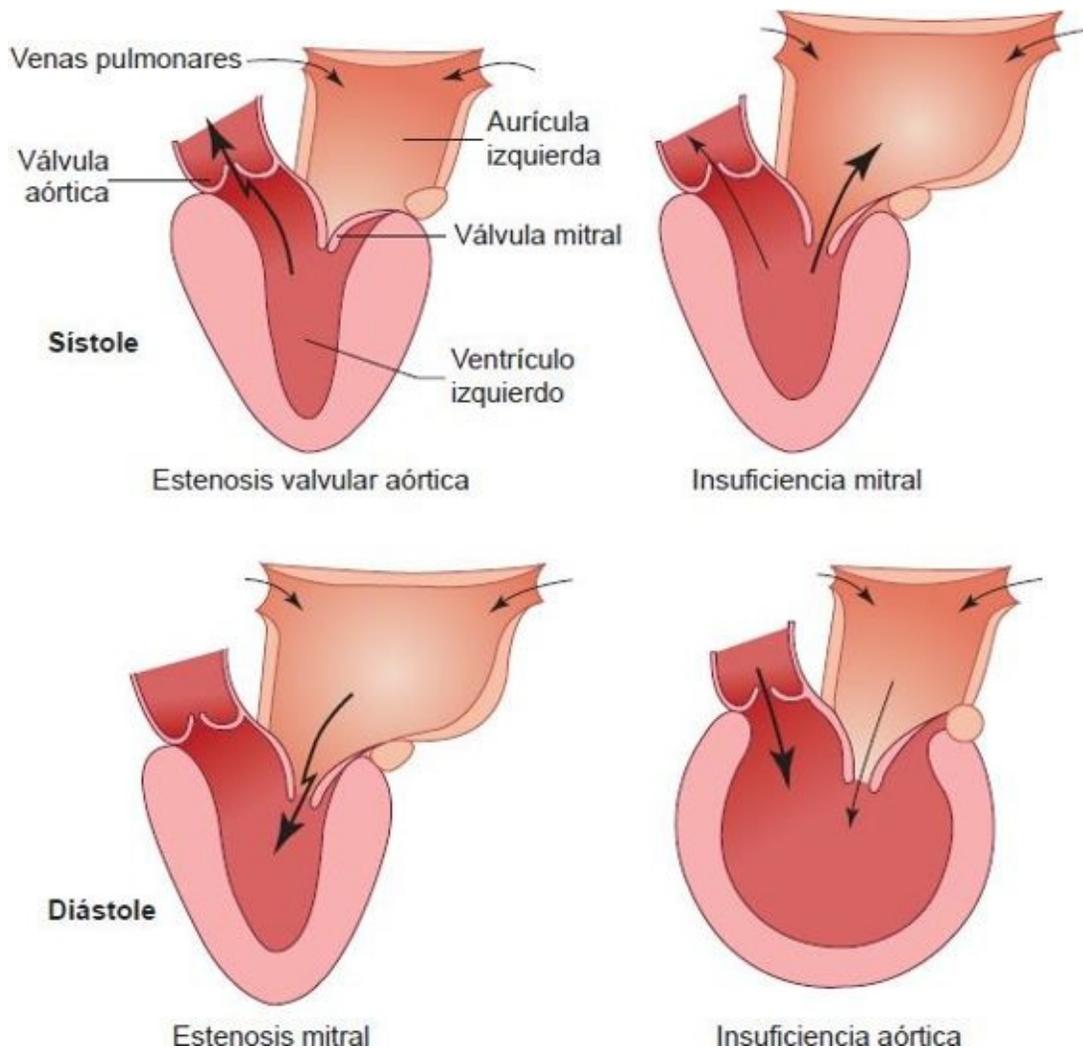


FIGURA 32-18 • Alteraciones hemodinámicas que acompañan a la estenosis valvular aórtica, insuficiencia mitral, estenosis mitral e insuficiencia aórtica. Las flechas delgadas indican la dirección del flujo normal y las flechas gruesas señalan la dirección del flujo anómalo.

Patogénesis. La estenosis mitral se caracteriza por el reemplazo valvular del tejido valvular por fibroso, además de rigidez y fusión del aparato valvular (figura 32-19). Por lo general, las cúspides mitrales se fusionan por los bordes y el compromiso de las cuerdas tendinosas causa acortamiento, lo que tira de las estructuras valvulares hacia un plano más profundo en los ventrículos. Conforme aumenta la resistencia al flujo por la válvula, la aurícula izquierda se dilata y la presión auricular izquierda se eleva⁵⁶. Al final, el aumento en la presión auricular izquierda se transmite al sistema venoso pulmonar, lo que causa congestión pulmonar.

La velocidad del flujo a través de la válvula depende del tamaño del orificio valvular, la presión de impulso (o sea, la presión auricular menos la

ventricular) y el tiempo disponible para el flujo durante la diástole. La superficie normal de la válvula mitral es de 4 cm² a 5 cm². Los síntomas se desarrollan conforme se incrementa el gradiente a través de la válvula, por lo que la presión auricular izquierda se vuelve mayor que la ventricular izquierda. Conforme el trastorno avanza, aparecen síntomas de descenso en el gasto cardíaco durante el esfuerzo extremo u otras situaciones que causen taquicardia y, por tanto, acorten el tiempo de llenado diastólico. En las etapas avanzadas de la enfermedad, la resistencia vascular pulmonar aumenta y se desarrolla hipertensión pulmonar; esto aumenta la presión contra la que debe bombear el ventrículo derecho y al final causa insuficiencia cardíaca derecha.

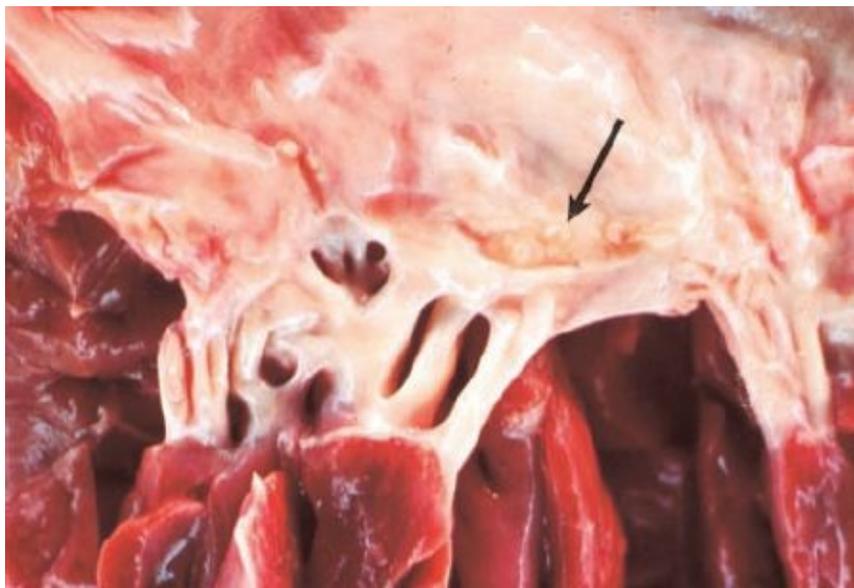


FIGURA 32-19 • Valvulitis reumática crónica. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas rígidas, engrosadas y fusionadas, con un orificio estrecho, lo que crea la apariencia típica en «boca de pez» de la estenosis mitral reumática (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 512). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de la estenosis mitral dependen de la gravedad de la obstrucción y se relacionan con el aumento en la presión auricular izquierda y la congestión pulmonar, descenso del gasto cardíaco por el llenado ventricular izquierdo alterado y el crecimiento auricular izquierdo con desarrollo de arritmias auriculares y trombos murales. Los síntomas son los de la insuficiencia cardíaca, con congestión pulmonar, disnea paroxística nocturna y ortopnea. Las palpitaciones, dolor torácico, debilidad y fatiga son quejas frecuentes.

Los latidos auriculares prematuros, la taquicardia auricular paroxística y la

fibrilación auricular pueden ser resultado de la distensión de la aurícula izquierda. La fibrosis de los haces internodales e interauriculares, junto con el daño al nodo senoauricular, pueden ser resultado del proceso reumático mismo. Entre el 30% y el 40% de los pacientes con estenosis mitral sintomática desarrolla fibrilación auricular⁵⁷. En conjunto, la fibrilación y la distensión predisponen a la formación de trombos murales. El riesgo de embolización arterial, en particular un accidente cerebrovascular, es mucho mayor en las personas con fibrilación auricular.

Diagnóstico. El soplo de la estenosis mitral se escucha durante la diástole, cuando la sangre fluye por el orificio valvular estrecho; por lo general, es un soplo grave y retumbante, se escucha mejor en la punta del corazón. El primer ruido cardíaco a menudo se acentúa y retrasa por el aumento de la presión auricular izquierda; es probable que un chasquido de apertura preceda al soplo diastólico como resultado del aumento en la presión auricular izquierda. Las ecocardiografías 2D y Doppler son las herramientas más usuales para diagnosticar la estenosis mitral. Estas ecocardiografías confirman el diagnóstico de estenosis mitral; permiten evaluar la morfología valvular mitral y la hemodinámica; y proporcionan medidas de la presión arterial pulmonar. También permiten descartar otras causas de estenosis mitral y ayudan a identificar el tratamiento más apropiado.

Tratamiento. El tratamiento médico de la estenosis mitral se enfoca en aliviar los signos del gasto cardíaco bajo y de la congestión pulmonar. Se inician diuréticos de asa para aliviar parte de la congestión. En la fibrilación auricular, los objetivos son controlar la frecuencia ventricular y prevenir la embolización sistémica con tratamiento anticoagulante. Se recomienda la profilaxis antibiótica contra la FR recurrente. Puede recurrirse a las intervenciones quirúrgicas, incluida la valvotomía con globo, comisurotomía y reparación o reemplazo valvular, para corregir la valvulopatía mitral degenerativa y funcional^{55 a 57}. La valvotomía mitral con globo es superior a la comisurotomía cerrada y abierta. Aunque en algunos países todavía se practica la comisurotomía cerrada, la mayoría de los centros eligen realizar el reemplazo valvular mitral si la valvotomía mitral con globo falla. El tipo de válvula de reemplazo depende un poco de las preferencias del paciente. Si se emplea una prótesis mecánica, es necesaria la anticoagulación de por vida.

Insuficiencia valvular mitral

La insuficiencia mitral se caracteriza por el cierre incompleto de la válvula

mitral, el volumen por latido del ventrículo izquierdo se divide entre el volumen por latido anterógrado que fluye por la aorta y el volumen por latido regurgitante que regresa a la aurícula izquierda durante la sístole (figura 32-18).

Etiología y patogénesis. La insuficiencia mitral puede ser resultado de muchos procesos. La CPR se relaciona con una válvula rígida y engrosada que no se abre o cierra por completo. Además de la CPR, la insuficiencia mitral puede ser consecuencia de la ruptura de las cuerdas tendinosas o los músculos papilares, disfunción del músculo papilar o estiramiento de las estructuras valvulares por dilatación del VI o el orificio valvular. El prolapso de la válvula mitral es causa frecuente de la insuficiencia mitral.

La insuficiencia mitral aguda puede ocurrir en forma súbita, como en la disfunción del músculo papilar después de un infarto de miocardio, perforación valvular en la EI o ruptura de las cuerdas tendinosas en el prolapso de la válvula mitral. En la insuficiencia mitral aguda grave, la sobrecarga de volumen aguda aumenta la precarga ventricular izquierda, lo que permite un aumento modesto en el volumen por latido del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el volumen por latido anterógrado (el que pasa por la aorta a la circulación sistémica) se reduce y el volumen por latido regurgitante produce un aumento rápido de la presión auricular izquierda, edema pulmonar y descenso del gasto cardíaco. La insuficiencia mitral aguda casi siempre causa síntomas. Si es grave, a menudo está indicado el reemplazo valvular.

Los cambios hemolíticos relacionados con la insuficiencia mitral crónica son más lentos, permiten la activación de mecanismos compensatorios. El aumento en el volumen ventricular izquierdo al final de la diástole permite aumentar el volumen por latido total, con restauración del flujo anterógrado hacia la aorta. La precarga aumentada y la poscarga normal o reducida (producida por la descarga del VI hacia la aurícula izquierda) facilitan la expulsión ventricular normal. Al mismo tiempo, un aumento gradual en el tamaño del ventrículo izquierdo permite que se adapte al volumen regurgitante con una presión de llenado más baja.

Manifestaciones clínicas. El aumento en el trabajo por volumen relacionado con la insuficiencia mitral es relativamente bien tolerado y muchas personas con el trastorno permanecen asintomáticas por muchos años, desarrollan síntomas entre 6 y 10 años después del diagnóstico. El grado de crecimiento ventricular izquierdo refleja la gravedad de la insuficiencia⁵⁸. Conforme el trastorno evoluciona, la función ventricular izquierda se altera, el volumen por latido anterógrado (aórtico) disminuye y la presión auricular izquierda aumenta, con el

desarrollo subsiguiente de congestión pulmonar. Los síntomas típicos son los de la insuficiencia cardíaca del VI, como disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y ortopnea. La cirugía debe realizarse antes de que aparezcan estos síntomas.

Una manifestación característica de la insuficiencia mitral es el crecimiento del VI, un impulso ventricular izquierdo hiperdinámico y un soplo pansistólico (durante toda la sístole). Como la estenosis mitral, la insuficiencia mitral predispone a la fibrilación auricular.

Diagnóstico y tratamiento. La ecocardiografía Doppler 2D es útil en la insuficiencia mitral para evaluar el tamaño del ventrículo y aurícula izquierdos, medir la fracción de expulsión y ayudar en la toma de decisiones sobre la cirugía mediante la valoración de la gravedad de la insuficiencia. En algunas personas con insuficiencia mitral, la reducción de la precarga puede ser provechosa y puede tratarse con inhibidores de la ECA y control de la frecuencia biventricular. Las cirugías utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia mitral incluyen reparación valvular y reemplazo valvular, con o sin retiro del aparato mitral. La cirugía valvular mitral se recomienda en la insuficiencia mitral grave o en pacientes sintomáticos, cuando es posible que la insuficiencia mitral se subestime. La reparación valvular mitral evita el empleo de anti-coagulantes necesarios en caso de implantar válvulas artificiales⁵⁸.

Prolapso de la válvula mitral

En ocasiones se denomina *síndrome de válvula mitral floja*, el prolapso mitral ocurre en el 1% al 2,5% de la población general.⁵⁷ El trastorno es más frecuente en mujeres que en varones y tiene una base familiar. El prolapso mitral familiar se transmite como rasgo autosómico y se han identificado varios locus cromosómicos. Aunque casi siempre se desconoce la causa del trastorno, se relaciona con síndrome de Marfan, osteogénesis imperfecta y otros trastorno del tejido conectivo, así como con trastornos cardíacos, hemáticos, neuroendocrinos, metabólicos y psicológicos.

Patogénesis. Los hallazgos patológicos en personas con prolapso de la válvula mitral incluyen degeneración mixedematosa (mucinoso) de las valvas que aumenta su tamaño y las vuelve laxas, por lo que se prolapsan o regresan hacia la aurícula izquierda durante la sístole (figura 32-20)⁵⁵.

Los cambios fibróticos secundarios reflejan el estrés y la lesión que los movimientos de peloteo imponen a la válvula. Ciertas formas de prolapso mitral pueden deberse a trastornos miocárdicos que imponen un estrés excesivo a la

válvula mitral por el movimiento anómalo de la pared ventricular o el músculo papilar. El prolapso de la válvula mitral puede o no causar insuficiencia mitral.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. La mayoría de las personas con prolapso de la válvula mitral permanece asintomática y el trastorno se descubre durante un examen clínico de rutina. Una minoría de los sujetos tiene dolor torácico semejante a angina, disnea, fatiga, ansiedad, palpitaciones y sensación de desmayo. A diferencia de la angina, el dolor torácico a menudo es prolongado, poco definido y no se relaciona con ejercicio ni esfuerzo. El dolor se atribuye a la isquemia causada por la tracción de las valvas prolapsadas. La ansiedad, palpitaciones y arritmias pueden ser consecuencia de la función anómala del sistema nervioso autónomo que a menudo acompaña al trastorno. Este problema se caracteriza por un conjunto de hallazgos en la auscultación que van desde una forma silenciosa hasta uno o más chasquidos mesosistólicos seguidos por un soplo holosistólico o sistólico tardío. Los chasquidos se producen por la tensión súbita del aparato valvular mitral cuando las válvulas prolapsan. La ecocardiografía Doppler y la 2D son estudios no invasivos valiosos para el diagnóstico del prolapso de la válvula mitral.

Tratamiento. El tratamiento del prolapso valvular mitral se enfoca en aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones⁵⁷. Las personas con palpitaciones y taquiarritmias leves o aumento de las manifestaciones adrenérgicas, así como aquellas con molestia torácica, ansiedad y fatiga, a menudo responden al tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos. En muchos casos, la eliminación de estimulantes como la cafeína, alcohol y cigarrillos puede ser suficiente para controlar los síntomas. Los ataques isquémicos transitorios son más frecuentes en personas con prolapso de la válvula mitral. Por lo tanto, en personas con episodios confirmados que mantienen la frecuencia sinusal y no tienen trombos auriculares, se recomienda el tratamiento diario con ácido acetilsalicílico. A la mayoría de los pacientes con prolapso mitral se les alienta a practicar ejercicio regular y llevar una vida normal. Las personas que desarrollan disfunción valvular grave a veces requieren cirugía valvular.

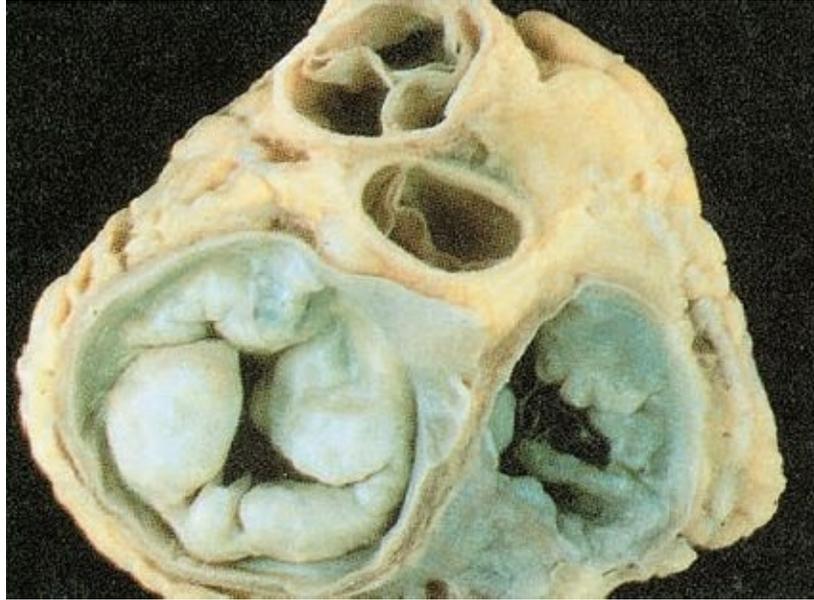


FIGURA 32-20 • Prolapso de la válvula mitral. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas redundantes y deformadas que se inflan hacia la cavidad auricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 518). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Trastornos valvulares aórticos

La válvula aórtica se localiza entre el VI y la aorta. Tiene 3 cúspides y a veces se denomina *válvula semilunar aórtica* porque sus valvas tienen forma de media luna (figura 32-17). La válvula aórtica no tiene cuerdas tendinosas. Aunque sus estructuras son similares, las cúspides de la válvula aórtica son más gruesas que las de mitrales. La capa media de la válvula aórtica está engrosada cerca del medio, donde las 3 valvas se unen, lo que asegura un sello hermético. Entre el tejido engrosado y los márgenes libres, las valvas son más delgadas y ligeras.

Un aspecto importante de la válvula aórtica es la localización de los orificios para las 2 arterias coronarias principales, que se sitúan detrás de la válvula y en ángulos rectos con la dirección del flujo sanguíneo. La presión lateral en la aorta es lo que impulsa la sangre hacia las arterias coronarias. Durante la fase de expulsión del ciclo cardíaco, la presión lateral disminuye por la conversión de la energía potencial en energía cinética conforme la sangre se desplaza hacia la aorta. Este proceso se exagera en la estenosis valvular aórtica porque la velocidad del flujo es muy alta.

Estenosis valvular aórtica

La estenosis valvular aórtica, a menudo referida sólo como *estenosis aórtica*, se

caracteriza por aumento en la resistencia a la expulsión de sangre del VI a la aorta (figura 32-18). Las causas más frecuentes de estenosis aórtica son malformaciones congénitas de la válvula y calcificación adquirida de la válvula normal con 3 valvas. Las malformaciones congénitas pueden dar lugar a válvulas con una cúspide, bicúspides o con valvas malformadas. La estenosis aórtica adquirida casi siempre es consecuencia de la calcificación relacionada con el «desgaste y desgarró» normal de una válvula aórtica hasta entonces normal o de válvulas bicúspides congénitas (en cerca del 1% de la población)⁵⁹. La incidencia de estenosis valvular aórtica adquirida es del 2% al 4% en los adultos mayores de 65 años de edad⁵⁹.

Patogénesis. La progresión de la estenosis aórtica calcificada casi siempre es lenta y varía mucho de una persona a otra. Los cambios valvulares varían desde el engrosamiento leve sin obstrucción a la calcificación grave con alteración del movimiento de las valvas y obstrucción al flujo de salida del VI⁵⁹. Los procesos en el desarrollo de la valvulopatía aórtica calcificada son similares a los de la EAC. Ambos trastornos son más frecuentes en varones, personas de edad avanzada y personas con hipercolesterolemia; y ambos se deben en parte a un proceso inflamatorio⁵⁹. Las lesiones tempranas de la esclerosis aórtica muestran lesiones subendoteliales similares a placas, parecidas a la lesión aterosclerótica en su fase inicial. La esclerosis aórtica se distingue de la estenosis aórtica por el grado de compromiso valvular. En la esclerosis aórtica, las valvas están engrosadas, pero la obstrucción al flujo es mínima, mientras que en la estenosis aórtica, el área funcional de la válvula ha disminuido lo suficiente para causar obstrucción mensurable al flujo de salida. La calcificación de la válvula aórtica evoluciona de la base de las cúspides a las valvas. Esto reduce el movimiento de las valvas y la superficie efectiva, pero sin fusión de las comisuras. Conforme avanza la calcificación, las valvas se vuelven más rígidas, se agrava la obstrucción al flujo de salida ventricular izquierdo y la fusión de las comisuras causa estenosis aórtica.

Como la estenosis aórtica se desarrolla en forma gradual, el VI tiene tiempo para adaptarse. Con el aumento en la presión sistólica secundario a la obstrucción, la pared ventricular izquierda se vuelve más gruesa, o experimenta hipertrofia, pero se conserva el volumen normal de la cámara. Este aumento en el grosor de la pared puede mantener una fracción de expulsión normal. Existen pocas alteraciones hemodinámicas conforme el área de la válvula se reduce de su cifra normal a la mitad (de los 3 cm² a 4 cm² normales a 1,5 cm² a 2 cm²). Sin embargo, una reducción adicional del área valvular, de la mitad a un cuarto de la superficie normal, produce una obstrucción grave al flujo, con sobrecarga de

presión progresiva en el VI. En ese momento, el trabajo aumentado del corazón empieza a rebasar la reserva de flujo sanguíneo coronario, lo que causa disfunción sistólica y diastólica, y signos de insuficiencia cardíaca^{55, 59, 60}.

Diagnóstico. La estenosis aórtica casi siempre se diagnostica por primera vez por auscultación de un soplo sistólico de expulsión intenso o un segundo ruido cardíaco único o con separación paradójica. Al final se desarrollan las manifestaciones típicas de angina, síncope e insuficiencia cardíaca, aunque debe vigilarse de cerca la aparición de signos más sutiles de disminución en la tolerancia al ejercicio o disnea de esfuerzo. La angina ocurre en casi 2 tercios de las personas con estenosis aórtica avanzada y es similar a la observada en la EAC. La disnea, fatiga notable, cianosis periférica y otros signos de insuficiencia cardíaca con gasto bajo no son prominentes hasta una etapa avanzada de la enfermedad. La razón más frecuente del síncope (desmayo) es el decremento de la circulación cerebral que ocurre durante el esfuerzo, cuando la presión arterial disminuye como consecuencia de la vasodilatación en presencia del gasto cardíaco fijo.

Puede emplearse la ecocardiografía para evaluar la gravedad de las lesiones aórticas calcificadas, el tamaño y la función del ventrículo izquierdo, el grado de hipertrofia ventricular, y la presencia de trastornos valvulares relacionados. Esta herramienta forma parte importante en la toma de decisiones para el reemplazo valvular aórtico. La evaluación ecocardiográfica se recomienda:

- Cada año en personas con estenosis aórtica grave.
- Cada 1 a 2 años en caso de estenosis moderada.
- Cada 3 a 5 años con estenosis leve.

Tratamiento. No existe un tratamiento médico para la estenosis aórtica grave, aunque está indicada la modificación intensiva de los factores de riesgo, como la reducción de lípidos y el tratamiento antihipertensivo^{59 a 61}. En niños con estenosis aórtica congénita, las valvas están sólo fusionadas y la valvulotomía con globo puede producir un beneficio sustancial; el reemplazo valvular es el tratamiento más efectivo. Las intervenciones médicas se prescriben para aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca en pacientes inelegibles para la intervención quirúrgica. Para pacientes con estenosis aórtica sintomática, el reemplazo valvular casi siempre mejora los síntomas.

Insuficiencia valvular aórtica

La insuficiencia valvular aórtica (insuficiencia aórtica) es resultado de la

incompetencia valvular que permite el reflujo de sangre al VI durante la diástole (figura 32-18). Como resultado, el VI debe aumentar su volumen por latido para incluir la sangre que entra de los pulmones y la que refluye por la válvula insuficiente.

Etiología y patogénesis. Este defecto puede ser resultado de trastornos que causan cicatrización de las valvas o aumento del orificio valvular a un grado tal que las valvas ya no pueden cerrar. Hay varias causas de insuficiencia aórtica: FR, dilatación idiopática de la aorta, anomalías congénitas, EI y síndrome de Marfan. Otras causas incluyen hipertensión, traumatismo y fallo de una válvula protética.

La insuficiencia aórtica aguda se caracteriza por la llegada de un gran volumen regurgitante súbito al VI de tamaño normal que no tuvo tiempo para adaptarse a la sobrecarga de volumen. Por lo general se debe a trastornos como la EI, traumatismo o disección aórtica. Aunque el corazón responde mediante mecanismos explicados por la ley de Frank-Starling y aumento en la frecuencia cardíaca, estos mecanismos compensatorios no pueden mantener el gasto cardíaco. Como resultado, hay un aumento intenso en la presión ventricular izquierda al final de la diástole que se transmite a la aurícula izquierda y las venas pulmonares, lo que culmina con edema pulmonar. El descenso en el gasto cardíaco activa la estimulación simpática, con aumento consecuente en la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica que agravan la insuficiencia valvular. La muerte por el edema pulmonar, arritmias ventriculares o colapso circulatorio es frecuente en la insuficiencia aórtica aguda grave.

La insuficiencia aórtica crónica, casi siempre de inicio gradual, es un trastorno que combina sobrecarga de volumen y presión en el ventrículo izquierdo. Conforme aumenta la deformidad valvular, el flujo regurgitante hacia el VI aumenta, la presión arterial diastólica cae y el VI crece cada vez más. Desde el punto de vista hemodinámico, el aumento en el volumen ventricular izquierdo deriva en la expulsión de un volumen por latido grande, casi siempre adecuado para mantener el gasto cardíaco anterógrado hasta una fase avanzada de la enfermedad. La mayoría de las personas se mantiene asintomática durante esta fase compensada, que puede durar décadas. Es posible que durante muchos años el único signo sea un soplo aórtico sistólico suave.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Conforme la enfermedad avanza, aparecen los signos y síntomas de insuficiencia ventricular izquierda, que incluyen disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. En la insuficiencia aórtica, la falta de cierre valvular aórtico durante la diástole causa

una caída anómala en la presión diastólica. Como el flujo sanguíneo coronario es mayor durante la diástole, el descenso de la presión diastólica reduce la perfusión coronaria. Aunque la angina es rara, puede ocurrir cuando la frecuencia cardíaca y la presión diastólica caen mucho. Las personas con insuficiencia aórtica grave a menudo se quejan de una conciencia incómoda de sus latidos cardíacos, sobre todo cuando están acostados, y molestia torácica causada por el golpeteo del corazón contra la pared torácica. La taquicardia que ocurre durante el estrés emocional o el esfuerzo puede causar palpitaciones, sensación de golpeteo en la cabeza y contracciones ventriculares prematuras.

Los principales hallazgos físicos se relacionan con la ampliación de la presión del pulso arterial. Los sonidos de Korotkoff pueden persistir hasta cero, aunque la presión intraarterial rara vez es menor de 30 mm Hg⁵⁹. El volumen por latido grande y la presión amplia del pulso pueden causar pulsaciones carotídeas prominentes en el cuello (pulso de Corrigan), inclinaciones de la cabeza (signo de de Musset), pulsaciones sistólicas en el lecho ungueal de la mano bajo presión suave (pulso de Quincke), pulsos periféricos intensos y *shock* ventricular izquierdo que causa movimiento torácico con cada latido. El pulso hipercinético de la insuficiencia aórtica más grave, llamado *pulso en martillo hidráulico*, se caracteriza por distensión y colapso rápido de la arteria. La turbulencia del flujo a través de la válvula aórtica produce un soplo holodiastólico descendente que se escucha mejor en el borde esternal izquierdo. En la insuficiencia aórtica grave puede escucharse un retumbo mesodiastólico en la punta llamado soplo de *Austin-Flint*.

Tratamiento. El tratamiento para la insuficiencia aórtica crónica grave es el reemplazo de la válvula. La cirugía se recomienda siempre que los pacientes tengan síntomas, sin importar cuál sea la función ventricular izquierda. En pacientes asintomáticos existe controversia acerca del reemplazo valvular. Sin embargo, en sujetos con disfunción ventricular izquierda o con dilatación ventricular izquierda grave también se recomienda el reemplazo valvular, incluso en ausencia de síntomas⁵⁹.

El tratamiento médico en la insuficiencia aórtica ha evaluado en estudios clínicos. Su objetivo es mejorar el volumen por latido anterógrado y reducir el volumen regurgitante, casi siempre con fármacos que reducen la poscarga. No hay una indicación sólida para el tratamiento médico según los estudios clínicos. Sólo existe una recomendación débil para disminuir la poscarga. El medicamento de primera línea recomendado para pacientes con insuficiencia aórtica grave asintomática, sobre todo en hipertensos, es un inhibidor de la ECA. La cirugía se mantiene como la principal terapéutica para la insuficiencia aórtica

grave⁵⁹.

EN

RESUMEN

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.

ENFERMEDAD CARDÍACA EN LACTANTES Y NIÑOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el flujo sanguíneo en la circulación fetal; describir la función de la ventana oval y el conducto arterioso; y describir los cambios en la función circulatoria que ocurren durante el nacimiento.
- Describir los efectos anatómicos y los patrones alterados del flujo sanguíneo en niños con defectos en el tabique interauricular, defectos en el tabique interventricular, defectos en el cojinete endocárdico, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, persistencia del conducto arterioso, trasposición de grandes vasos, coartación aórtica y anatomía con ventrículo único.
- Describir las manifestaciones presentes en las fases aguda, subaguda y convaleciente de la enfermedad de Kawasaki.

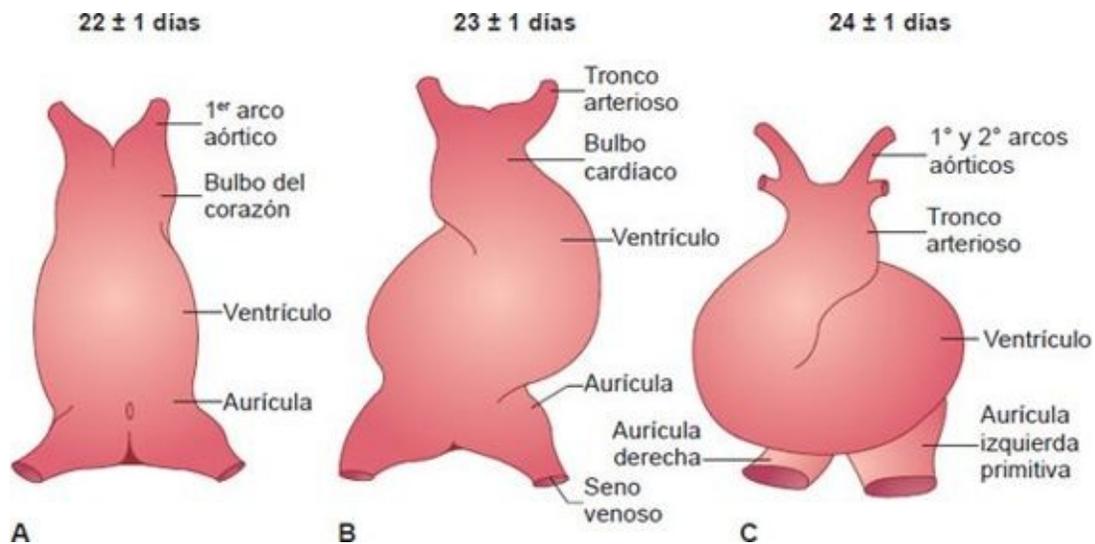


FIGURA 32-21 • Prolapso de la válvula mitral. Una vista de la válvula mitral desde la aurícula izquierda muestra las valvas redundantes y deformadas que se inflan hacia la cavidad auricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 518). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque cada año miles de lactantes tendrá una cardiopatía congénita, otros niños desarrollarán un trastorno cardíaco adquirido, incluida la enfermedad de Kawasaki.

Desarrollo embrionario del corazón

El corazón es el primer órgano funcional del embrión. Sus primeros movimientos pulsátiles comienzan en la tercera semana después de la concepción. Este desarrollo temprano del corazón es esencial para el embrión que crece con rapidez como una forma de circular los nutrientes y eliminar los productos de desecho. La mayor parte del desarrollo del corazón y los vasos sanguíneos ocurre entre la tercera y la octava semanas de vida embrionaria⁶².

El corazón en desarrollo comienza como 2 tubos de endotelio que se fusionan en una sola estructura tubular⁶². Las estructuras cardíacas tempranas se desarrollan conforme el corazón se alarga y adquiere dilataciones y constricciones alternadas. Primero se desarrollan una sola aurícula y un ventrículo, junto con el bulbo del corazón (figura 32-21). A esto le sigue la formación del tronco arterioso y el seno venoso, un espacio venoso grande que recibe sangre del embrión y la placenta en desarrollo. Los movimientos pulsátiles tempranos del corazón comienzan en el seno venoso y desplazan la sangre fuera del corazón a través del bulbo del corazón, el tronco arterioso y los arcos aórticos.

El ritmo de crecimiento distinto de las estructuras cardíacas primitivas, junto con la fijación del corazón en sus extremos venoso y arterial, hacen que el corazón tubular se flexione sobre sí mismo. Conforme el corazón se dobla, la aurícula y el seno venoso quedan detrás del bulbo cardíaco, el tronco arterioso y el ventrículo. Este plegamiento del corazón primitivo da lugar a la alineación del corazón en el lado izquierdo del tórax, con la aurícula situada detrás del ventrículo. La rotación anómala durante la formación del asa ventricular puede causar varias posiciones anómalas, como la dextroposición del corazón.

El corazón embrionario continúa su desarrollo con la división de las cámaras. El fraccionamiento del conducto AV, la aurícula y el ventrículo comienza en la cuarta semana, para la quinta está completo. La tabicación del corazón comienza cuando se forman paquetes tisulares llamados *cojinetes endocárdicos* en la parte media de las paredes dorsal y ventral del corazón, en la región del conducto AV, y comienzan a crecer hacia el centro. Hasta que comienza la tabicación, existe un solo conducto AV ente las aurículas y los ventrículos. Conforme crecen los cojinetes endocárdicos, se unen y fusionan para separar los conductos AV derecho e izquierdo (figura 32-22). Las válvulas mitral y tricúspide se desarrollan en estos conductos. Los cojinetes endocárdicos también contribuyen a la formación de partes de los tabiques auricular y ventricular. Los defectos en la formación del cojinete endocárdico pueden causar anomalías septales auriculares y ventriculares, defectos completos en el

conducto AV y anomalías en las válvulas mitral y tricúspide.

La separación de los ventrículos comienza con el crecimiento del tabique interventricular desde el piso del ventrículo hacia arriba, a los cojinetes endocárdicos. La fusión de los cojinetes endocárdicos con el tabique interventricular se completa hacia el final de la séptima semana.

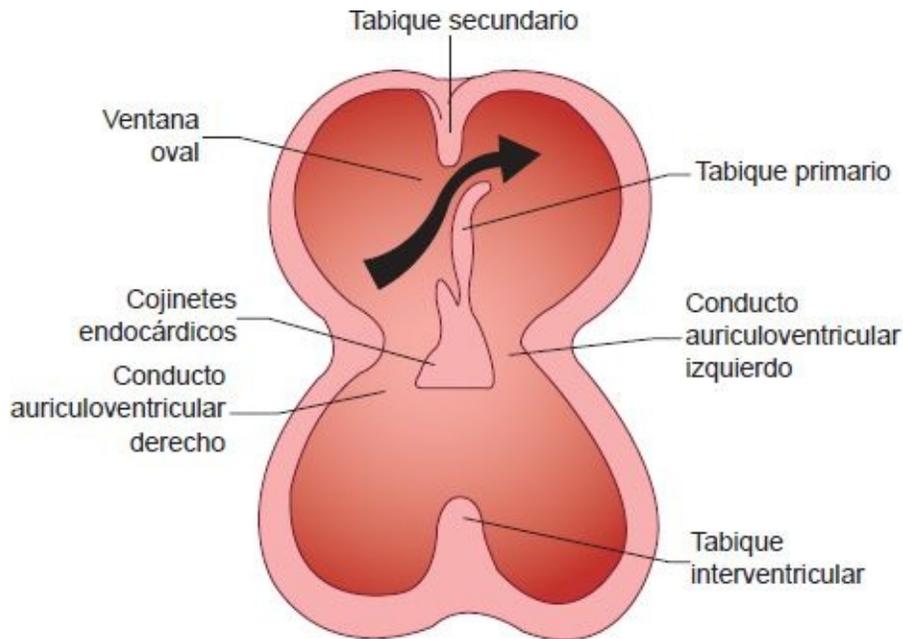


FIGURA 32-22 • Desarrollo de los cojinetes endocárdicos; conductos auriculoventriculares derecho e izquierdo; tabique interventricular; y tabique primario y tabique secundario de la ventana oval. Nótese que la sangre de la aurícula derecha fluye por la ventana oval a la aurícula izquierda.

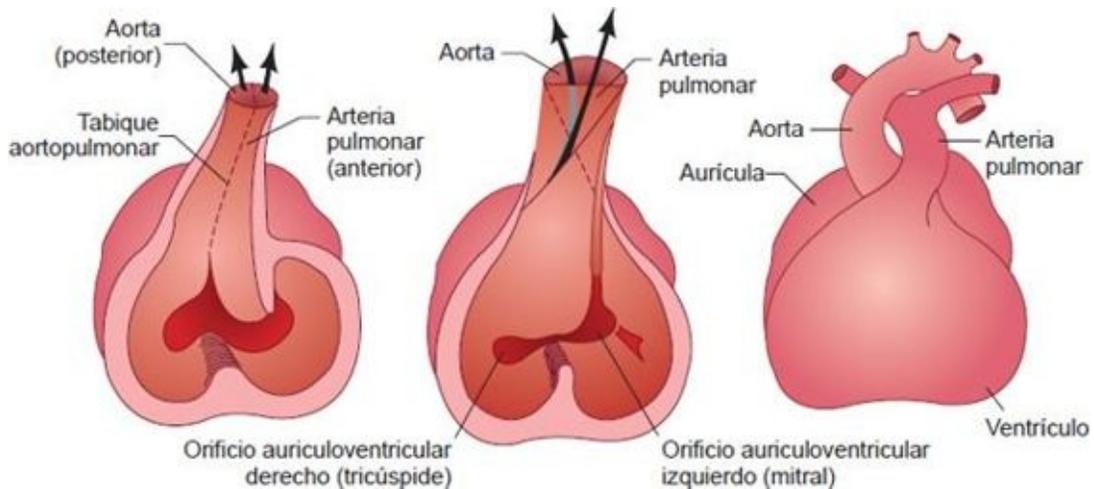


FIGURA 32-23 • Separación y giro del tronco arterioso para formar la arteria pulmonar y la aorta.

La división del tabique auricular es más compleja y ocurre en 2 etapas;

comienza con la formación de una delgada membrana en forma de medialuna llamada *tabique primario* que surge de la parte anterosuperior del corazón y crece hacia los cojinetes endocárdicos, pero deja una abertura llamada *orificio primario (foramen primum)* entre su borde inferior y los cojinetes endocárdicos. Una segunda membrana, llamada *tabique secundario*, también comienza a crecer de la pared superior de la aurícula, a la derecha del tabique primario. Conforme esta membrana crece hacia los cojinetes endocárdicos, se superpone poco a poco sobre una abertura en la parte superior del tabique primario, con lo que se forma una abertura oval con una válvula del tipo solapa llamada *ventana oval* (figura 32-22). La parte superior del tabique primitivo desaparece de manera gradual, la parte restante se convierte en la válvula de la ventana oval. La ventana oval constituye una vía de comunicación entre las 2 cámaras superiores del corazón. Esta abertura, que casi siempre se cierra poco después del nacimiento, permite que la sangre de la vena umbilical llegue de manera directa al lado izquierdo del corazón, sin pasar por los pulmones.

Para completar la transformación en un corazón de 4 cámaras, debe haber mecanismos que separen la sangre bombeada del lado derecho del corazón, que se desvía a la circulación pulmonar, de la sangre bombeada por el lado izquierdo del corazón, que se dirige a la circulación sistémica. Esta separación del flujo se acompaña de cambios en el desarrollo de los conductos de salida del corazón tubular, el *bulbo del corazón* y el *tronco arterioso* (figura 32-23). Conforme estos vasos adquieren una forma espiral y se dividen, la aorta toma su posición posterior y a la derecha de la arteria pulmonar. La formación alterada de espirales durante esta etapa del desarrollo puede generar defectos como la *trasposición de los grandes vasos*.

En el proceso de formar un tronco pulmonar y aorta separados, se desarrolla un vaso llamado *conducto arterioso*. Este vaso, que conecta la arteria pulmonar y la aorta, permite que la sangre que entra al tronco pulmonar se desvíe hacia la aorta como una forma de evitar el paso por los pulmones. Como la ventana oval, el conducto arterioso casi siempre se cierra poco después del nacimiento⁶².

Circulación fetal y perinatal

La circulación fetal tiene diferencias anatómicas y fisiológicas con respecto a la circulación posnatal. El flujo sanguíneo en la circulación fetal es paralelo, no en serie, la mayor parte del gasto del ventrículo derecho se dirige a la placenta para captación de oxígeno y el VI bombea sangre al corazón, cerebro y a la parte superior del feto, sobre todo⁶³. Antes del nacimiento, la oxigenación sanguínea

ocurre en la placenta, después del nacimiento ocurre en los pulmones. El feto se mantiene en un estado con baja oxigenación (PO_2 30 mm Hg a 35 mm Hg; saturación de hemoglobina con O_2 , del 60% al 70%). Para compensarlo, el gasto cardíaco fetal es más alto que en cualquier otra etapa de la vida (400 ml/kg/min a 500 ml/kg/min) y la hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad por el oxígeno⁶³. Además, los vasos pulmonares del feto están muy constreñidos porque los pulmones están llenos de líquido y porque en el feto existe un estímulo hipóxico intenso para la vasoconstricción. Como resultado, el flujo sanguíneo por los pulmones es menor que en cualquier otro momento de la vida.

En el feto, la sangre entra a la circulación por la vena umbilical y regresa a la placenta por las 2 arterias umbilicales (figura 32-24). Un vaso llamado *conducto venoso* permite que la mayor parte de la sangre de la vena umbilical evite el paso por la circulación hepática y llegue directamente a la vena cava inferior. La sangre fluye de la vena cava inferior a la aurícula derecha, donde cerca del 40% del volumen sanguíneo pasa por la ventana oval a la aurícula izquierda, luego al ventrículo izquierdo y se expulsa a la aorta ascendente para irrigar la cabeza y las extremidades superiores. De esta manera, la sangre mejor oxigenada de la placenta se utiliza para la perfusión cerebral. Al mismo tiempo, la sangre venosa de la cabeza y las extremidades superiores regresa al lado derecho del corazón a través de la vena cava superior, pasa al ventrículo derecho y se expulsa por la arteria pulmonar. Debido a la resistencia vascular pulmonar muy alta, casi el 90% de la sangre expulsada a la arteria pulmonar se desvía por el conducto arterioso a la aorta descendente. Esta sangre irriga las extremidades inferiores y regresa a la placenta por las arterias umbilicales.

Al nacer, el lactante respira por primera vez y cambia de la oxigenación placentaria de la sangre a la oxigenación pulmonar. Los cambios más drásticos en la circulación después del nacimiento son la eliminación del lecho vascular placentario de baja resistencia y la vasodilatación pulmonar marcada que se produce con el inicio de la ventilación. Unos minutos después del nacimiento, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta de 35 ml/kg/min a 160 ml/kg/min o 200 ml/kg/min⁶³. La presión en la circulación pulmonar y el lado derecho del corazón cae conforme el líquido pulmonar se sustituye por aire y conforme la expansión pulmonar disminuye la presión transmitida a los vasos sanguíneos pulmonares. Con la inflación pulmonar, la tensión alveolar de oxígeno aumenta, lo que revierte la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxemia en la circulación fetal. El pinzamiento del cordón y la eliminación de la circulación placentaria de baja resistencia producen un aumento en la resistencia vascular sistémica, con un aumento consecuente en la presión ventricular izquierda. El

descenso resultante en la presión auricular derecha y el incremento en la presión auricular izquierda producen el cierre de la válvula de tapa de la ventana oval. La reversión del estado hipoxémico fetal también causa constricción del músculo liso ductal, lo que contribuye al cierre del conducto arterioso a las 72 h después del nacimiento. Luego del descenso súbito inicial de la resistencia vascular pulmonar, existe un descenso más gradual en la resistencia vascular pulmonar derivado de la regresión de la capa muscular lisa medial en las arterias pulmonares. Durante las primeras 2 a 9 semanas de edad, el adelgazamiento gradual de la capa de músculo liso produce descensos adicionales en la resistencia vascular pulmonar. Para cuando un lactante a término saludable tiene varias semanas de edad, la resistencia vascular pulmonar ya descendió a los niveles del adulto.

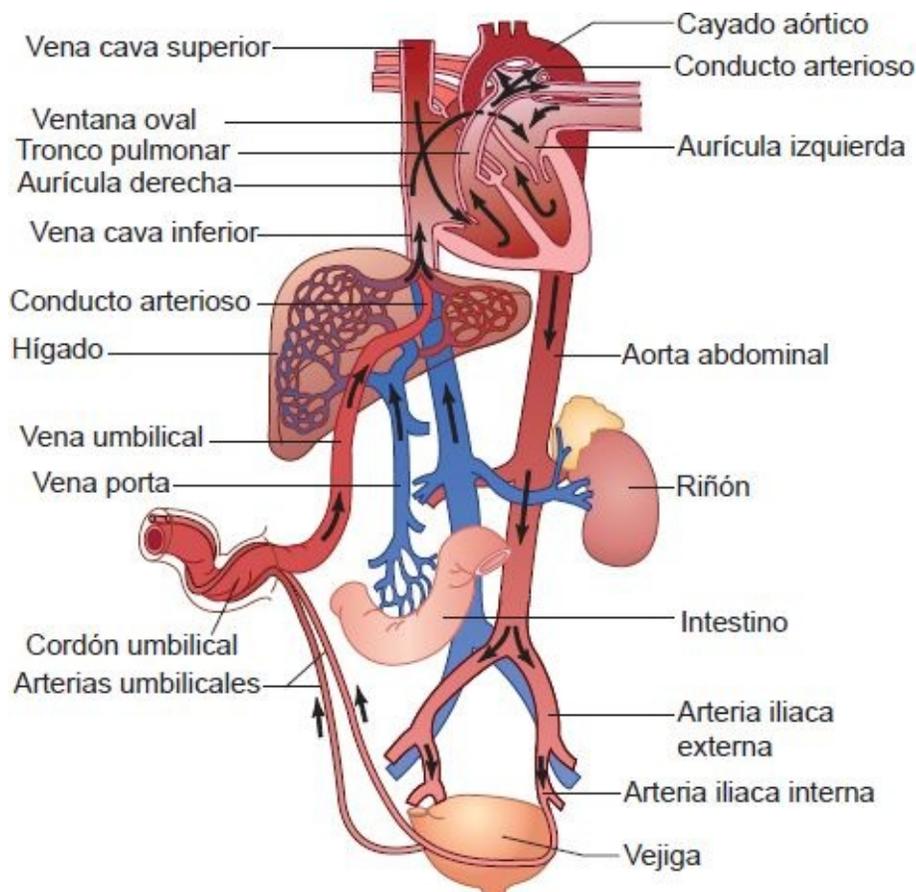


FIGURA 32-24 • Circulación fetal.

El desarrollo vascular pulmonar posnatal puede alterarse por varios factores, que incluyen hipoxia alveolar, premadurez, enfermedad pulmonar y defectos cardíacos congénitos. La hipoxia alveolar es uno de los estímulos más

potentes para la vasoconstricción pulmonar y la hipertensión pulmonar en el recién nacido. Durante este período, las arterias pulmonares se mantienen muy reactivas y pueden constreñirse como respuesta a la hipoxia, acidosis, hiperinflación alveolar e hipotermia. Por tanto, la hipoxia durante los primeros días de edad puede retrasar o impedir el descenso normal en la resistencia vascular pulmonar.

Gran parte del desarrollo de la capa muscular lisa en las arteriolas pulmonares ocurre durante la gestación; como resultado, los lactantes prematuros tienen menos músculo liso en la túnica media. Estos lactantes siguen el mismo patrón de regresión del músculo liso, pero como existe menor cantidad de músculo, la capa muscular regresa en menos tiempo. El músculo liso vascular pulmonar de los lactantes prematuros también tiene menor capacidad de respuesta a la hipoxia. Por estas razones, un lactante prematuro puede tener un descenso más marcado en la resistencia vascular pulmonar, con la desviación consecuente de sangre de la aorta por el conducto arterioso a la arteria pulmonar unas horas después de nacer.

Defectos cardíacos congénitos

El desarrollo principal del corazón fetal ocurre entre la cuarta y la séptima semanas de gestación, y la mayoría de los defectos cardíacos congénitos se producen en ese período. Se cree que la mayoría de los defectos cardíacos congénitos son de origen multifactorial, se deben a la interacción de la predisposición genética al desarrollo de estas anomalías y las influencias ambientales.

El conocimiento de la base genética de los defectos cardíacos congénitos ha aumentado mucho en los últimos años. Esta área de investigación adquiere una importancia particular, ya que más personas con cardiopatías congénitas sobreviven hasta la edad adulta y consideran tener hijos. El conocimiento reciente sugiere que la contribución genética a la cardiopatía congénita se había subestimado hasta ahora⁶⁴. Algunos defectos cardíacos, como la estenosis aórtica, defecto en el tabique interauricular del tipo secundario, estenosis valvular pulmonar, tetralogía de Fallot y ciertos defectos en el tabique interventricular, tienen una predisposición familiar más marcada que otros.

Los defectos cardíacos congénitos también se han vinculado con anomalías cromosómicas, hasta el 30% de los niños con cardiopatía congénita tiene alguna anomalía cromosómica. Existe enfermedad cardíaca casi en el 100% de los niños con trisomía 18, en el 50% de los que tienen trisomía 21 y en el 35% de aquellos

con síndrome de Turner⁶⁴. Otro síndrome que a menudo incluye malformaciones cardíacas es el de Williams (microdelección 7q11,23), que se relaciona con estenosis aórtica supravalvular y estenosis pulmonar⁶⁴.

Hasta el 30% de los defectos cardíacos congénitos pueden atribuirse a factores de riesgo identificables y modificables, como influencias teratógenas y trastornos maternos como enfermedades febriles, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, consumo materno de alcohol y tratamiento con anticonvulsivos, retinoides, litio y otros fármacos con o sin prescripción. La atención prenatal adecuada, sobre todo la ingestión de multivitamínico con ácido fólico antes y después de la concepción, puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca en el feto⁶⁵.

Fisiopatología

Los principales efectos de los defectos cardíacos congénitos ocurren por la desviación anómala de la sangre, generación de cianosis y alteración del flujo sanguíneo pulmonar.

Desviación anómala de la sangre. La desviación de la sangre se refiere al cambio del flujo sanguíneo de un sistema a otro: del sistema arterial al venoso (cortocircuito de izquierda a derecha) o del sistema venoso al arterial (cortocircuito de derecha a izquierda). La desviación de sangre en los defectos cardíacos congénitos depende de la presencia, posición y tamaño de una abertura anómala entre las circulaciones derecha e izquierda, y del grado de resistencia al flujo a través de la abertura.

La resistencia vascular de las circulaciones sistémica y pulmonar influye en la dirección del cortocircuito. Debido a la elevada resistencia vascular pulmonar en el recién nacido, los defectos en el tabique interauricular e interventricular casi nunca producen una desviación significativa o síntomas durante las primeras semanas de edad.

Conforme el músculo liso vascular pulmonar regresa en el recién nacido, la resistencia de la circulación pulmonar cae por debajo de la resistencia en la circulación sistémica; en los defectos septales auriculares o ventriculares no complicados, la sangre se desvía del lado izquierdo del corazón al derecho. En los defectos más complicados del tabique interventricular, la resistencia alta al flujo de salida puede afectar el patrón de la derivación. Por ejemplo, los defectos que aumentan la resistencia al flujo de salida aórtico (p. ej., estenosis valvular aórtica, coartación aórtica, síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda) aumentan el cortocircuito de izquierda a derecha, y los defectos que obstruyen el flujo de salida pulmonar (p. ej., estenosis valvular pulmonar, tetralogía de Fallot)

aumentan el cortocircuito de derecha a izquierda⁶⁵. El llanto, la defecación e incluso el estrés de la alimentación pueden aumentar la resistencia vascular pulmonar e incrementar el cortocircuito de derecha a izquierda y la cianosis en lactantes con defectos septales.

Trastornos cianóticos y no cianóticos. Las cardiopatías congénitas a menudo se dividen en 2 categorías: no cianóticas y cianóticas. Los defectos que producen un cortocircuito de izquierda a derecha casi siempre se clasifican como no cianóticos porque no afectan la oxigenación sanguínea en la circulación pulmonar.

Los defectos que desvían la sangre del lado derecho del corazón al izquierdo o que obstruyen el flujo sanguíneo pulmonar se clasifican como trastornos cianóticos⁶⁶. La cianosis, una coloración azulada de la piel, más notable en los lechos ungueales y las mucosas, aparece cuando suficiente sangre desoxigenada del lado derecho del corazón se mezcla con sangre oxigenada del lado izquierdo del corazón. El color anómalo se vuelve evidente cuando la saturación de oxígeno es menor del 80% en los capilares (equivale a 5 g de hemoglobina desoxigenada).

Un cortocircuito de derecha a izquierda hace que la sangre desoxigenada del lado derecho del corazón pase al lado izquierdo y luego se expulse a la circulación sistémica. Con un cortocircuito de izquierda a derecha, la sangre oxigenada que debía expulsarse a la circulación sistémica regresa al lado derecho del corazón y de nuevo a los pulmones. Este aumento del volumen distiende el lado derecho del corazón y la circulación pulmonar, incrementa la carga de trabajo del ventrículo derecho. Un niño con un defecto que produce un cortocircuito de izquierda a derecha casi siempre tiene crecimiento del lado derecho del corazón y los vasos sanguíneos pulmonares. De los defectos congénitos descritos en este capítulo, la persistencia del conducto arterioso, defectos septales auriculares y ventriculares, defectos en el cojinete endocárdico, estenosis valvular pulmonar y coartación aórtica se consideran defectos con cianosis leve o nula; la tetralogía de Fallot, la trasposición de grandes vasos y la anatomía con ventrículo único son defectos con cianosis.

Alteración del flujo sanguíneo pulmonar. Muchas de las complicaciones de las cardiopatías congénitas se deben al descenso o aumento en el flujo sanguíneo pulmonar. Los defectos que reducen el flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., estenosis pulmonar) casi siempre causan fatiga, disnea y falta de progreso. En contraste con las arteriolas de la circulación sistémica, las de la circulación pulmonar son vasos de paredes delgadas que se adaptan a diversos niveles de

volumen por latido expulsado del ventrículo derecho. El adelgazamiento de los vasos pulmonares ocurre durante las primeras semanas después del nacimiento, durante las cuales la media de los vasos se adelgaza y la resistencia vascular pulmonar disminuye. En un lactante a término con un defecto cardíaco congénito que incrementa mucho el flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., defecto septal ventricular), el flujo aumentado estimula la vasoconstricción pulmonar y retrasa o reduce el adelgazamiento involutivo normal de las pequeñas arteriolas pulmonares. En la mayoría de los casos, durante la lactancia temprana la resistencia vascular sólo aumenta un poco y la contribución principal a la hipertensión pulmonar es el aumento en el flujo sanguíneo. Sin embargo, en algunos lactantes con un cortocircuito grande de derecha a izquierda, la resistencia vascular pulmonar nunca disminuye.

Los defectos cardíacos congénitos que producen una elevación persistente del flujo sanguíneo pulmonar o la resistencia vascular pulmonar tienen la capacidad de causar hipertensión pulmonar y cambios patológicos irreversibles en los vasos sanguíneos pulmonares. Cuando la desviación del flujo sanguíneo sistémico hacia la circulación pulmonar puede causar lesión permanente a los vasos pulmonares, debe practicarse un procedimiento quirúrgico para reducir el flujo de manera temporal o permanente. La colocación de bandas en la arteria pulmonar consiste en aplicar una banda constrictiva alrededor de la arteria pulmonar principal, lo que aumenta la resistencia al flujo de salida del ventrículo derecho. Esta técnica es una medida temporal para aliviar síntomas y proteger los vasos sanguíneos pulmonares como anticipación a una reparación quirúrgica ulterior del defecto.

Manifestaciones y tratamiento

Cada vez es más frecuente el diagnóstico prenatal de los defectos cardíacos⁶⁷. En este caso, el lactante puede evaluarse poco después del nacimiento para confirmar el diagnóstico y desarrollar un plan terapéutico. Pueden obtenerse imágenes diagnósticas confiables del corazón fetal desde las 16 semanas de gestación, y existen estudios en los que se emplea la ecografía transvaginal para visualizar el corazón incluso antes de eso. Entre los trastornos que pueden diagnosticarse con certeza mediante ecocardiografía fetal están los defectos en el tabique AV, síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda, estenosis valvular aórtica, miocardiopatía hipertrófica, estenosis valvular pulmonar y trasposición de grandes arterias. Es más probable que se detecten los trastornos que producen alguna alteración en la vista de 4 cámaras, una imagen típica durante la ecografía prenatal de rutina⁶⁷.

En el período posnatal, los defectos cardíacos congénitos pueden manifestarse con muchos signos y síntomas. Se han descrito más de 40 tipos distintos de defectos cardíacos congénitos e incluso las lesiones individuales tienen espectros amplios de gravedad. Por lo tanto, no existe una forma estándar de manifestación entre los lactantes y niños con cardiopatía congénita. Algunos defectos, como la persistencia del conducto arterioso y los defectos pequeños en el tabique interventricular, se cierran de manera espontánea. Otros defectos menos graves a veces no causan manifestaciones evidentes y el trastorno se detecta en un examen médico de rutina. La cianosis, congestión pulmonar, insuficiencia cardíaca y la hipoperfusión periférica son las principales preocupaciones en niños con defectos más graves. Estos defectos a menudo causan problemas desde el nacimiento o en la lactancia temprana. Es posible que el niño tenga cianosis, dificultad respiratoria y fatiga fácil, y es probable que tenga dificultad para alimentarse y falta de progreso. La cianosis generalizada que persiste más de 3 h después del nacimiento sugiere cardiopatía congénita⁶⁸.

Una prueba de exposición a oxígeno (administración de oxígeno al 100% por 10 min) ayuda a determinar si existe cardiopatía congénita en un recién nacido cianótico. Durante el período de exposición se obtiene una muestra de sangre arterial. Si la presión parcial de oxígeno (PO_2) es mayor de 250 mm Hg, puede descartarse la cardiopatía cianótica; si la PO_2 está entre 160 mm Hg y 250 mm Hg, la cardiopatía es improbable; la falta de aumento en la PO_2 hasta estas cifras es muy sugestiva de cardiopatía cianótica⁶⁶. Como la cianosis infantil puede verse como coloración oscura de la piel, es importante valorar el color de las mucosas, las uñas de las manos y pies, la lengua y los labios. La congestión pulmonar en un lactante produce aumento de la frecuencia respiratoria, ortopnea, gruñidos, sibilancias, tos y estertores. Una radiografía torácica permite distinguir con rapidez entre los lactantes con disminución de las marcas vasculares pulmonares (densidades) de los que tienen marcas normales o aumentadas. El lactante con disminución marcada de la perfusión periférica puede estar en estado de *shock*.

La insuficiencia cardíaca se manifiesta como taquipnea o disnea en reposo o con el esfuerzo. Para el lactante, esto suele suceder durante la alimentación. También puede haber infecciones respiratorias recurrentes y transpiración excesiva. Además puede haber síncope o casi síncope. La falta de crecimiento se debe a la insuficiencia cardíaca no resuelta⁶⁹. El plan terapéutico casi siempre incluye medidas de apoyo (p. ej., digoxina, diuréticos y complementación alimentaria) diseñadas para ayudar al lactante a compensar las limitaciones en la reserva cardíaca y a prevenir las complicaciones. A menudo es necesaria la

intervención quirúrgica para los defectos graves; puede hacerse en las primeras semanas de edad o, si las condiciones lo permiten, se pospone hasta que el niño sea mayor. Los niños con cardiopatía congénita estructural y los que se sometieron a cirugía correctiva tienen un riesgo de EI mayor al anticipado.

Se sugiere el tratamiento antibiótico profiláctico antes de procedimientos dentales u otros períodos de riesgo elevado de bacteriemia para niños con:

1. Cardiopatía cianótica no reparada, incluidos los que tienen cortocircuitos y conductos paliativos.
2. Cardiopatía congénita reparada por completo con material o un dispositivo prostéticos, ya sea que se situen en una intervención quirúrgica o por catéter, durante los 6 meses siguientes al procedimiento.
3. Cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en el sitio o junto al sitio de un parche, o un dispositivo prostético (que inhibe la endotelización) y antes de IE51, 70, 71.

Tipos de defectos

Los defectos cardíacos congénitos pueden afectar casi cualquier estructura del corazón o de los vasos sanguíneos centrales. Los defectos incluyen comunicación entre las cámaras cardíacas; desarrollo interrumpido de las cámaras cardíacas o estructuras valvulares; posición anómala de las cámaras cardíacas y grandes vasos; y cierre anómalo de los conductos fetales de comunicación. El defecto particular refleja la etapa del desarrollo embrionario en el que ocurrió. Es frecuente que haya defectos múltiples en un niño y en el caso de algunos defectos, como la tetralogía de Fallot, que incluyan varias anomalías.

El desarrollo del corazón es simultáneo y secuencial; un defecto cardíaco puede reflejar los múltiples episodios del desarrollo que ocurrían al mismo tiempo o en secuencia. La mayoría de los lactantes con cardiopatía congénita no tiene problemas mayores durante la lactancia. Sólo cerca de un tercio de los lactantes con anomalías tiene una enfermedad crítica. Se han identificado más de 40 tipos de defectos, los más frecuentes son los que afectan el tabique interventricular (del 28% al 42%)⁶⁸.

Persistencia del conducto arterioso. El conducto arterioso tiene un papel vital para desviar sangre del lado derecho del corazón y los pulmones hacia la circulación sistémica durante la etapa fetal (figura 32-25G). Con el inicio de la respiración espontánea después del nacimiento, este vaso casi siempre se cierra por constricción muscular del tejido ductal. Se cree que el primer paso del cierre ductal en el lactante sano es el aumento súbito en la saturación arterial de

oxígeno y la caída subsiguiente de la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento. Los factores adicionales considerados contribuyentes al cierre ductal son la caída en la concentración de prostaglandinas y adenosinas, y la liberación de sustancias vasoactivas. Después de la constricción, el lumen del conducto se sella de manera permanente con tejido fibroso en 2 o 3 semanas.

Para el 90% de los lactantes a término, el conducto se mantiene funcionalmente cerrado a las 48 h de edad⁷². Es más probable que el conducto arterioso se mantenga permeable en los lactantes a término con anomalías circulatorias o ventilatorias y en los lactantes prematuros. La oxigenación arterial, las prostaglandinas circulantes, los factores genéticos y otros factores desconocidos interactúan para determinar el mecanismo de cierre ductal⁷². La concentración de prostaglandina circulante tiene relación directa con la edad gestacional y la incidencia de persistencia del conducto arterioso en lactantes que pesan menos de 1 000 g al nacer puede ser de hasta el 50%⁷².

La permeabilidad persistente del conducto arterioso se define como el que permanece abierto después de 3 meses en un lactante a término. El tamaño del conducto permeable y la diferencia entre la resistencia vascular sistémica y la pulmonar determinan las manifestaciones clínicas. Por lo general, la sangre se desvía por el conducto del lado izquierdo de presión más alta (circulación sistémica) al lado derecho de presión menor (circulación pulmonar). Por lo general, se detecta un soplo días o semanas después del nacimiento. El soplo es más intenso en el segundo espacio intercostal izquierdo, es continuo durante la sístole y la diástole, y tiene un sonido característico de «maquinaria»^{68, 72}. A menudo, la presión ampliada del pulso se debe al flujo continuo de sangre aórtica hacia la arteria pulmonar. Los métodos diagnósticos incluyen radiografía torácica y ecocardiografía. En la radiografía torácica se observa aumento en las marcas pulmonares y crecimiento del lado izquierdo del corazón por el incremento del retorno venoso si el cortocircuito es grande. Las radiografías torácicas son normales si el cortocircuito es pequeño⁶⁸. La ecocardiografía se emplea para determinar la presencia, tamaño, dirección (o sea, de izquierda a derecha o de derecha a izquierda) y las consecuencias físicas del cortocircuito.

Un conducto permeable no tratado puede causar complicaciones sustanciales en el largo plazo que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, EI, enfermedad vascular pulmonar, formación de aneurisma, tromboembolia y calcificación⁶⁸. La posibilidad de complicaciones y la morbilidad y mortalidad tan bajas del procedimiento justifican el cierre del conducto arterioso permeable, incluso cuando el cortocircuito sea pequeño. En el lactante prematuro, el conducto permeable puede causar dificultad respiratoria e impedir la separación

del ventilador mecánica. La indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandina, es efectiva hasta en el 79% de los lactantes prematuros⁶⁸. También se ha obtenido cierto éxito con el consumo de ibuprofeno, pero todavía se desconocen los efectos de largo plazo en la enfermedad pulmonar crónica y la hipertensión pulmonar.

Cuando este tratamiento médico falla, se recomienda la intervención quirúrgica. En el lactante a término o el niño mayor, el cierre puede hacerse por ligadura quirúrgica u oclusión con un dispositivo. Por lo general, la cirugía implica una toracotomía izquierda pequeña o toracoscopia que permita ligar el vaso. Los dispositivos implantables, casi siempre espirales, permiten el cierre exitoso del conducto en el laboratorio de cateterismo como procedimiento ambulatorio. La anatomía del conducto y el tamaño del paciente son los factores clave para decidir si esta técnica es aplicable.

Aunque siempre se recomienda el cierre del conducto arterioso cuando existe como lesión aislada, el mantenimiento deliberado de la permeabilidad del conducto puede ser una medida salvadora de la vida en niños con formas complejas de cardiopatía congénita que tienen flujo sanguíneo pulmonar o sistémico dependiente del conducto, o en pacientes con mezcla obligada de las circulaciones arterial y venosa (trasposición de grandes arterias). La infusión intravenosa de prostaglandina E_1 ha sido muy efectiva para mantener la permeabilidad del conducto o reabrir el conducto en los recién nacidos. En la actualidad, este tratamiento se emplea siempre en los recién nacidos con sospecha de defectos cardíacos congénitos hasta que puedan trasladarse a un centro especializado donde se confirme un diagnóstico⁶⁸.

Defectos en el tabique interauricular. Cualquier abertura persistente que permita la desviación de la sangre a través del tabique interauricular se considera un defecto septal auricular. La anomalía puede ser única o múltiple y varía desde una pequeña abertura asintomática hasta una grande causante de síntomas. La tipología del defecto depende de su posición y puede incluir un defecto auricular secundario (la forma más frecuente), un defecto en el orificio primario, un defecto en el seno venoso o persistencia de la ventana oval (figura 32-25A). La anomalía es más frecuente en las niñas que en los varones, con una proporción de hasta 2:1⁶⁸. Hasta el 50% de los niños con cardiopatía congénita tienen un defecto septal auricular como parte del diagnóstico.

Muchos defectos en el tabique interauricular son asintomáticos y se descubren durante un examen médico de rutina a los pocos años de edad⁷². El cortocircuito intracardíaco casi siempre es de izquierda a derecha y puede

aumentar con la edad, conforme aumenta la distensibilidad del ventrículo derecho. En la mayoría de los casos existe un cortocircuito moderado que causa dilatación de las cámaras cardíacas derechas y perfusión excesiva de la circulación pulmonar. El aumento en el volumen de sangre que debe expulsarse de las cámaras cardíacas derechas prolonga el cierre de la válvula pulmonar y produce una separación (división fija) de los componentes aórtico y pulmonar del segundo ruido cardíaco. Los niños con defectos auriculares no diagnosticados tienen riesgo de enfermedad vascular pulmonar, aunque esto es raro antes de los 20 años de edad. En casos raros, los lactantes con un cortocircuito grande desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva y falta de progreso, lo que obliga al cierre temprano del defecto^{68, 72}.

Es improbable que los defectos septales auriculares que miden 8 mm o más se cierren de manera espontánea. Los defectos más pequeños pueden mantenerse en observación en espera del cierre espontáneo en el niño pequeño. Sin embargo, se recomienda el cierre quirúrgico o a través de un catéter en niños con defectos persistentes para reducir el riesgo de largo plazo de enfermedad vascular pulmonar y arritmias auriculares⁷². Tanto el cierre con dispositivo por catéter como el quirúrgico son efectivos y de bajo riesgo. El empleo de la técnica transcatéter depende de la posición y tamaño del defecto. El cierre con esta técnica ha sido muy efectivo para defectos septales de tipo secundario pequeños a medianos y para la persistencia de la ventana oval. Los defectos en el seno venoso, a menudo relacionados con retorno venoso pulmonar anómalo parcial y defectos del orificio primario, requieren cierre quirúrgico. La cirugía incluye el empleo de circulación extracorpórea e hipotermia leve. La mayoría de los defectos puede cerrarse con el tejido septal natural del paciente o un parche de pericardio o material sintético. La incidencia de secuelas residuales o necesidad de una nueva intervención es muy baja si el cierre se hace durante los primeros 20 años de edad.

Defectos septales ventriculares. Un defecto septal ventricular es una abertura en el tabique interventricular causado por la separación incompleta de los ventrículos durante el desarrollo fetal temprano (figura 32-25B). Estos defectos pueden ser únicos o múltiples y se encuentran en cualquier sitio del tabique interventricular. Los defectos septales ventriculares son la forma más frecuente de cardiopatía congénita, representan del 28% al 42% de todos los casos⁷³. La distribución entre varones y mujeres es casi igual. Es posible que el defecto septal ventricular sea la única anomalía cardíaca o que se relacione con múltiples alteraciones cardíacas.

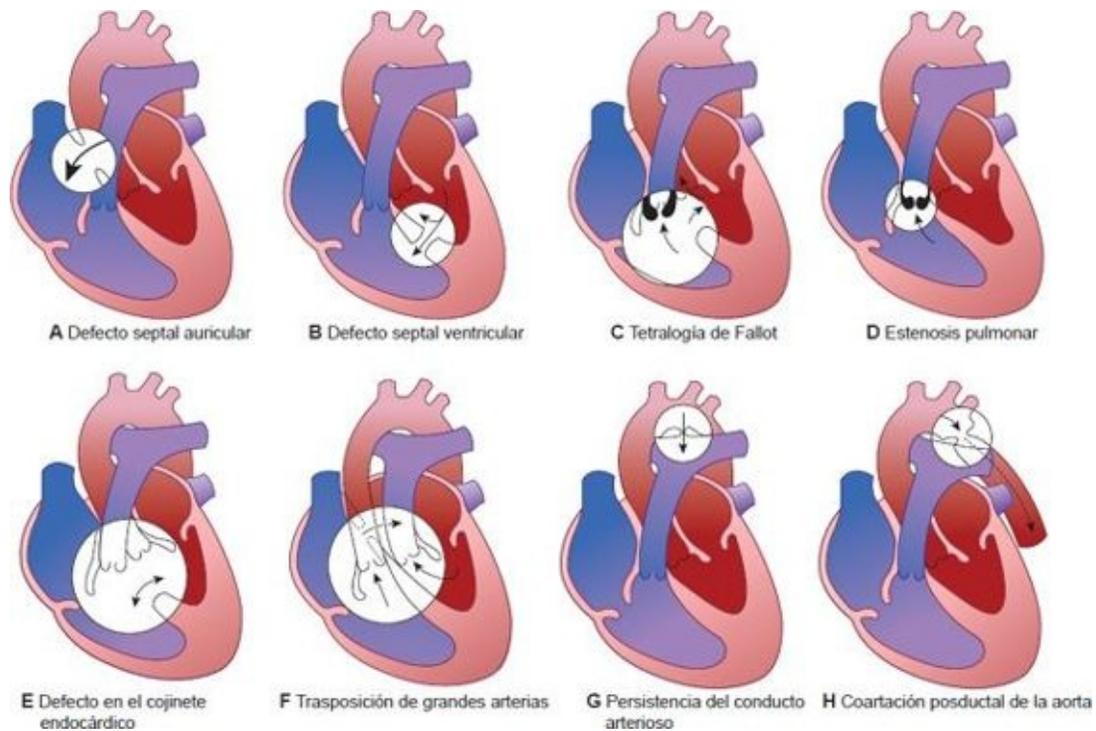


FIGURA 32-25 • Defectos cardíacos congénitos. **(A)** Defecto septal auricular. La sangre se desvía de izquierda a derecha. **(B)** Defecto septal ventricular. La sangre casi siempre se desvía de izquierda a derecha. **(C)** Tetralogía de Fallot. Incluye un defecto septal ventricular, dextroposición de la aorta, obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho e hipertrofia ventricular derecha. La sangre se desvía de derecha a izquierda. **(D)** Estenosis pulmonar, con disminución del flujo sanguíneo pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. **(E)** Defectos en los cojinetes endocárdicos. La sangre fluye entre las cámaras del corazón. **(F)** Trasposición de grandes arterias. La arteria pulmonar nace del lado izquierdo del corazón y la aorta del lado derecho. **(G)** Persistencia del conducto arterioso. La sangre a alta presión de la aorta se desvía de nuevo a la arteria pulmonar. **(H)** Coartación posductal de la aorta.

El tabique interventricular tiene 2 orígenes: la hendidura interventricular del corazón tubular plegado que da lugar a la parte muscular del tabique y los cojinetes endocárdicos que se extienden para formar la porción membranosa del tabique. La porción membranosa superior del tabique es la última zona en cerrar, casi siempre para la séptima semana de gestación, y es ahí donde se encuentra la mayoría de los defectos. Los signos y síntomas de estas anomalías dependen del tamaño de la abertura y de la resistencia vascular pulmonar; van desde un soplo asintomático hasta la insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁸.

El tamaño del defecto septal ventricular es un factor determinante del cortocircuito de izquierda a derecha, pero no es el único. La magnitud del cortocircuito también depende de la resistencia vascular pulmonar respecto a la resistencia vascular sistémica. En una comunicación pequeña (<5 cm²), la presión más alta del VI impulsa el flujo sanguíneo a la izquierda y el tamaño del defecto limita la magnitud del cortocircuito. La mayoría de los niños con estas

anomalías permanece asintomática y tiene bajo riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar.

En un cortocircuito más grande y sin restricción (casi siempre $>1 \text{ cm}^2$), la presión de los ventrículos derecho e izquierdo se iguala y la magnitud del cortocircuito depende de la proporción entre la resistencia vascular pulmonar y la sistémica. En lactantes con grandes defectos septales ventriculares, después del nacimiento la resistencia vascular pulmonar puede mantenerse más alta de lo normal y es factible que en un principio, el tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha sea limitado. Conforme continúa el descenso en la resistencia vascular pulmonar en las primeras semanas después del nacimiento por la involución normal de la media de las pequeñas arteriolas pulmonares, crece la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha. Al final se establece un cortocircuito de izquierda a derecha y aparecen las manifestaciones clínicas (p. ej., taquipnea, diaforesis, sobre todo durante la alimentación, y falta de progreso). En la mayoría de los casos durante la lactancia, la presión vascular pulmonar sólo se eleva un poco y el principal contribuyente a la hipertensión pulmonar es el aumento en el flujo pulmonar. En algunos lactantes con un defecto septal amplio, el grosor arteriolar pulmonar nunca disminuye. Con la exposición constante al flujo sanguíneo pulmonar elevado, se desarrolla enfermedad pulmonar vascular obstructiva. En pacientes sin tratamiento, la resistencia vascular pulmonar al final rebasa la resistencia sistémica. En este caso, el flujo del cortocircuito se revierte y el niño experimenta cianosis progresiva porque la sangre desoxigenada pasa del lado derecho al lado izquierdo del corazón. Estos síntomas, aunados a los cambios irreversibles en los vasos sanguíneos pulmonares, representan la forma en etapa final de la cardiopatía congénita, llamada *complejo de Eisenmenger*. Las personas que desarrollan este trastorno tienen una esperanza de vida cercana a 43 años, la causa de muerte es insuficiencia cardíaca progresiva⁶⁸.

El tratamiento de un defecto septal ventricular depende del tamaño de la anomalía, los trastornos hemodinámicos acompañantes y el cuadro clínico. Los niños con defectos pequeños o medianos pueden vigilarse sin intervenir si no aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar. Los defectos ventriculares no crecen, algunos se cierran de manera espontánea con el tiempo⁷². Por lo general, la ecocardiografía 2D detallada es adecuada para diagnosticar el tamaño y la posición de un defecto, así como para calcular las presiones pulmonares. Por lo general, el cateterismo cardíaco se reserva para casos en los que es necesario confirmar el grado de reversibilidad de la resistencia vascular pulmonar.

La insuficiencia cardíaca congestiva se trata con medicamentos. Los lactantes sintomáticos a veces requieren suplementos alimentarios o alimentación por sonda para favorecer el crecimiento y el desarrollo. En los lactantes sintomáticos en los que no puede hacerse la reparación completa por el tamaño u otras lesiones que complican el caso, es posible realizar un procedimiento paliativo para disminuir los síntomas. La colocación de una banda sintética alrededor de la arteria pulmonar principal puede reducir el flujo sanguíneo pulmonar hasta que sea factible la reparación completa. El cierre quirúrgico del defecto se completa con la colocación de un parche sintético o autólogo para ocluir la desviación por el tabique ventricular. Estos procedimientos casi siempre se hacen en forma electiva en el lactante o el niño pequeño, sus tasas de morbilidad y mortalidad son bajas. El cierre de los defectos septales ventriculares con un dispositivo a través de un catéter es un área de interés, pero la dificultad para situar con éxito los dispositivos ha limitado su aplicabilidad.

Defectos en el cojinete endocárdico. El conducto AV conecta las aurículas con los ventrículos durante el desarrollo cardíaco temprano. Los cojinetes endocárdicos rodean este conducto y aportan tejido a la parte inferior del tabique interauricular, la parte superior del tabique interventricular, la valva septal de la válvula tricúspide y la valva anterior de la válvula mitral⁷³.

Cualquier fallo en el desarrollo de estos tejidos genera un defecto en el cojinete endocárdico. Cerca del 3% de todas las anomalías cardíacas congénitas es un defecto en el cojinete endocárdico, con incidencia casi igual en varones y mujeres. Estos defectos tienen una relación marcada con el síndrome de Down y se encuentran hasta en el 50% de los niños con este síndrome⁶⁸.

Existen diversas variaciones en los defectos del cojinete endocárdico. La anomalía puede describirse como *parcial* o *completa*. La anatomía de la válvula AV determina el tipo. En los defectos parciales del conducto AV, los 2 anillos valvulares AV están completos y separados. El tipo más frecuente de anomalías parciales del conducto AV es el del orificio primario, a menudo vinculado con una hendidura en la válvula mitral. En un defecto completo hay un orificio valvular AV común, junto con defectos en el tejido septal auricular y ventricular (figura 32-35E). Otras anomalías cardíacas pueden relacionarse con defectos en el cojinete endocárdico y la mayoría incluye posición anómala cardíaca y tetralogía de Fallot⁷⁴.

Desde el punto de vista fisiológico, los defectos del cojinete endocárdico producen alteraciones similares a las descritas para las anomalías en el tabique auricular o ventricular. La dirección y magnitud de un cortocircuito en un niño

con un defecto en el cojinete endocárdico dependen de la combinación de las anomalías y de la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Los efectos hemodinámicos de un defecto aislado en el orificio primario son los ya descritos para el defecto septal auricular. Estos niños permanecen casi asintomáticos durante la infancia. Con una anomalía completa en el conducto AV, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta cuando la resistencia vascular pulmonar desciende a causa de la desviación de izquierda a derecha a través de los defectos septales ventricular y auricular. Los niños con defectos completos a menudo son intolerantes a los esfuerzos, se fatigan con facilidad, tienen falta de progreso, padecen infecciones recurrentes y otros signos de insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo cuando el cortocircuito es grande. Si la lesión no se corrige, se producen hipertensión pulmonar y aumento en la resistencia vascular pulmonar.

El momento de la corrección de defectos en el cojinete endocárdico depende de la gravedad de la lesión y de los síntomas. En caso de un defecto en el orificio primario, la reparación quirúrgica casi siempre se planifica como un procedimiento electivo antes que el niño llegue a la edad escolar. La anomalía en el tabique auricular se cierra con un parche y se realiza valvuloplastia mitral, si existe insuficiencia de la válvula. La cirugía correctiva es necesaria para todos los defectos completos del conducto AV. Por lo general, se realiza a edad temprana en el lactante con un parche en ambos defectos septales, ventricular y auricular, además de separación del aparato valvular AV para crear válvulas mitral y tricúspide competentes. Los lactantes con síntomas graves a ameritan un procedimiento paliativo en el que se coloca una banda elástica a la arteria pulmonar principal para reducir el flujo sanguíneo pulmonar. Esto casi siempre mejora la capacidad del lactante para crecer y desarrollarse hasta que pueda realizarse una reparación completa. La reparación quirúrgica total de los defectos completos del conducto AV conllevan un riesgo bajo. En cerca del 11,7% de los niños es necesaria una nueva operación.

Estenosis pulmonar. La obstrucción del flujo sanguíneo del ventrículo derecho a la circulación pulmonar se denomina *estenosis pulmonar*. La obstrucción puede ocurrir como una lesión valvular aislada, dentro de la cámara ventricular derecha, en las arterias pulmonares o como combinación de estenosis en varias zonas. Es un defecto relativamente frecuente, se calcula que representa cerca del 10% de todos los casos de cardiopatía congénita y a menudo se relaciona con otras anomalías⁷².

Los defectos valvulares pulmonares, el tipo más frecuente de obstrucción, casi siempre producen cierta alteración del flujo sanguíneo pulmonar e

incremento del trabajo impuesto al ventrículo derecho (figura 32-25D). La mayoría de los niños con estenosis valvular pulmonar tienen estenosis leve que no se agrava con el tiempo. Estos niños permanecen casi asintomáticos y el diagnóstico se establece por el hallazgo de un soplo sistólico. La estenosis moderada o grave evoluciona con el tiempo, sobre todo antes de los 12 años de edad, por lo que estos niños ameritan un seguimiento cuidadoso. La estenosis pulmonar crítica en el recién nacido se manifiesta con cianosis por el cortocircuito de derecha a izquierda entre las aurículas e hipertensión ventricular derecha. Estos lactantes requieren prostaglandina E₁ para mantener la circulación a los pulmones a través del conducto arterioso⁷².

La valvotomía pulmonar es el tratamiento de elección para todos los defectos valvulares con gradientes de presión mayores de 30 mm Hg entre el ventrículo derecho y la circulación pulmonar. La valvuloplastia con globo transcatéter ha sido muy exitosa para esta lesión. La estenosis en las arterias pulmonares periféricas también puede tratarse con angioplastia por globo⁷². En fecha reciente se han utilizado endoprótesis vasculares en niños con estenosis arterial pulmonar para mantener los vasos abiertos. Esto se emplea cuando hay fallo en la dilatación con globo⁶⁸.

Tetralogía de Fallot. La tetralogía de Fallot es la cardiopatía congénita cianótica más frecuente⁶⁸. Como su nombre implica, consiste en 4 defectos relacionados:

1. Un defecto septal ventricular que afecta el tabique membranoso y la parte anterior del tabique muscular.
2. Dextroposición o desplazamiento a la derecha de la aorta, por lo que queda sobre el ventrículo derecho y se comunica con el defecto septal.
3. Obstrucción o estrechamiento de la vía de salida pulmonar, que incluye estenosis valvular pulmonar, reducción de tamaño del tronco pulmonar o ambos.
4. Hipertrofia del ventrículo derecho por aumento del trabajo necesario para bombear la sangre por los conductos pulmonares obstruidos⁷⁵ (figura 32-25C).

Las variaciones del defecto incluyen cayado aórtico derecho y vena cava superior izquierda persistente. Cuando esto ocurre, el trastorno puede llamarse *pentalogía de Fallot*⁶⁸.

La cianosis se debe al cortocircuito de derecha a izquierda a través del defecto septal ventricular. La magnitud de la cianosis depende de la restricción del flujo sanguíneo en el lecho pulmonar. La obstrucción al flujo de salida

ventricular derecho hace que la sangre desoxigenada del ventrículo derecho se desvíe por el defecto septal y se expulse a la circulación sistémica. El grado de obstrucción puede ser cambiante, aumenta durante períodos de estrés, lo que causa ataques de cianosis intensa («ataques de tetralogía»). Estas crisis casi siempre ocurren por la mañana durante el llanto, la alimentación o la defecación. Estas actividades aumentan el requerimiento de oxígeno del lactante. El llanto y la defecación pueden además elevar la resistencia vascular pulmonar, lo que intensifica el cortocircuito de derecha a izquierda y reduce el flujo sanguíneo pulmonar. En la crisis cianótica, el lactante experimenta cianosis aguda, hiperpnea, se encuentra irritable y diaforético. Más tarde, el lactante queda lánquido y puede perder la conciencia. La colocación del lactante en una posición genupectoral aumenta la resistencia vascular sistémica, lo que incrementa el flujo sanguíneo pulmonar y reduce el cortocircuito de derecha a izquierda. Durante una crisis de cianosis, los lactantes mayores y los niños a veces asumen la posición en cuclillas de manera espontánea, que funciona como la posición genupectoral para aliviar la crisis. El flujo turbulento por la vía de salida ventricular derecha estrecha produce un soplo sistólico de expulsión áspero característico. La auscultación durante una crisis cianótica revela la disminución o ausencia del soplo debido al descenso drástico en el flujo sanguíneo pulmonar⁷⁵.

Todos los niños con tetralogía de Fallot necesitan la corrección quirúrgica completa. Sin embargo, antes de la operación debe corregirse la anemia ferropénica para prevenir un accidente cerebrovascular. Se mantiene una vigilancia estrecha para detectar deshidratación a fin de prevenir las complicaciones trombóticas, puede administrarse propranolol para prevenir las crisis hipóxicas y, en caso de acidosis, bicarbonato de sodio y agonistas α -adrenérgicos.

Hoy en día se sugiere la reparación definitiva temprana en la lactancia en la mayoría de los centros experimentados en cirugía intracardíaca en lactantes. Cuando existe cianosis extrema en un lactante pequeño o cuando también hay hipoplasia marcada de las arterias pulmonares, a veces es necesario un procedimiento paliativo para facilitar el flujo sanguíneo pulmonar. Esto se hace mediante la colocación de un cortocircuito prostético entre una arteria sistémica y la arteria pulmonar (cortocircuito de Blalock-Taussig modificado). La dilatación con globo de la válvula pulmonar también puede resultar paliativa en algunos lactantes. La corrección total se realiza más tarde durante la lactancia o la infancia temprana. La reparación completa incluye cierre con parche del defecto septal ventricular y alivio de cualquier obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho. La reparación se conlleva una tasa de mortalidad menor del

3%, pero los pacientes necesitan seguimiento prolongado para detectar lesiones residuales, dilatación o disfunción ventricular derecha y arritmias⁷⁵. También deben vigilarse porque el riesgo de EI persiste.

Trasposición de grandes arterias. En la trasposición de las grandes arterias, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar se origina en el VI (figura 32-25F). La trasposición completa ocurre en uno de cada 4 000 nacidos vivos y es la razón más frecuente de referencia cardiológica pediátrica en las primeras 2 semanas de edad.

La cianosis es el síntoma inicial más frecuente, se produce porque la anomalía permite que la sangre venosa circule por el lado derecho del corazón y se circule de nuevo a los pulmones a través del VI y la arteria pulmonar principal⁶⁸. En lactantes nacidos con este defecto, la supervivencia depende de la comunicación entre los lados derecho e izquierdo del corazón a través del conducto arterioso permeable o un defecto septal. El 50% de los lactantes con trasposición de grandes arterias tiene defectos septales ventriculares, pequeños en el 10%, y permiten la mezcla efectiva de la sangre. Debe administrarse prostaglandina E₁ a los recién nacidos en los que se sospecha esta lesión en un esfuerzo por mantener la permeabilidad del conducto arterioso. Puede recurrirse a la septotomía auricular con globo para aumentar el flujo sanguíneo entre los 2 lados del corazón. En este procedimiento se introduce un catéter con punta de globo en el corazón a través de la vena cava y luego por la ventana oval hasta la aurícula izquierda. A continuación, se infla el globo y se tira de él a través de la ventana oval, con lo que se aumenta el tamaño de la abertura.

La cirugía correctiva es esencial para la supervivencia prolongada. Un procedimiento de cambio arterial, la técnica de elección actual, conlleva tasas de supervivencia mayores del 90%⁶⁸. Es preferible realizar este procedimiento, que corrige la relación de los flujos sanguíneos sistémico y pulmonar, en las primeras 2 o 3 semanas de edad, antes del descenso posnatal en la resistencia vascular pulmonar. Las arterias coronarias se desplazan a la arteria grande izquierda y cualquier defecto septal ventricular se cierra durante el mismo procedimiento. Las complicaciones del procedimiento de cambio arterial incluyen insuficiencia coronaria, estenosis pulmonar supra valvular, insuficiencia neoaórtica y alteraciones de la frecuencia⁷⁴.

Coartación aórtica. La coartación aórtica es un estrechamiento localizado de la aorta, proximal (preductal), distal (postductal) u opuesto a la entrada del conducto arterioso (yuxtaductal, figura 32-25H). Cerca del 98% de las coartaciones son de tipo yuxtaductal. Se cree que la causa de la obstrucción es la

constricción de tejido ductal anómalo que se extiende hasta la pared aórtica⁷². La anomalía es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción de hasta 3:1. A menudo se relaciona con otras lesiones cardíacas congénitas, por lo general, válvula aórtica bicúspide en el 46%; además se encuentra en casi el 10% de los sujetos con síndrome de Turner, lo que sugiere un vínculo genético^{68, 72}.

El signo típico de la coartación aórtica es la disparidad en las pulsaciones y presión arterial entre brazos y piernas. Las pulsaciones femoral, poplítea y dorsal del pie son débiles o tardías con respecto a los pulsos saltones de los brazos y carótidas. En condiciones normales, la presión arterial sistólica medida en las piernas con el método de manguito es 10 a 20 mm Hg más alta que en los brazos. En la coartación, la presión en las piernas es menor y puede ser difícil de obtener. Los pacientes con coartación a menudo se identifican durante un estudio diagnóstico para hipertensión. La mayoría de las personas con coartación aórtica moderada se mantiene asintomática gracias a los vasos colaterales que se forman alrededor de la zona estrechada. Sin embargo, sin tratamiento la coartación causa hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo, con hipertensión sistémica significativa. Los lactantes con coartación grave tienen síntomas tempranos de insuficiencia cardíaca y pueden presentarse en condiciones críticas cuando se cierra el conducto. Si es posible, en este grupo se requieren la reapertura del conducto arterioso con prostaglandina E₁ y cirugía urgente⁷².

Lo ideal es que los niños con coartación que genera un gradiente de presión arterial entre brazos y piernas de 20 mm Hg o más reciban tratamiento antes de los 2 años de edad para disminuir la probabilidad de hipertensión persistente⁷². La corrección quirúrgica suele incluir resección del segmento estrecho de la aorta y anastomosis terminoterminal entre el tejido sano. Por lo general, esto puede hacerse sin circulación extracorpórea, con una tasa de mortalidad cercana a cero. También se ha empleado la angioplastia con globo, con o sin colocación de endoprótesis, aunque la presencia de gradientes residuales y la confiabilidad del acceso quirúrgico han limitado esta técnica^{68, 72}. Las complicaciones más frecuentes después de la reparación de la coartación son hipertensión persistente y coartación recidivante. Las tasas de mortalidad quirúrgica aumentan si existe algún defecto relacionado.

Anatomía funcional de ventrículo único. Varias formas de cardiopatía congénita compleja generan un solo ventrículo funcional. Puede haber un ventrículo único derecho o izquierdo, o un ventrículo con morfología indeterminada. La anatomía funcional de ventrículo único es la forma más frecuente de cardiopatía congénita diagnosticada durante la etapa fetal por la

incapacidad para obtener la vista de 4 cámaras en la ecografía prenatal de rutina. El síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda es la forma más frecuente de anatomía con ventrículo único derecho. La atresia de la válvula tricúspide es la causa más frecuente de un VI único. Se han descrito varias formas más de ventrículo de entrada doble, pero todas las formas de este trastorno tienen efectos patológicos similares y siguen una vía común de intervención⁶⁸.

Todas las formas de anatomía con ventrículo único incluyen una cámara mezcladora común de la sangre venosa pulmonar y sistémica, con grados variables de cianosis. El ventrículo único debe irrigar las circulaciones pulmonar y sistémica⁶⁸. La magnitud del flujo sanguíneo en cada circulación depende de la resistencia en cada sistema. Conforme la resistencia vascular pulmonar cae, se genera preferencia hacia el flujo en la circulación pulmonar y se reduce la circulación sistémica. En algunos defectos, como el síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda, el flujo sistémico depende del conducto arterioso permeable. Los recién nacidos con esta lesión casi siempre se presentan con cianosis extrema y síntomas de insuficiencia cardíaca cuando el conducto empieza a cerrarse⁷².

Aunque la anatomía funcional de ventrículo único no puede repararse por completo, la paliación quirúrgica de estos defectos ha sido uno de los logros más innovadores en la intervención para cardiopatía congénita. El objetivo de la paliación quirúrgica es redirigir el retorno venoso directamente a la arteria pulmonar y permitir que el ventrículo único suministre sangre oxigenada a la circulación sistémica. Esto se logra en una serie de 2 o 3 intervenciones quirúrgicas por etapas durante los primeros años de edad del niño. En la actualidad se practica la operación de Fontan y Baudet modificada. El objetivo es evitar el paso por el lado derecho del corazón, por lo que la sangre venosa sistémica se dirige a las arterias pulmonares; esto permite que el ventrículo único bombee a la circulación sistémica. También se recurre al trasplante cardíaco para las formas más complejas de la cardiopatía congénita con ventrículo único (figura 32-26).

Las tasas de supervivencia para los niños con formas complejas de cardiopatía con ventrículo único han mejorado mucho, pero los resultados de largo plazo aún son inciertos. La disfunción ventricular, arritmias y trombosis son muy frecuentes en esta población de pacientes. La definición de las estrategias terapéuticas médicas y quirúrgicas para estos pacientes se mantiene como un área de investigación activa en la cardiología pediátrica y la cirugía cardíaca^{68, 76}.

Adultos con cardiopatía congénita

El tratamiento exitoso de la cardiopatía congénita en la población pediátrica ha dado origen a una población creciente de adultos sobrevivientes con diversas lesiones cardíacas congénitas reparadas, no reparadas y paliadas. Un estudio epidemiológico sobre la prevalencia y distribución por edad de la cardiopatía congénita identificó una prevalencia de 6 por cada 1000 adultos^{77, 78}.

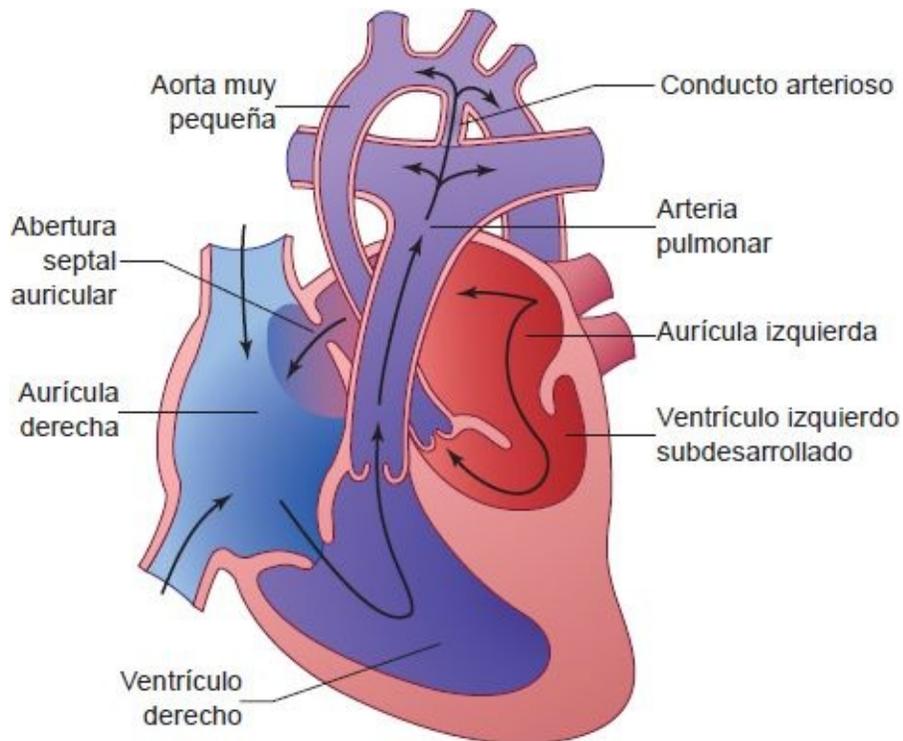


FIGURA 32-26 • Anatomía funcional de ventrículo único con VI subdesarrollado y aorta ascendente pequeña. Debido a la marcada disminución en la distensibilidad ventricular izquierda, la mayor parte de la sangre venosa pulmonar que regresa a la aurícula izquierda se desvía de izquierda a derecha en la aurícula. La sangre arterial pulmonar fluye hacia las arterias pulmonares y también de derecha a izquierda a través del conducto arterioso permeable hacia la aorta.

Aunque la mayoría de los adultos con cardiopatía congénita se sometió a tratamiento y quizá a cirugía durante la infancia, la mayoría de los defectos cardíacos congénitos debe considerarse como una enfermedad crónica que requiere vigilancia y atención de largo plazo. Sólo las lesiones más sencillas, como la persistencia del conducto arterioso y el defecto septal auricular del tabique secundario no complicado, pueden considerarse reparados por completo⁷⁹. Las preocupaciones fisiológicas crónicas incluyen arritmias, trastornos hemodinámicos, complicaciones de la cianosis prolongada, endocarditis, lesiones residuales y la necesidad de una nueva operación. También

es factible que la anomalía cardíaca tenga implicaciones significativas en otros aspectos de la salud, como la tolerancia al ejercicio, cirugía no cardíaca y embarazo. También es preciso considerar varios aspectos psicosociales importantes, como los logros neurocognitivos, empleo, posibilidad de contratar un seguro, planificación familiar, observancia terapéutica y comprensión del trastorno subyacente y los riesgos. La esperanza de vida con algunas de las lesiones más complejas (p. ej., síndrome de hipoplasia cardíaca izquierda) se desconoce porque los sobrevivientes de mayor edad hasta ahora nacieron en la década de 1980. Ha surgido una nueva especialidad médica creciente para suministrar a los adultos con cardiopatía congénita los servicios especializados que necesitan por parte de médicos que comprendan las complejidades de sus problemas cardíacos y otros aspectos de la atención a la salud del adulto.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki, también conocida como *síndrome de ganglio linfático mucocutáneo*, es un trastorno febril agudo de niños pequeños. El Dr. Tomisaku Kawasaki fue el primero en describirlo en 1967 en Japón: afecta la piel, cerebro, ojos, articulaciones, hígado, ganglios linfáticos y el corazón. Esta enfermedad es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños pequeños, del 15% al 25% de los casos causan aneurismas o ectasias en las arterias coronarias que pueden causar infarto de miocardio, muerte súbita o insuficiencia coronaria crónica⁸⁰. Cada año se hospitalizan más de 4000 niños con enfermedad de Kawasaki en Estados Unidos⁸⁰. Más del 80% de los pacientes con este trastorno tiene 4 años de edad o menos, con una proporción entre varones y mujeres de 1,5:1. Aunque es más frecuente en Japón, la enfermedad afecta niños de muchas etnias, ocurre en todo el mundo y su frecuencia va en aumento.

Patogénesis

La enfermedad se caracteriza por vasculitis (o sea, inflamación de los vasos sanguíneos) que comienza en los vasos pequeños (arteriolas, vénulas y capilares) y avanza hasta afectar algunas de las arterias más grandes, como las coronarias. Se desconoce la causa y patogénesis exactas de la enfermedad, pero se cree que es de origen inmunitario⁵⁴. Durante la fase aguda de la enfermedad se han detectado alteraciones inmunitarias, como aumento en la activación de células T cooperadoras y concentraciones altas de mediadores inmunitarios y anticuerpos que destruyen las células endoteliales. Se formuló la hipótesis de que algún antígeno desconocido, quizá un agente infeccioso frecuente, desencadena la

respuesta inmunitaria en un niño con predisposición genética.

Manifestaciones clínicas

La evolución clínica de la enfermedad se describe en 3 fases: aguda, subaguda y convalecencia^{54,80}. La *fase aguda* comienza con fiebre de inicio súbito, seguida de conjuntivitis, exantema, compromiso de la mucosa bucal, enrojecimiento e inflamación de manos y pies, además de crecimiento de los ganglios linfáticos cervicales (figura 32-27). La fiebre casi siempre es alta, alcanza los 40 °C o más, tiene un patrón errático en espigas, no responde a los antibióticos y persiste por 5 días o más. La conjuntivitis es bilateral, comienza poco después de la fiebre, persiste durante todo el período febril y puede durar hasta 4 a 8 semanas. No hay exudado, secreción ni ulceración conjuntival, lo que la distingue de muchos otros tipos de conjuntivitis. Por lo general, el exantema es eritematoso intenso y puede adquirir varias formas, la más frecuente es la urticarial no pruriginosa con grandes placas eritematosas, o un tipo semejante al sarampión. Aunque el exantema casi siempre es generalizado, puede acentuarse en las regiones centrales o periféricas. Algunos niños tienen exantema perianal con distribución en la zona del pañal. Las manifestaciones bucofaríngeas incluyen fisuras en los labios, eritema difuso de la bucofaringe e hipertrofia de las papilas linguales, lo que crea una apariencia en «fresa». Las manos y pies se encuentran inflamados y dolorosos, con enrojecimiento de palmas y plantas. El exantema, las manifestaciones bucofaríngeas y los cambios en manos y pies aparecen 1 a 3 días después del inicio de la fiebre y casi siempre desaparecen cuando ésta cede. El compromiso ganglionar es la característica menos constante de la enfermedad. La adenopatía es cervical y unilateral con un único ganglio linfático crecido y firme, por lo general, mayor de 1,5 cm de diámetro.



FIGURA 32-27 • Enfermedad de Kawasaki. (A) El corazón de un niño que murió por enfermedad de Kawasaki muestra aneurismas arteriales coronarios conspicuos. (B) En corte microscópico de una arteria coronaria del mismo paciente se indican con flechas los pequeños aneurismas ocupados con trombos (de Rubin R., Strayer D. E. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 468). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *fase subaguda* comienza con la defervescencia sintomática y dura hasta que todos los signos de la enfermedad desaparecen. Durante la fase subaguda comienza la descamación de la piel en las puntas de los dedos de manos y pies, y avanza hasta afectar toda la superficie de palmas y plantas. En algunos niños hay descamación en parches en zonas distintas a las manos y pies. La etapa de convalecencia persiste desde la resolución completa de los síntomas hasta que desaparecen todos los signos de inflamación. Por lo general, esto tarda 8 semanas, aunque los cambios inflamatorios en las arterias coronarias pueden persistir hasta por 4 años.

Además de las principales manifestaciones que aparecen en la etapa aguda de la enfermedad, existen varios rasgos menos específicos de la misma que incluyen artritis, uretritis y piuria, manifestaciones gastrointestinales (p. ej., diarrea, dolor abdominal), hepatitis e hidropesía vesicular. Existen artritis y artralgia en casi el 30% de los niños con la enfermedad, caracterizadas por inflamación articular simétrica que afecta articulaciones grandes y pequeñas. En casi todos los niños hay compromiso del sistema nervioso central, caracterizado por irritabilidad intensa y labilidad del estado de ánimo.

El compromiso cardíaco es la manifestación más importante de la enfermedad de Kawasaki. Cerca del 15% al 25% de los niños desarrollan alteraciones coronarias, manifestadas por dilatación arterial coronaria y desarrollo de aneurismas, confirmadas en la ecocardiografía 2D. Las manifestaciones del compromiso arterial coronario incluyen signos y síntomas de isquemia de miocardio y raras veces, infarto de miocardio manifiesto o ruptura de un aneurisma. También puede haber pericarditis, insuficiencia mitral, derrames pericárdicos, miocarditis, endocarditis, insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias. La tasa de mortalidad estimada por enfermedad de Kawasaki es del 2% y, por lo general, se debe al compromiso cardíaco, casi siempre durante la fase de convalecencia de la enfermedad, por trombosis o aneurismas arteriales coronarios⁵⁴.

Diagnóstico y tratamiento

No hay una prueba diagnóstica específica para la enfermedad de Kawasaki, por lo tanto, el diagnóstico se hace con base en el cuadro clínico y acorde con las directrices publicadas^{54, 80}. Las directrices persistentes al menos por 5 días sin otra

causa, acompañada de al menos 4 manifestaciones principales: cambios orales que pueden incluir eritema o fisuras labiales, lengua en fresa y eritema de la mucosa bucal; conjuntivitis bilateral no exudativa; exantema polimorfo, casi siempre troncal, no vesicular; cambios en las extremidades que incluyen eritema y edema de manos y pies, así como descamación de dedos en manos y pies 1 a 3 semanas después del inicio de la enfermedad; y linfadenopatía cervical, a menudo unilateral, con al menos un ganglio con diámetro de 1,5 cm⁵⁴. Las radiografías torácicas, ECG y ecocardiografía 2D se emplean para detectar el compromiso arterial coronario y seguir su evolución. La angiografía coronaria puede emplearse para determinar la magnitud del compromiso arterial coronario.

La gammaglobulina intravenosa (2 g/kg en infusión única) y el ácido acetilsalicílico se consideran las mejores medidas terapéuticas para prevenir las alteraciones coronarias en los niños con enfermedad de Kawasaki. Durante la fase aguda de la enfermedad, el ácido acetilsalicílico casi siempre se administra en dosis altas (80 mg/kg a 100 mg/kg al día dividida en 4 tomas) por sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos. Después de controlar la fiebre se reduce la dosis (3 mg/kg a 5 mg/kg al día, dosis única), el fármaco se administra por sus efectos contra la agregación plaquetaria hasta por 8 semanas⁵⁴.

Las recomendaciones para la evaluación cardíaca de seguimiento (pruebas de esfuerzo y a veces angiografía coronaria) se basan en la magnitud de los cambios coronarios. Se recomienda el tratamiento anticoagulante para los niños con aneurismas coronarios múltiples o grandes. Se recomiendan algunas restricciones en las actividades, como los deportes competitivos, en algunos niños con alteraciones coronarias significativas^{54, 80}.



**EN
RESUMEN**

Los defectos cardíacos congénitos se originan durante el desarrollo cardíaco fetal, que ocurre durante las semanas 3 a 8 después de gestación y reflejan la etapa de desarrollo al momento del

fenómeno causal. Varios factores contribuyen al desarrollo de anomalías cardíacas congénitas: influencias genéticas y cromosómicas, virus y agentes ambientales como los fármacos y la radiación. A menudo se desconoce la causa exacta del defecto. Estas alteraciones son relativamente frecuentes y son la causa más frecuente de muerte vinculada con un defecto congénito.

La cardiopatía congénita puede carecer de efectos o puede afectar mucho la función del corazón. Algunos defectos crean un cortocircuito de sangre del lado derecho al izquierdo del corazón o del izquierdo al derecho. Los cortocircuitos de izquierda a derecha casi siempre aumentan el volumen del lado derecho del corazón y la circulación pulmonar; los cortocircuitos de derecha a izquierda trasladan sangre desoxigenada del lado derecho del corazón al izquierdo, lo que diluye el contenido de oxígeno que se expulsa a la circulación sistémica y causa cianosis. La dirección y la magnitud del cortocircuito dependen

del tamaño y posición del defecto que conecta ambos lados del corazón y de la diferencia en la resistencia entre los 2 lados de la circulación. La cardiopatía congénita a menudo se clasifica en defectos que causan cianosis y los que producen poca o ninguna cianosis. Según la gravedad del defecto, la anomalía congénita es susceptible al tratamiento médico o quirúrgico. En los niños con defectos graves a menudo están indicados ambos tipos de tratamiento.

La enfermedad de Kawasaki es un trastorno febril agudo de niños pequeños que afecta la piel, cerebro, ojos, articulaciones, hígado, ganglios linfáticos y el corazón. La enfermedad puede generar aneurismas en las arterias coronarias y es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños pequeños.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre de 45 años de edad acude a la sala de urgencias, se queja de dolor torácico retroesternal que también percibe en el hombro izquierdo. Está disneico y tiene náuseas. Su presión arterial es 160/90

mm Hg y su frecuencia cardíaca es de 100 l/min. La ECG muestra elevación del segmento ST en las derivaciones II, III y aVF. Se le administra oxígeno, ácido acetilsalicílico y nitroglicerina. Los análisis sanguíneos revelan incremento de CK-MB y TnI.

- A. *¿Cuál es la causa probable de los síntomas de este paciente?*
 - B. *¿Cuál es la relevancia de los cambios en el segmento ST?*
 - C. *¿Cuál es la importancia del aumento en la CK-MB y la TnI? D. Relacione las acciones del ácido acetilsalicílico, la nitroglicerina y el oxígeno con el tratamiento del trastorno de este sujeto.*
2. Una mujer de 50 años de edad acude porque tiene disnea paroxística nocturna y ortopnea, palpitaciones y fatiga. La ecocardiografía demuestra que la válvula mitral está inmóvil y engrosada, las valvas anterior y posterior se mueven juntas; el llenado diastólico temprano del ventrículo es lento y existe crecimiento de la aurícula izquierda.
- A. *¿Cuál es la causa probable de los síntomas de esta mujer?*
 - B. *Explique la relevancia patológica del llenado diastólico temprano lento, la dilatación de la aurícula izquierda y las palpitaciones.*
 - C. *Con base en los hallazgos ecocardiográficos, ¿qué tipo de soplo cardíaco esperarías encontrar en esta paciente?*
 - D. *¿Qué parte de la circulación (sistémica o pulmonar) esperarías que se alterara conforme avance el trastorno mitral de esta paciente?*
3. Un lactante masculino de 4 meses de edad es traído a la clínica pediátrica por su madre. Refiere que en las últimas semanas notó que los labios, boca y uñas de manos y pies de su hijo han adquirido un color gris azulado. También señala que parece cansarse con facilidad e incluso el amamantar parece agotarlo. A últimas fechas ha tenido varias crisis en las que de pronto adquiere un color azul, tiene dificultad para respirar y se torna muy irritable. Durante uno de estos ataques quedó lúgido y pareció desmayado por un corto tiempo. La ecocardiografía revela engrosamiento de la pared ventricular derecha con superposición de la aorta, un defecto septal ventricular subaórtico amplio y estrechamiento de la salida pulmonar con estenosis de la válvula pulmonar.
- A. *¿Cuál es el diagnóstico probable de este lactante?*
 - B. *Describa el cortocircuito sanguíneo que se produce en este trastorno y su relación con el desarrollo de cianosis.*
 - C. *La creación quirúrgica de una comunicación entre la aorta y la arteria pulmonar puede realizarse como un procedimiento paliativo*

en los lactantes con hipoplasia marcada de la arteria pulmonar, y la cirugía correctiva se practica más tarde, en la infancia. Explique cómo este procedimiento aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones.

Referencias

1. Ganziano T. A., Gaziano J. M. (2012). Global burden of cardiovascular disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.) *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1–20). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., et al. (2010). Heart disease and stroke statistics—2010 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 121, e1–e170.
3. LeWinter M. M., Tischler M. D. (2012). Pericardial diseases. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1651–1671). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
4. Ariyaratnam V., Spodick D. H. (2007). Acute pericarditis: Diagnostic clues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiology in Review* 15, 24–30.
5. Imazio M., Brucato A., Maestroni S., et al. (2011). Prevalence of C-Protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis. *Circulation* 123, 1092–1097.
6. Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W., et al. (2004). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 110, e82–e293.
7. Guyton A., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 195–196, 246–253). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
8. Canty J. M. (2012). Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1049–1075). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
9. Opie L. H., Hasenfuss G. (2012). Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 459–486). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Myers J (2010). Exercise testing. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al., (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 420–435). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Connolly H. M., Oh J. K. (2005). Echocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 200–276). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
12. Udelson J. E., Dilsizian V., Bonow R. O. (2012). Nuclear cardiology. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 293–339). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
13. Kong R. Y. (2012). Cardiovascular magnetic resonance. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 340–361). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
14. Taylor A. J. (2012). Computed tomography of the heart. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 362–382). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
15. Davidson C. J., Bonow R. O. (2012). Cardiac catheterization. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 383–440). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
16. Falk E., Fuster V. (2011). Atherothrombosis: Disease burden, activity, and vulnerability. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1215–1223). New York:

McGraw-Hill.

17. Badiman J., Ibanez B., Fuster V., et al. (2011). Coronary thrombosis: Local and systemic factors. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1224–1236). New York: McGraw-Hill.
18. Aouizerat B., Gardner P., Altman G. (2010). Atherosclerosis, Inflammation, and acute coronary syndrome. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 111–126). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Cavusoglu E., Sharma S. K., Frishman W. (2001). Unstable angina pectoris and non q wave myocardial infarction. *Heart Disease* 3, 116–130.
20. Mirvis D. M., Goldberger A. L. (2012). Electrocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 26–167). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
21. Antman E. M., Morrow D. A. (2012). ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features; and ST-elevation myocardial infarction: Management. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1087–1110, 1111–1171). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
22. Cannon C. P., Braunwald E. (2012). Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp.1178–1209). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
23. Smith S. C. Jr, Feldman T. E., Hirshfeld J. W. Jr, et al. (2006). ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 113, 156–175.
24. Popma J. J., Bhatt D. (2012). Percutaneous coronary and valvular interventions. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1270–1300). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
25. Levine G. N., Berer P. B., Cohen D. J., et al. (2006). Newer pharmacotherapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: A guide for pharmacists and other health care professionals. *Pharmacotherapy* 26, 1537–1556.
26. Eagle K. A., Guyton R. A., Davidoff R., et al. (2004). ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 110, 1168–1176.
27. Epstein A. E., Dimarco J. P., Ellenbogen K. A., et al. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 guideline for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Journal of the American College Cardiology* 51, 1–62.
28. Thompson P. D. (2012). Exercise-based, comprehensive rehabilitation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1036–1041). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
29. Morrow D. A., Boden W. B. (2012). Stable ischemic heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1210–1269). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
30. Gibbons R. J., Abrams J., Chatterjee K., et al. (2007). 2007 Focused update on the ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. *Journal of American Academy of Cardiology* 50, 2264–2274.
31. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. (2006). Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113, 1807–1816.
32. Hershberger R. E., Cowan J., Morales A., et al. (2009). Progress with genetic cardiomyopathies: Screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2, 253–261.
33. Moran B. J., McKenna W. J., Danielson G. K., et al. (2003). ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 24, 1965–1991.
34. Ho C. Y., Seidman C. E. (2006). A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 113, 858–862.
35. Marian A. J., Brugada R., Roberts R. (2011). Cardiovascular diseases caused by genetic abnormalities. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1783–1826).

New York: McGraw-Hill.

36. Saffitz J. E. (2008). The heart. In Rubin E., Strayer D. E. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 465–474). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
37. Anderson E. L. (2006). Arrhythmic right ventricular dysplasia. *American Family Physician* 73, 1391–1398.
38. Mestroni L., Gilbert E., Lowes B., et al. (2011). Dilated cardiomyopathies. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 821–836). New York: McGraw-Hill.
39. Pinney S., Mancini D. (2011). Myocarditis and specific cardiomyopathies. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 876–893). New York: McGraw-Hill.
40. Baughman K. L. (2006). Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. *Circulation* 113, 593–595.
41. Magnani J. W., Dec G. W. (2006). Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 113, 876–890.
42. Pyatt J. R., Dubey G. (2010). Peripartum cardiomyopathy: Current understanding, comprehensive management review and new developments. *Post Graduate Medical Journal* 87, 34–39.
43. Mandal D., Mandal S., Mukherjee D., et al. (2011). Pregnancy and subsequent pregnancy outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 37(3), 222–227.
44. Pearson G. D., Veille J. C., Rahimtoola S., et al. (2000). Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review. *Journal of the American Medical Association* 283, 1183–1188.
45. Tarkin J. M., Khetyar M., Kaski J. C. (2008). Management of Takotsubo syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 22, 71–77.
46. Karchmer A. W. (2012). Infective endocarditis. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1540–1560). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
47. Le K., Sahail M., Friedman P., et al. (2011). Clinical predictors of cardiovascular implantable electronic device-related infective endocarditis. *PACE* 34, 450–459.
48. Holcomb S. (2005). Infective endocarditis guidelines assist in early identification. *Nurse Practitioner* 30(11), 7–17.
49. Halder S., O'Gara P. (2006). Infective endocarditis: Diagnosis and management. *Cardiovascular Medicine* 3(6), 310–317.
50. Devlin R. K., Andrews M. M., von Reyn C. F. (2004). Recent trends in infective endocarditis: Influence of case definitions. *Current Opinion in Cardiology* 19, 134–139.
51. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M., et al. (2008). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *JADA* 139(1) 3s–24s.
52. Badour L., Wilson W., Bayer A. (2005). Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 111, 394–433.
53. Raju B. S., Turi Z. G. (2012). Rheumatic fever. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1868–1875). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
54. Forte-Villa A., Mandell B. G. (2012). Rheumatic diseases and the cardiovascular system. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1876–1892). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
55. Otto C. M., Bonow R. O. (2012). Valvular heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1553–1632). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
56. Carabello B. A. (2011). Mitral stenosis. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1884–1913). New York: McGraw-Hill.
57. Bonow R. O., Carabello B. A., Chatterjee K., et al. (2006). ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 114, e84–e231.
58. Adams D. H., Carabello B. A., Castillo J. G. (2011). Mitral valve regurgitation. In Fuster V., Walsh R.

- A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1721–1737. New York: McGraw-Hill.
59. Freeman R. V., Otto C. M. (2011). Aortic valve disease. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1692–1720). New York: McGraw-Hill.
 60. Freeman R. V., Otto C. M. (2005). Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111, 3316–3326.
 61. Parolari A., Tremoli E., Cavalotti L., et al. (2011). Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart* 97, 523–529.
 62. Van Praagh R. (2006). Embryology. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 13–25). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 63. Freed M. D. (2006). Fetal and transitional circulation. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 75–79). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 64. Pierpont M. E., Basson C. T., Benson D. W., et al. (2007). Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge. *Circulation* 115, 1–24.
 65. Jenkins K. J., Correa A., Feinstein J. A., et al. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge. *Circulation* 115, 2995–3014.
 66. Nadas A. S., Fyler D. C. (2006). Hypoxemia. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 97–101). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 67. Webb G.D. Samllhorn J. F., Therrien J., et al. (2012). Congenital heart disease. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1411–1467). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 68. Brown D. W. Fulton D. R. (2011). Congenital heart disease in children and adolescents. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1827–1883). New York: McGraw-Hill.
 69. Colan S. D. (2006). Cardiomyopathies. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 415–445). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 70. Wilson W., Taubert K. A., Gewitz M., et al. (2007). Prevention of infective endocarditis. *Circulation* 10⁶, 1–20.
 71. Nishimura R. A., Carabello Y., Faxon D. P., et al. (2008). ACC/AHA 2008 guideline update on valvular disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologist, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118(8),887–896.
 72. Keane J. F., Geva T., Fyler D. C. (2006). Atrial septal defect, ventricular septal defect, coarctation of the aorta, single ventricle, pulmonary stenosis. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 527–558, 603–616, 627–644, 743–752). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 73. Marx G. R., Fyler D. C. (2006). Endocardial cushion defects. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 663–674). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 74. Fulton D. R., Fyler D. C. (2006). d-Transposition of the great arteries. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 645–662). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 74. LoBreitbart R. E., Fyler D. C. (2006). Tetralogy of Fallot. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 559–580). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 76. Cashen K., Gupta P., Lai-Lieh M., et al. (2011). Infants with single ventricle physiology in the emergency department: Are physicians prepared? *The Journal of Pediatrics* 159, 273–277.
 77. Marelli A. J., Mackie A. S., Ionescu-Ittu R., et al. (2007). Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 115, 163–172.
 78. Aboulhosn J. A. Child J. S. (2011). Congenital heart disease in adults. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1884–1913). New York: McGraw-Hill.
 79. Landzberg M. (2006). Adult congenital heart disease. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 833–841). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

80. Fulton D. R., Newburger J. W. (2006). Kawasaki disease. In Keane J. F., Lock J. E., Fyler D. C. (Eds.), *Nadas' pediatric cardiology* (2nd ed., pp. 401–413). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la conducción y frecuencia cardíacas

www.meddics.com

33

Jaclyn Conelius

SISTEMA CARDÍACO DE CONDUCCIÓN

Potenciales de acción

Fases del potencial de acción

Respuestas rápida y lenta

Períodos refractarios absolutos y relativos

Electrocardiografía

TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y LA CONDUCCIÓN CARDÍACAS

Mecanismos de arritmias y trastornos de la conducción

Tipos de arritmias y trastornos de la conducción

Arritmias del nodo sinusal

Arritmias de origen auricular

Arritmias de la unión

Trastornos de la conducción y frecuencia ventricular

Síndrome de QT largo y taquicardia helicoidal

Arritmias ventriculares

Trastornos de la conducción auriculoventricular

Tipos hereditarios de arritmias

Métodos diagnósticos

ECG superficial

Vigilancia ECG Holter

Grabadora ECG cíclica implantable

Prueba de esfuerzo

Pruebas electrofisiológicas

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

Intervenciones eléctricas

Ablación e intervenciones quirúrgicas

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.



SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir el sistema de conducción cardíaca, incluidas las 5 fases del potencial de acción cardíaco.
- Delinear un trazo ECG y señalar el origen de los elementos del mismo.

En ciertas áreas del corazón, las células miocárdicas se modifican para convertirse en células especializadas del sistema de conducción. Estas células especializadas tienen la capacidad de iniciar y conducir impulsos¹. El sistema de conducción es el que mantiene la eficiencia de bombeo del corazón. Las células marcapasos especializadas generan impulsos a una frecuencia más rápida que las células de otros tipos de tejido cardíaco y el tejido de conducción transmite estos impulsos a mayor velocidad que otros tipos de células cardíacas. Gracias a estas

propiedades, un sistema de conducción normal controla la frecuencia del corazón.

El sistema especializado estimulante y de conducción del corazón consiste en el nodo senoauricular (SA), en el que se genera un impulso rítmico; las vías internodales entre las aurículas y los ventrículos; el nodo auriculoventricular (AV) y el haz de His, que conduce el impulso de las aurículas a los ventrículos; y las fibras de Purkinje, que conducen los impulsos por todo el tejido de los ventrículos derecho e izquierdo (figura 33-1).

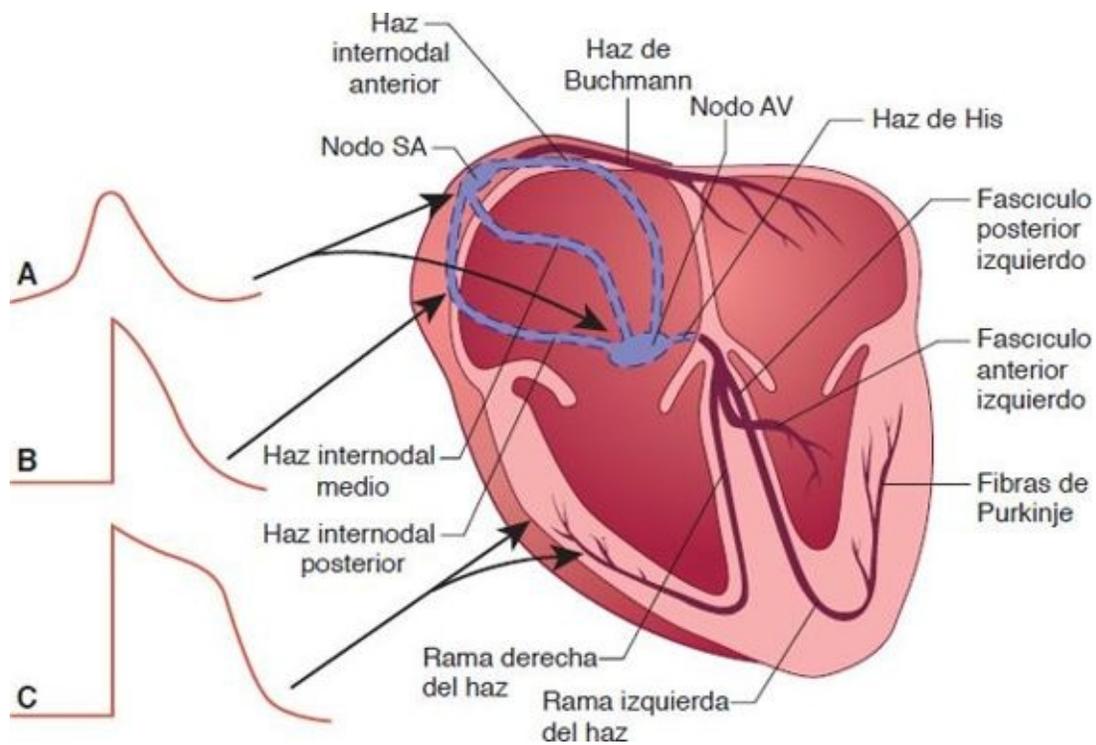


FIGURA 33-1 • Sistema de conducción del corazón y potenciales de acción. (A) Potencial de acción de los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); (B) potencial de acción muscular auricular; (C) potencial de acción del músculo ventricular y las fibras de Purkinje.

El corazón tiene 2 sistemas de conducción: uno que controla la actividad auricular y uno que controla la actividad ventricular. La conducción auricular comienza en el nodo SA, que tiene la frecuencia intrínseca de disparo más rápido (60 lpm a 100 lpm) y actúa como el marcapasos normal del corazón. Es una franja fusiforme de tejido muscular especializado de 10 mm a 20 mm de largo y de 2 mm a 3 mm de ancho, situada en la pared posterior de la aurícula derecha, justo debajo de la abertura de la vena cava superior y a menos de 1 mm de la superficie epicárdica². Se ha sugerido que no hay una célula individual en el nodo SA que funcione como marcapasos, sino que las células nodales sinusales

emiten descargas sincrónicas por la estimulación mutua³. Como resultado, el disparo de las células de emisiones más rápidas se enlentece por las de descarga más lenta y la frecuencia de disparo de las células lentas se acelera por influencia de las células rápidas, lo que produce la sincronización de sus frecuencias de disparo y esto no permite que la conducción de las aurículas a los ventrículos sea demasiado rápida.

Los impulsos que se originan en el nodo SA se transmiten por las aurículas al nodo AV. Debido a la localización anatómica del nodo SA, la progresión de la despolarización auricular sigue una dirección inferior, izquierda y un poco posterior, y la aurícula derecha se despolariza un poco antes que la izquierda^{1, 3}. Existen 3 vías internodales entre el nodo SA y el nodo AV: los haces anterior (de Bachmann), medio (de Wenckebach) y posterior (de Thorel). Estos 3 haces se unen antes de llegar al nodo AV. Este haz muscular grande se origina a lo largo del borde anterior del nodo SA y transcurre hacia atrás, alrededor de la aorta hacia la aurícula izquierda^{1, 4}.

La unión AV conecta los 2 sistemas de conducción y establece una conducción unidireccional entre las aurículas y los ventrículos. El nodo AV es una estructura ovoide compacta que mide alrededor de 1 mm × 3 mm × 5 mm y se localiza en la pared posterior, un poco debajo del endocardio auricular derecho, anterior a la abertura del seno coronario y justo por arriba de la inserción de la valva septal de la válvula tricúspide^{1, 4}. Es importante señalar que en todo el corazón sano, excepto el nodo AV, el músculo auricular está separado del músculo ventricular para impedir el disparo de impulsos cardíacos inadecuados.

El nodo AV se divide en 3 regiones funcionales:

- La región AN o de transición, situada entre las aurículas y el resto del nodo.
- La región N o medial (o sea, el propio nodo).
- La región NH, en la que las fibras nodales se fusionan con el haz de His, que es la porción superior del sistema especializado de conducción^{1, 5}.

En la porción AN del nodo, las fibras auriculares se conectan con fibras de la unión muy pequeñas del nodo mismo. La velocidad de conducción por las fibras AN y N es muy baja (casi la mitad de la del músculo cardíaco normal), lo que retrasa mucho la transmisión del impulso^{1, 4}. Existe un retraso adicional cuando el impulso se transmite por la región N hacia la región NH, que se conecta con el *haz de His* (también llamado *haz AV*). Este retraso proporciona una ventaja mecánica, ya que las aurículas completan la expulsión de sangre antes que comience la contracción ventricular. En condiciones normales, el nodo AV es la

única conexión entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Su principal trabajo es coordinar la conducción auricular y ventricular. Si se bloqueara la transmisión de los impulsos por el nodo AV, las aurículas y los ventrículos se contraerían de manera independiente.

El *sistema de Purkinje*, que inicia la conducción ventricular, tiene fibras grandes que permiten la conducción rápida. Una vez que el impulso entra al sistema de Purkinje, se extiende casi de inmediato al ventrículo completo (0,03 s)¹. Esta rapidez de conducción por todo el sistema de Purkinje es necesaria para la expulsión rápida y eficiente de sangre del corazón. Las fibras del sistema de Purkinje se originan en el nodo AV y luego forman el haz de His, que se extiende por el tejido fibroso entre las válvulas cardíacas y en el sistema ventricular. Debido a su proximidad con la válvula aórtica y el anillo valvular mitral, el haz de His está predispuesto a la inflamación y depósito de detritos calcificados que pueden interferir con la conducción del impulso¹. El haz de His penetra en las *ramas derecha e izquierda* que se extienden a ambos lados del tabique interventricular. Las ramas de las arterias coronarias descendentes anterior y posterior irrigan el haz de His, lo que vuelve su conducción menos susceptible al daño isquémico, a menos que el daño sea excesivo². Las ramas del haz se distribuyen por los tejidos subendocárdicos hacia los músculos papilares y luego se subdividen en fibras de Purkinje, que se ramifican y se distribuyen por las paredes externas de los ventrículos. El tronco principal de la rama izquierda se extiende 1 cm o 2 cm antes de dividirse en múltiples ramas a su entrada al área septal para separarse además en 2 segmentos: los *fascículos izquierdos posterior y anterior*. En el sistema de conducción sano, estas fibras de Purkinje transmiten el impulso casi al mismo tiempo al endocardio ventricular derecho e izquierdo.

Cuando las fibras nodales AV no se estimulan, emiten descargas una frecuencia intrínseca de 40 lpm a 60 lpm, las fibras de Purkinje emiten de 15 a 40 descargas por min. Aunque el nodo AV y el sistema de Purkinje tienen la capacidad de controlar la frecuencia del corazón, en condiciones normales no lo hacen porque la frecuencia de descarga del nodo SA es mucho más rápida. Cada vez que el nodo SA emite una descarga, el impulso se conduce al nodo AV y las fibras de Purkinje, y hace que éstos emitan una descarga. El nodo AV puede asumir la función de marcapasos del corazón en caso que el nodo SA no emita descargas y el sistema de Purkinje puede asumir la función de marcapasos ventricular si el nodo AV no conduce impulsos de las aurículas a los ventrículos. En estas circunstancias, la frecuencia cardíaca también refleja la frecuencia intrínseca de descarga de las estructuras prevaletentes.

PUNTOS CLAVE

SISTEMA CARDÍACO DE CONDUCCIÓN

- En condiciones normales, los impulsos generados en el nodo SA, que tiene la frecuencia de descarga más alta, y se propagan por el nodo AV hacia el sistema de Purkinje en los ventrículos.
- Los potenciales de acción cardíacos se dividen en 5 fases: fase 0, el ascenso rápido del potencial de acción; fase 1 o repolarización temprana; fase 2 o meseta; fase 3 o período de repolarización final; y fase 4 o período de repolarización diastólica.

Potenciales de acción

Un potencial de acción es un cambio secuencial en el potencial eléctrico que ocurre a través de una membrana celular cuando se produce la excitación que se conduce por las aurículas y los ventrículos. Estos potenciales o diferencias de voltaje, a menudo llamados potenciales de membrana, representan el flujo de corriente producido por el paso de iones a través de conductos iónicos en la membrana celular. Los iones sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}) son los principales portadores de carga en las células miocárdicas. Cada vez se considera más probable que los trastornos en los conductos iónicos y la interrupción del flujo de estos iones portadores de corriente estén vinculados con el origen de las arritmias cardíacas y los trastornos de la conducción.

Los potenciales de acción pueden dividirse en 3 fases:

1. Estado en reposo o no excitado.
2. Despolarización.
3. Repolarización.

Durante la fase de reposo, las células cardíacas mantienen un potencial de membrana en reposo que varía entre -60 mV y -90 mV. El signo negativo previo al voltaje indica que el interior de la membrana tiene carga negativa en relación con el exterior (figura 32-2A). Aunque existen distintos tipos de iones en el interior y el exterior de la membrana, el potencial de membrana depende sobre todo del Na^+ y el K^+ , así como de la permeabilidad de la membrana a éstos iones. Durante la fase de reposo del potencial de membrana, ésta mantiene

permeabilidad selectiva al K^+ y es casi impermeable al Na^+ . Como resultado, el K^+ difunde fuera de la célula en favor de su gradiente de concentración, lo que causa una pérdida relativa de iones positivos del interior de la membrana. El resultado es una distribución desigual de la carga, con la negatividad en el interior y la positividad en el exterior.

La *despolarización* es el período (medido en milisegundos [ms]) durante el cual se revierte la polaridad del potencial de membrana. Ocurre cuando la membrana celular se vuelve selectivamente permeable de manera súbita a un ion portador de corriente, como el Na^+ , lo que permite su entrada a la célula y cambia el potencial de membrana, que se vuelve positivo en el interior y negativo en el exterior (figura 32-2B).

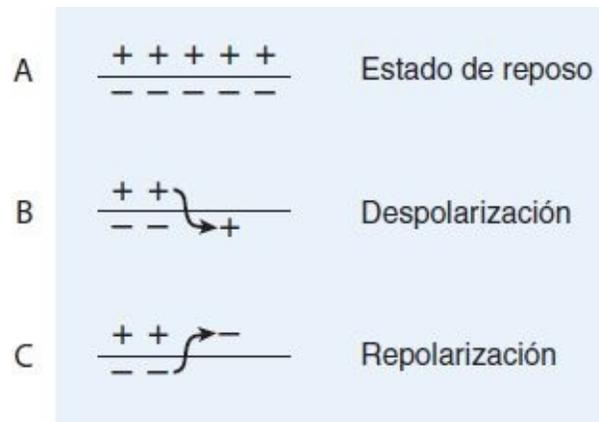


FIGURA 33-2 • El flujo de la carga durante la generación del impulso en el tejido excitable. En el estado de reposo (**A**), las cargas opuestas están separadas por la membrana celular. La despolarización (**B**) representa el flujo de la carga a través de la membrana; y la repolarización (**C**) señala el regreso del potencial de membrana a su estado de reposo.

La *repolarización* es el restablecimiento del potencial de membrana en reposo. Es un proceso complejo y algo lento, incluye el flujo de salida de cargas eléctricas de la célula y el regreso del potencial de membrana a su estado de reposo⁶. Durante la repolarización, la permeabilidad de la membrana para K^+ aumenta de nuevo, lo que permite que el K^+ con carga positiva salga a través de la membrana. Este desplazamiento hacia el exterior elimina cargas positivas del interior de la célula; por tanto, el voltaje a través de la membrana se vuelve negativo de nuevo en el interior y positivo en el exterior (figura 32-2C). La bomba de sodio-potasio dependiente de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) ayuda a la repolarización mediante el bombeo de las cargas positivas hacia fuera a través de la membrana celular y el regreso de K^+ hacia el interior de la membrana⁷.

Fases del potencial de acción

Los potenciales de acción en el músculo cardíaco casi siempre se dividen en 5 fases:

1. *Fase 0*: ascenso o despolarización rápida.
2. *Fase 1*: período de repolarización rápida.
3. *Fase 2*: meseta
4. *Fase 3*: período de repolarización final rápida.
5. *Fase 4*: despolarización diastólica (figura 33-3B).

El músculo cardíaco tiene 3 tipos de conductos iónicos de membrana que contribuyen a los cambios en el voltaje que ocurren durante las distintas fases del potencial de acción cardíaco. Son los conductos rápidos de Na^+ , conductos lentos de calcio (Ca^{2+}) y conductos de K^+ .

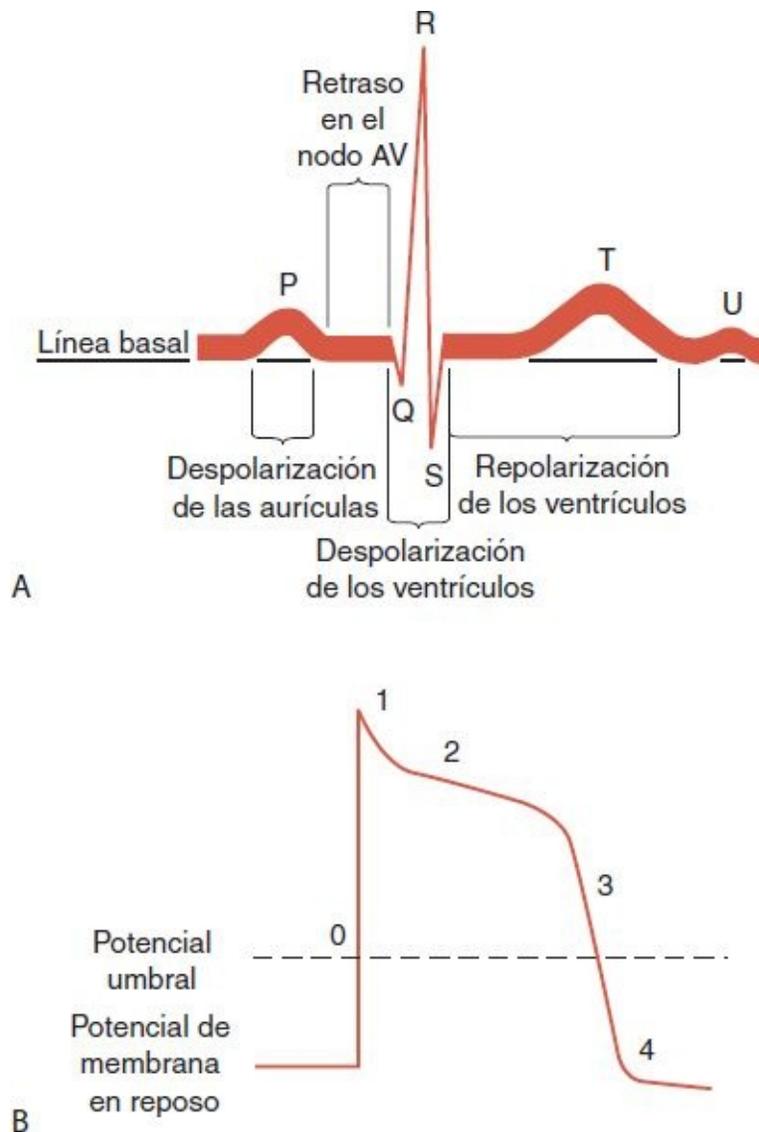


FIGURA 33-3 • Relación entre (A) la electrocardiografía y (B) las fases del potencial de acción ventricular.

Durante la *fase 0*, se estimula a los conductos de Na^+ de la membrana celular para abrirse, lo que permite la entrada rápida de Na^+ ; esto ocurre en el músculo auricular y ventricular, y en las fibras de Purkinje. El punto en que los conductos de Na^+ se abren se llama *umbral de despolarización*. Cuando la célula llega a este umbral, se produce la entrada rápida de Na^+ . El exterior de la célula queda con carga negativa en relación con el interior celular muy positivo. Esta entrada de Na^+ produce un cambio rápido en el potencial de membrana dirigido a la polaridad positiva, lo que genera la espiga eléctrica y ascenso excesivo durante la fase 0 del potencial de acción^{2, 6}. El potencial de membrana cambia desde un valor cercano a 90 mV hasta +20 mV. La despolarización rápida que

comprende la fase 0 es la causa del complejo QRS en la electrocardiografía (ECG) (figura 33-3A). La despolarización de una célula cardíaca tiende a producir despolarización de las células adyacentes porque la espiga de voltaje de la célula que se despolariza abre los conductos de Na^+ en las células cercanas. Por lo tanto, cuando una célula cardíaca se estimula y se despolariza, se propaga una onda de despolarización por el corazón, célula por célula.

La *fase 1* ocurre en el pico del potencial de acción y señala la desactivación de los conductos rápidos de Na^+ con un descenso súbito en la permeabilidad al sodio. Se cree que la ligera pendiente descendente se debe a la entrada de una pequeña cantidad de iones cloruro con carga negativa y salida de potasio.² La disminución de la positividad intracelular reduce el potencial de membrana a un nivel cercano a 0 mV, a partir del cual surge la meseta, o fase 2.

La *fase 2* representa la meseta del potencial de acción. Si la permeabilidad al K^+ aumentara hasta su nivel en reposo para este momento, como sucede en las fibras nerviosas o el músculo esquelético, la célula se repolarizaría con rapidez. En lugar de eso, la permeabilidad al K^+ es baja, lo que permite que la membrana se mantenga despolarizada durante toda la meseta de la fase 2. La entrada concurrente de Ca^{2+} a la célula por los conductos lentos de Ca^{2+} contribuye a la meseta de la fase 2.^{2, 6} Los iones calcio que entran al músculo durante esta fase también tienen un papel clave en el proceso contráctil. Estas características únicas de la meseta fase 2 generan el potencial de acción del músculo cardíaco (varios cientos de milisegundos), que dura 3 a 15 veces más que el del músculo esquelético y produce una contracción más prolongada, en consecuencia¹. La meseta de la fase 2 coincide con el segmento ST de la ECG.

La *fase 3* refleja la repolarización rápida y comienza con el descenso del potencial de acción. Durante el período de repolarización de la fase 3, los conductos lentos de Ca^{2+} se cierran y la entrada de Ca^{2+} y Na^+ cesa. Existe un aumento agudo en la permeabilidad al K^+ , lo que contribuye al desplazamiento rápido de K^+ al exterior y restablecimiento del potencial de membrana en reposo (-90 mV). Al final de la fase 3, la distribución de K^+ y Na^+ normaliza el estado de reposo de la membrana. La onda T de la ECG corresponde a la fase 3 del potencial de acción.

La *fase 4* representa el potencial de membrana en reposo. Durante esta fase, la actividad de la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa contribuye al mantenimiento del potencial de membrana en reposo mediante el transporte de Na^+ fuera de la célula y el regreso del K^+ hacia el interior. La fase 4 corresponde a la diástole².

Respuestas rápida y lenta

Existen 2 tipos principales de potenciales de acción en el corazón: la respuesta rápida y la respuesta lenta. La *respuesta rápida* ocurre en las células miocárdicas normales de las aurículas, los ventrículos y las fibras de Purkinje (figura 33-4A). Se caracteriza por la abertura de conductos de Na^+ dependiente de voltaje llamados *conductos rápidos de sodio*. Las células cardíacas de respuesta rápida no inician potenciales de acción en condiciones normales. Las células de respuesta rápida tienen un potencial de reposo constante, despolarización rápida y luego un período más largo de despolarización sostenida antes de la repolarización. Esto permite la conducción rápida del impulso a las células adyacentes. Las fibras miocárdicas con respuesta rápida son capaces de conducir actividad eléctrica a frecuencias relativamente rápidas (0,5 m/s a 5,0 m/s), lo que representa un factor de alta seguridad para la conducción⁸.

La *respuesta lenta* ocurre en el nodo SA, que es el marcapasos natural del corazón, y las fibras de conducción del nodo AV (figura 33-4B). La característica distintiva de estas células marcapasos es la despolarización espontánea en la fase 4. La permeabilidad de la membrana de estas células permite el escape lento al interior de la corriente a través de los conductos lentos durante la fase 4. Esta fuga continúa hasta que se alcanza el umbral para la descarga, momento en el cual la célula se despolariza de manera espontánea. En condiciones normales, la respuesta lenta, a veces llamada *corriente de calcio*, no contribuye mucho a la despolarización de las aurículas y los ventrículos. Su papel principal en las células auriculares y ventriculares normales es permitir la entrada de calcio para el mecanismo de excitación-contracción que acopla la actividad eléctrica con la contracción muscular.

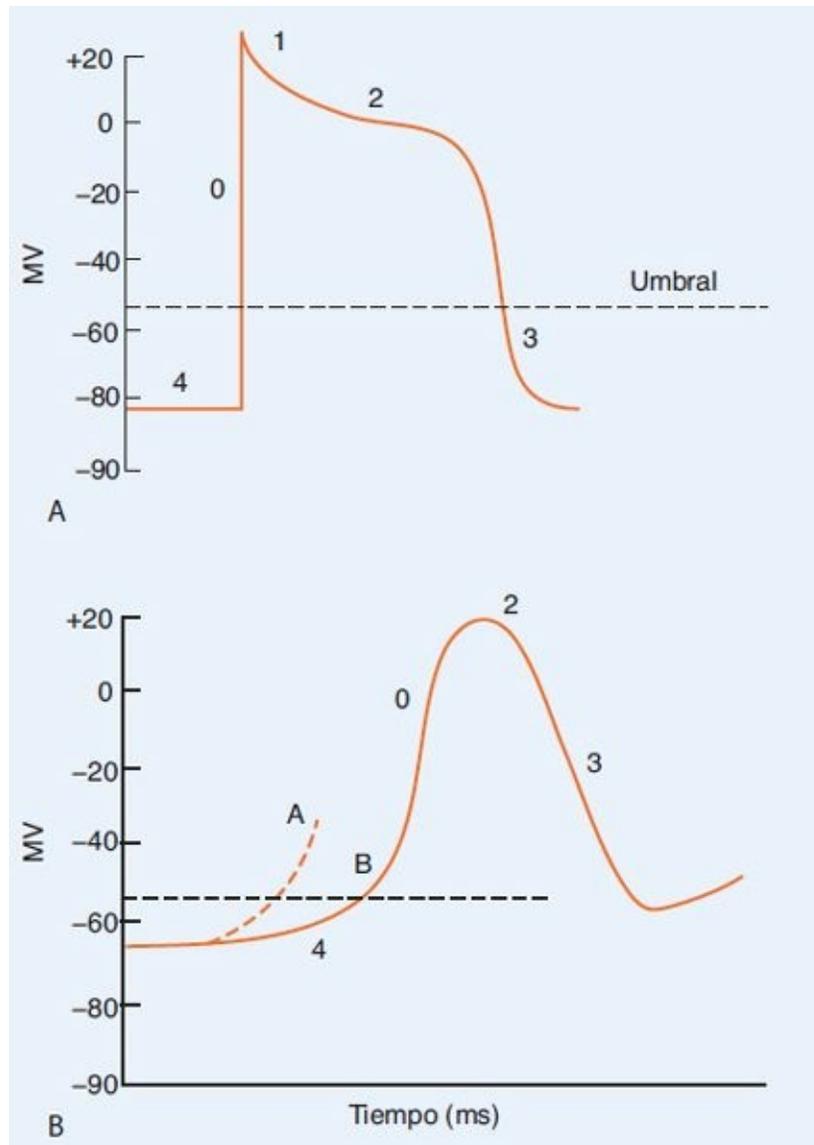


FIGURA 33-4 • Cambios en el potencial de acción registrado en una célula miocárdica de respuesta rápida (A) y de los nodos SA y AV de respuesta lenta (B). Las fases del potencial de acción se identifican con números: fase 4, potencial de membrana en reposo; fase 0, despolarización; fase 1, período breve de repolarización; fase 2, meseta; y fase 3 repolarización. La respuesta lenta se caracteriza por una elevación espontánea lenta en la fase 4 del potencial de membrana hasta el umbral; tiene menor amplitud y duración que la respuesta rápida. El aumento del automatismo (A) se produce cuando aumenta la velocidad de despolarización en la fase 4.

La velocidad con la que las células marcapasos emiten descargas varía con el potencial de membrana en reposo y la pendiente de la despolarización de la fase 4 (figura 33-3). Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) elevan la frecuencia cardíaca porque aumentan la pendiente o la frecuencia de despolarización en la fase 4. La acetilcolina, un mediador parasimpático, reduce la frecuencia cardíaca porque disminuye la pendiente de la fase 4.

La respuesta rápida del músculo auricular y ventricular puede convertirse en una respuesta de marcapasos lenta en ciertas condiciones. Por ejemplo, esta conversión puede ocurrir de manera espontánea en sujetos con enfermedad coronaria grave, en áreas del corazón en las que el suministro sanguíneo está muy reducido. Los impulsos generados por estas células pueden generar latidos ectópicos y arritmias graves.

Períodos refractarios absolutos y relativos

La acción de bombeo del corazón requiere la contracción y relajación alternadas. Existe un período en el potencial de acción durante el cual la membrana no puede estimularse para generar otro potencial de acción (figura 33-5). Este período, llamado *período refractario absoluto* o *efectivo*, incluye las fases 0, 1 y 2, y parte de la fase 3. Durante este intervalo, la célula no puede despolarizarse de nuevo en ninguna circunstancia. Esto actúa como margen de seguridad cardíaca a fin de prevenir cualquier estímulo o la generación de latidos adicionales. Cuando la repolarización regresó el potencial de membrana por debajo del umbral, aunque aún no sea el potencial de membrana en reposo (-90 mV), la célula es capaz de responder a un estímulo mayor de lo normal. Esta condición se conoce como *período refractario relativo*. El período refractario relativo comienza cuando el potencial de membrana en la fase 3 alcanza el umbral y termina justo antes del final de la fase 3. Después del período refractario relativo existe un intervalo corto llamado *período excitatorio supranormal*, durante el cual un estímulo débil puede inducir una respuesta. Este período va desde la parte final de la fase 3 hasta el inicio de la fase 4. Durante ese período es que se desarrollan las arritmias cardíacas⁸.

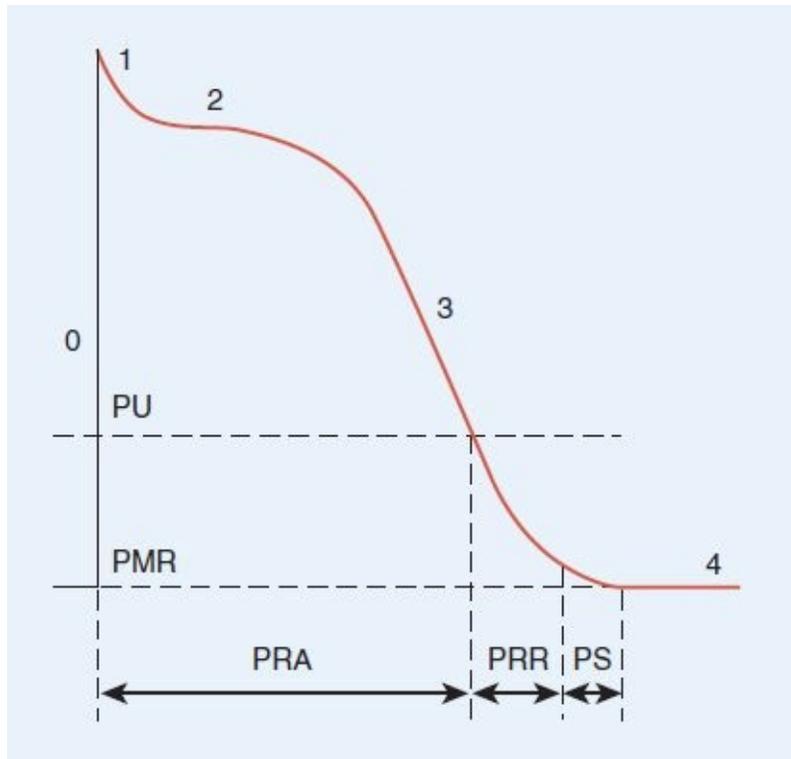


FIGURA 33-5 • Diagrama de un potencial de acción de una célula muscular ventricular que muestra el potencial umbral (PU), el potencial de membrana en reposo (PMR), el período refractario absoluto (PRA), período refractario relativo (PRR) y el período supranormal (PS).

En el músculo esquelético, el período refractario de es muy corto con respecto a la contracción, por lo que puede iniciarse una contracción antes que termine la primera y esto produce una contracción tetánica sumada. En el músculo cardíaco, el período refractario absoluto es casi tan largo como la contracción misma, lo que asegura que no pueda iniciarse una segunda contracción hasta que la primera se complete. La mayor duración del período refractario absoluto es importante para mantener la contracción alternada con la relajación, esencial para la acción de bombeo del corazón y para prevenir las arritmias mortales.

Electrocardiografía

La ECG es un registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón o una imagen del corazón mientras se contrae. La corriente eléctrica generada por el corazón se extiende por el cuerpo hasta la piel, donde puede percibirse con electrodos en sitios apropiados, amplificarse y presentarse en un osciloscopio o registro gráfico.

Los puntos de desviación en una ECG se designan con las letras P, Q, R, S, y T. La onda P representa la despolarización del nodo SA y las aurículas; el complejo QRS (o sea, del inicio de la onda Q al final de la onda S) muestra la despolarización ventricular; y la onda T representa la repolarización ventricular. La línea isoelectrica entre la onda P y la onda Q representa la despolarización del nodo AV, las ramas y el sistema de Purkinje. La repolarización auricular ocurre durante la despolarización ventricular y queda oculta en el complejo QRS. La figura 33-6 muestra la actividad eléctrica del sistema de conducción en un trazo ECG.

La ECG registra la diferencia potencial en la carga entre 2 electrodos conforme las ondas de despolarización y repolarización avanzan por el corazón y se conducen a la superficie de la piel. La forma del trazo en el registro depende de la dirección en la que el impulso se propaga por el músculo cardíaco en relación con el sitio del electrodo. Una onda de despolarización que se mueve hacia el electrodo de registro se marca como una desviación positiva, ascendente. Por el contrario, si el impulso se propaga en sentido contrario al electrodo de registro, la desviación es hacia abajo o negativa. Cuando no hay flujo o cambio entre los electrodos, el potencial es cero y se registra una línea recta en la línea basal de la gráfica.

Por convención se obtiene el registro en 12 derivaciones (6 derivaciones en extremidades y 6 derivaciones torácicas) para la ECG diagnóstica; cada una proporciona una vista única de las fuerzas eléctricas del corazón desde una posición distinta en la superficie del cuerpo. Las 6 derivaciones de las extremidades perciben las corrientes eléctricas a su paso por el corazón en el plano frontal o vertical. Los electrodos se conectan con las 4 extremidades o zonas representativas en el cuerpo cerca de los hombros y la parte inferior torácica o abdominal. El potencial eléctrico registrado en cualquier extremidad debe ser el mismo, sin importar el punto en la extremidad donde se coloque el electrodo. Las 6 derivaciones torácicas proporcionan una vista de las corrientes eléctricas a su paso por el corazón en el plano horizontal. Se mueven a distintas posiciones en el pecho, incluidos los bordes esternales derecho e izquierdo y la superficie anterior izquierda (figura 33-7). La derivación de la extremidad inferior derecha se usa como electrodo de tierra⁸. Cuando está indicado, pueden aplicarse más electrodos en otras áreas del cuerpo, como la espalda o la región anterior derecha del tórax.

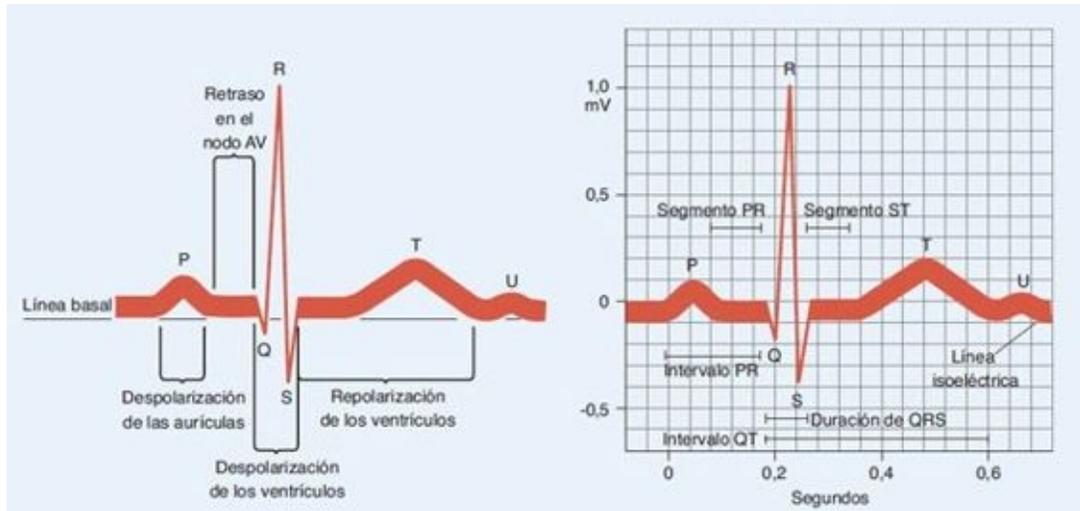


FIGURA 33-6 • Diagrama de la ECG (derivación II), y despolarización y repolarización representativas de las aurículas y los ventrículos. La onda P representa la despolarización auricular, el complejo QRS la despolarización ventricular y la onda T la repolarización ventricular. La repolarización auricular ocurre durante la despolarización ventricular y queda oculta bajo el complejo QRS.

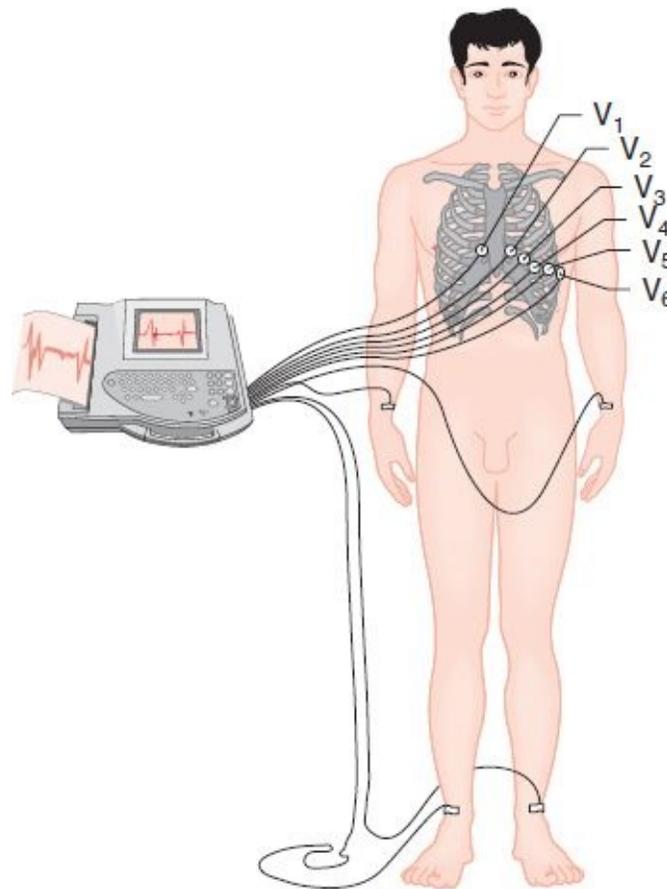


FIGURA 33-7 • Colocación de electrodos para las derivaciones de las extremidades y precordiales. Los electrodos de las extremidades pueden situarse en cualquier parte de los brazos y piernas. Los electrodos

torácicos se sitúan de la siguiente manera: V1 en el cuarto espacio intercostal en el borde esternal derecho; V2, en el cuarto espacio intercostal, en el borde esternal derecho; V3 a la mitad entre V2 y V4 en una línea recta; V4, quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea media clavicular; V5, quinto espacio intercostal izquierdo sobre la línea axilar anterior; V6, en el quinto espacio intercostal izquierdo en la línea media axilar (de Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., y cols. (Eds.). (2010). *Cardiac nursing* (6ª ed., p. 304). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Aunque la colocación exacta y la selección de las derivaciones son aspectos importantes en la vigilancia ECG, hay muchos estudios que identificaron 2 errores frecuentes: colocación inexacta de los electrodos y selección incorrecta de las derivaciones para situaciones clínicas específicas⁹. La colocación incorrecta de los electrodos puede cambiar mucho la morfología del complejo QRS, lo que conduciría a un diagnóstico incorrecto de arritmias cardíacas o falta de detección de defectos en la conducción existentes. También puede hacer que las personas reciban tratamientos inadecuados que pueden ser dañinos.

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que incluye angina inestable e infarto de miocardio (IM) con o sin elevación del segmento ST, la vigilancia ECG cuidadosa es obligada.¹⁰ Las personas con SCA tienen riesgo de que se extienda el área infartada, isquemia de miocardio constante y arritmias que ponen en peligro su vida. La investigación mostró que la vigilancia ECG es más sensible que el informe de síntomas del sujeto para identificar la isquemia de miocardio transitoria. La vigilancia ECG también permite la detección más exacta y oportuna de fenómenos isquémicos que predicen complicaciones tempranas. Asimismo, la vigilancia ECG es esencial para decidir las opciones terapéuticas, como la reperfusión¹¹. Se recomienda usar las 12 derivaciones ECG para vigilar a los pacientes con SCA porque los cambios isquémicos pueden ser evidentes en distintas derivaciones en diferentes momentos¹².

En fecha reciente, la American Heart Association publicó los estándares prácticos para la vigilancia ECG en el hospital¹³. Este sistema de calificación incluye 3 categorías:

- Clase I: la vigilancia cardíaca es necesaria en la mayoría, si no en todas las personas de este grupo.
- Clase II: la vigilancia cardíaca puede ser provechosa en algunas personas, pero no es un elemento esencial de la atención de estos pacientes.
- Clase III: la vigilancia cardíaca no está indicada porque el riesgo de un incidente adverso en estas personas es tan bajo que la vigilancia no se considera terapéutica.

Los ejemplos de pacientes incluidos en la clase I son los que se reanimaron de un

paro cardíaco; que están en la fase temprana de un SCA; tienen un síndrome coronario inestable o lesiones coronarias de alto riesgo recién diagnosticadas; o que se sometieron a cirugía cardíaca en las 48 h a 72 h previas. Además, se incluyen recomendaciones para asignación de personal, entrenamiento, documentación y estrategias para mejorar la calidad de la vigilancia ECG. Se recomienda seguir los estándares para la práctica cuando se toman decisiones sobre la vigilancia ECG.

EN

RESUMEN

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.



TRASTORNOS DE LA FRECUENCIA Y LA CONDUCCIÓN CARDÍACAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar los efectos de las arritmias cardíacas en la frecuencia cardíaca, incluidos el flúter auricular y la fibrilación auricular (FA).
- Describir las características de los bloqueos cardíacos de primero, segundo y tercer grado, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular.

Existen 2 tipos de trastornos del sistema de conducción cardíaca: trastornos de la frecuencia y trastornos en la conducción del impulso. Existen muchas causas de arritmias cardíacas y trastornos de la conducción que incluyen defectos congénitos o cambios degenerativos en el sistema de conducción; isquemia e infarto de miocardio; desequilibrios hidroelectrolíticos; y efectos de fármacos. Las arritmias no siempre son patológicas, puede ocurrir en corazones sanos o enfermos. El efecto nocivo de los trastornos de la frecuencia cardíaca deriva de la interferencia con la capacidad de bombeo del corazón. La frecuencia cardíaca demasiado rápida (taquiarritmia) reduce el tiempo de llenado diastólico que, a su vez, disminuye el volumen por latido y la perfusión coronaria, además de incrementar la necesidad miocárdica de oxígeno. La frecuencia cardíaca demasiado lenta (bradiarritmia) afecta el flujo sanguíneo a los órganos vitales, como el cerebro.

PUNTOS CLAVE

BASE FISIOLÓGICA DE LA GENERACIÓN DE LA ARRITMIA

- Las arritmias son trastornos de la frecuencia cardíaca derivados de alteraciones en el automatismo, excitabilidad, conductividad o carácter refractario de las células especializadas del sistema de conducción del corazón.

Mecanismos de arritmias y trastornos de la conducción

Las células especializadas en el sistema de conducción tienen 4 propiedades inherentes que contribuyen al origen de todas las frecuencias cardíacas normales y anómalas: automatismo, excitabilidad, conductividad y carácter refractario. Una alteración en cualquiera de estas 4 propiedades puede generar arritmias o defectos en la conducción.

La capacidad de ciertas células del sistema de conducción para iniciar un impulso o potencial de acción de manera espontánea se conoce como *automatismo*. El nodo SA tiene una frecuencia inherente de descarga de 60 veces/min a 100 veces/min. En condiciones normales actúa como marcapasos

del corazón porque alcanza el umbral de excitación antes que otras partes del sistema de conducción se hayan recuperado lo suficiente para despolarizarse. Si el nodo SA se descarga con más lentitud o se bloquea su conducción, otro sitio con capacidad de automatismo funciona como marcapasos^{1, 3}. Otras regiones con esta capacidad son las fibras auriculares que tienen potenciales de acción tipo meseta, el nodo AV, el haz de His y las fibras de la rama de Purkinje. Estos marcapasos tienen una menor velocidad de descarga que el nodo SA. La frecuencia de descarga del nodo AV es de 40 veces/min a 60 veces/min y el sistema de Purkinje se descarga a una frecuencia de 15 veces/min a 40 veces/min. Es posible que aunque el nodo SA funcione en forma adecuada, existan factores que determinen que otras células cardíacas adquieran una propiedad de automatismo y comiencen a generar impulsos. Estos factores incluyen lesión, hipoxia, trastornos electrolíticos, crecimiento o hipertrofia de aurículas y ventrículos, exposición a ciertos agentes químicos o fármacos.

Un *marcapasos ectópico* es un foco excitable fuera del nodo SA normal. Estos marcapasos pueden encontrarse en otras partes del sistema de conducción o en las células musculares de las aurículas o ventrículos. Una contracción prematura se produce cuando un marcapasos ectópico inicia un latido. Las contracciones prematuras no siguen las vías de conducción normales, no están acopladas con los fenómenos mecánicos normales y a menudo vuelven al corazón refractario o incapaz de responder al siguiente impulso normal generado en el nodo SA. Ocurren sin contratiempos en personas con corazón normal como respuesta a estímulos del sistema nervioso simpático u otros estimulantes, como la cafeína. En el corazón enfermo, las contracciones prematuras pueden dar lugar a arritmias más graves.

La *excitabilidad* describe la capacidad de una célula para responder a un impulso y generar un potencial de acción. Las células miocárdicas lesionadas o sustituidas por tejido cicatricial no conservan la excitabilidad normal. Por ejemplo, durante la fase aguda de un incidente isquémico, las células afectadas se despolarizan. Estas células isquémicas mantienen el vínculo eléctrico con al área no isquémica adyacente; la corriente de la zona isquémica puede inducir una nueva excitación de las células de la zona no isquémica.

La *conductividad* es la capacidad para conducir impulsos y el *carácter refractario* se refiere al grado en que la célula puede responder a un estímulo entrante. El período refractario del músculo cardíaco es el intervalo en el período de repolarización durante el cual una célula excitable no se ha recuperado lo suficiente para estimularse de nuevo. Los trastornos en la conductividad o en el carácter refractario predisponen a las arritmias.

Este fenómeno, conocido como reentrada, es la causa de muchas

taquiarritmias^{1, 5}. En condiciones normales, un impulso eléctrico se conduce por el corazón en forma secuencial y ordenada. A continuación, el impulso eléctrico se desvanece y no reingresa al tejido adyacente porque éste ya se despolarizó y es refractario a la estimulación inmediata. Sin embargo, las fibras que no se activaron durante la ola inicial de despolarización pueden recuperar la excitabilidad antes que los impulsos iniciales se desvanezcan y pueden servir como vínculo para estimular de nuevo las áreas del corazón recién descargadas y que ya se recuperaron de la despolarización inicial². Esta actividad altera la secuencia normal de conducción. Para que exista la reentrada debe haber áreas con conducción lenta y un bloqueo de conducción unidireccional (figura 33-8). Para que las zonas ya despolarizadas se repolaricen de manera adecuada y puedan conducir un impulso de nuevo, es necesaria la conducción lenta. Se requiere un bloqueo unidireccional para que exista una vía de un solo sentido a fin de que reingrese el impulso original, con lo que bloquea la entrada de otros impulsos en sentido contrario que extinguirían el circuito de reentrada⁸. La reentrada necesita un estímulo desencadenante, como una extrasístole, para iniciar el circuito. Si ya pasó tiempo suficiente para que termine el período refractario en el área de reentrada, puede iniciarse un movimiento cíclico que se perpetúa a sí mismo y se produce una arritmia².

La reentrada puede ocurrir en cualquier punto del sistema de conducción. Los componentes funcionales de un circuito de reentrada pueden ser grandes e incluir un sistema de conducción especializada completo, o puede tratarse de un circuito microscópico. Puede incluir tejido miocárdico, células del nodo AV, tejido de la unión o los ventrículos. Los factores que contribuyen al desarrollo de un circuito de reentrada incluyen isquemia, infarto y aumento en la concentración de potasio. El tejido cicatricial interrumpe las vías normales de baja resistencia entre las células miocárdicas viables, lo que ralentiza la conducción, induce la activación miocárdica asincrónica y predispone al bloqueo de conducción unidireccional. Existen varias formas de reentrada. La primera es la reentrada anatómica. Incluye un obstáculo anatómico alrededor del cual debe pasar la corriente circulante y genera una onda de estimulación que trascurre por una vía establecida². Las arritmias que surgen como resultado de una reentrada anatómica son taquiarritmias supraventriculares paroxísticas, como se ve en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, FA, flúter auricular, reentrada nodal AV y algunas taquicardias ventriculares. La reentrada funcional no depende de una estructura anatómica para establecer el ciclo, sino de las diferencias locales en la velocidad de conducción y el carácter refractario entre las fibras vecinas que permiten la circulación repetida de un impulso alrededor de una zona^{2, 13,14}. Se

inicia por una onda de corriente que no se propaga de manera normal después de encontrar el tejido refractario. El extremo roto de la onda se desvía en espiral, forma un vórtice y gira de manera permanente. Este fenómeno suprime la actividad de marcapasos normal y puede causar FA^{14, 15}. Es probable que las arritmias con reentrada funcional sean polimórficas debido a los circuitos cambiantes². En ocasiones, la reflexión se considera otra forma de reentrada, puede ocurrir en vías paralelas de tejido miocárdico o la red de Purkinje. En caso de reflexión, el impulso cardíaco llega a una zona con conducción disminuida, activa al tejido circundante y luego regresa en sentido retrógrado a través de una región muy deprimida. La reflexión difiere de la reentrada real en que el impulso se desplaza por la misma vía en ambos sentidos y no requiere un circuito².

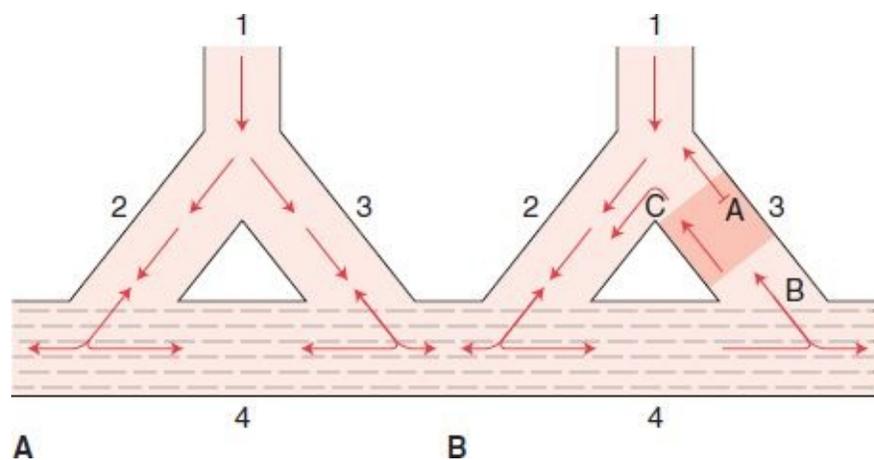


FIGURA 33-8 • (A) Conducción normal de un impulso por las fibras de Purkinje y la fibra muscular ventricular de Purkinje A (1) que se divide en 2 ramas 2 y 3, y transporta el impulso hacia el músculo ventricular (4). En condiciones normales, los impulsos de todas las fibras de Purkinje «chocan» en el ventrículo y se extinguen, lo que genera una despolarización ventricular. **(B)** Reentrada debida a la conducción retrógrada y lenta (*área sombreada*). El impulso entra por la fibra de Purkinje 1 y despolariza la fibra de Purkinje 2 de manera normal, pero se bloquea su estimulación de la fibra 3 en el punto A. Continúa por la fibra 2 para despolarizar el músculo ventricular (4) y entra a la fibra 3 desde el área inferior al bloqueo unidireccional. El impulso puede propagarse despacio hacia atrás a través del segmento deprimido (*flecha punteada*) y reingresar a la fibra 2 en el punto C para estimularlo de nuevo (de Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., y cols. (Eds.). (2010). *Cardiac nursing* (6^a ed., p. 337). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tipos de arritmias y trastornos de la conducción

Arritmias del nodo sinusal

En el corazón sano activado por descargas del nodo sinusal, la frecuencia varía entre 60 lpm y 100 lpm. En la ECG puede observarse una onda P previa a cada complejo QRS. La frecuencia sinusal normal se considera la frecuencia

«normal» de un corazón sano. En la frecuencia sinusal normal, la una onda P precede a todos los complejos QRS y los intervalos R-R se mantienen constantes en el tiempo (figura 33-9). Las alteraciones en la función del nodo SA inducen cambios en la frecuencia o ritmo del latido cardíaco.

Por ejemplo, la arritmia sinusal respiratoria es una frecuencia cardíaca caracterizada por enlentecimiento y acortamiento graduales de los intervalos R-R (figura 33-9). Esta variación en los ciclos cardíacos se relaciona con los cambios en la presión intratorácica ocurridos durante la respiración y con las alteraciones en el control autónomo del nodo SA. La inspiración aumenta la frecuencia cardíaca y la espiración la reduce; no amerita tratamiento alguno. La arritmia sinusal respiratoria explica la mayor parte de la variabilidad en la frecuencia cardíaca de las personas sanas. Dicha variabilidad es la modificación latido a latido de la señal cardíaca y se considera un signo del balance del sistema nervioso autónomo. La reducción de la variabilidad en la frecuencia cardíaca se vincula con trastornos como el IM, insuficiencia cardíaca, hipertensión, angina estable, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹⁶.

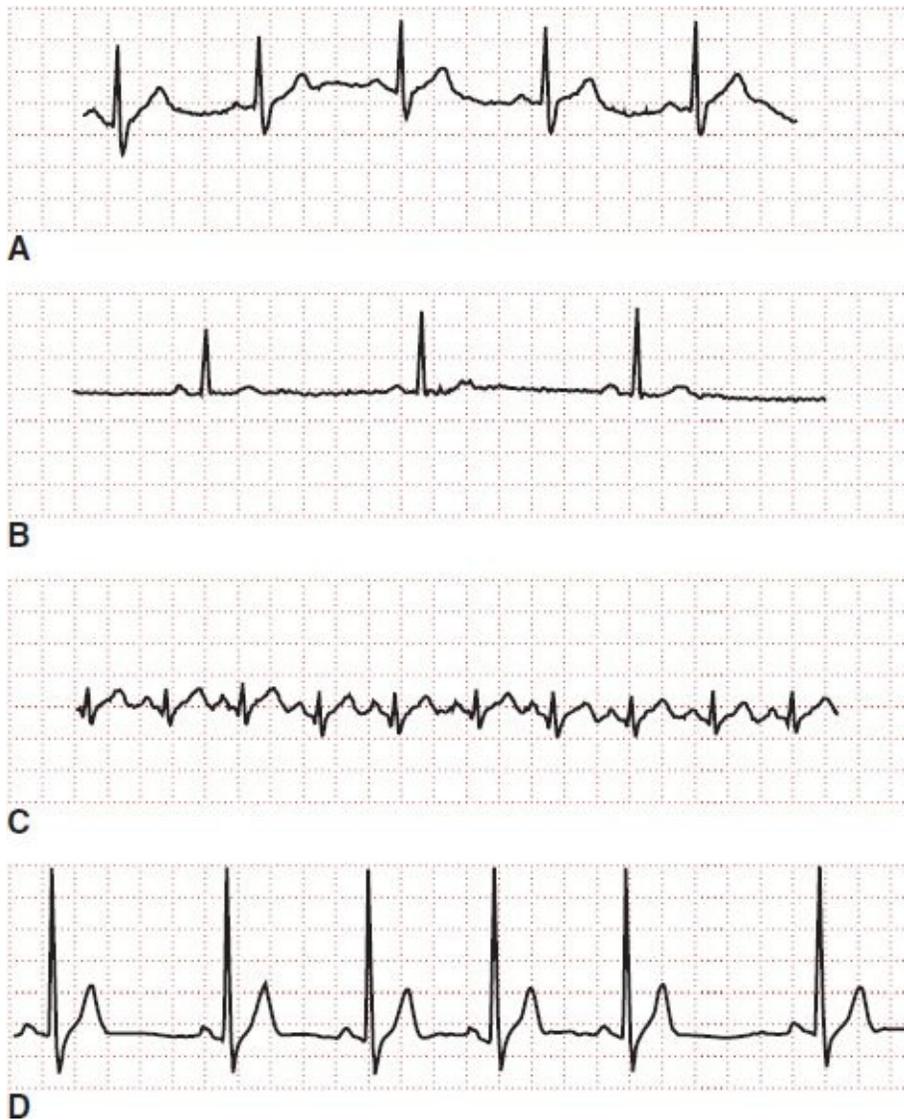


FIGURA 33-9 • Trazos electrocardiográficos de las frecuencias originadas en el nodo sinusal. (A) Frecuencia sinusal normal (60 lpm a 100 lpm). (B) Bradicardia sinusal (<60 lpm). (C) Taquicardia sinusal (>100 lpm). (D) Arritmia sinusal respiratoria, caracterizada por prolongación y acortamiento graduales de los intervalos R-R.

Bradicardia sinusal. La bradicardia sinusal describe una frecuencia cardíaca baja (<60 lpm) (figura 33-9). En la bradicardia sinusal, una onda P precede a cada complejo QRS. La onda P e intervalo PR (0,12 s a 0,20 s) normales indican que el impulso se originó en el nodo SA, no en otra área del sistema de conducción con una frecuencia inherente menor. La estimulación vagal y ciertos medicamentos disminuyen la frecuencia de descargas del nodo SA y la conducción por el nodo AV, por lo que reducen la frecuencia cardíaca. Esta frecuencia puede ser normal en atletas entrenados, que mantienen un volumen por latido más grande, y durante el sueño. Por lo general, la bradicardia sinusal

es benigna, a menos que se acompañe de descompensación metabólica. También puede ser una indicación de mal pronóstico cuando se presenta en el IM agudo y después de la reanimación de un paro cardíaco¹⁷.

Pausa o paro sinusal. El paro sinusal se refiere a la falta de descargas del nodo SA y causa irregularidad del pulso. Se desarrolla una frecuencia de escape cuando otro marcapasos toma el control. El paro sinusal puede causar períodos prolongados de asistolia y a menudo predispone a otras arritmias. Las causas de paro sinusal incluyen enfermedad del nodo SA, toxicidad por digital, accidente cerebrovascular, IM, miocarditis aguda, tono vagal excesivo, apnea durante el sueño, quinidina, lidocaína, hiperpotasemia e hipopotasemia^{17, 18}.

Bloqueo de salida sinusal. El bloqueo de salida sinusal ocurre cuando el nodo sinusal no despolariza las aurículas. Hay 3 tipos de bloqueos de salida sinusal: bloqueo de salida tipo I, tipo II y completo. En el bloqueo de salida tipo I, el intervalo P-P se acorta antes de la pausa. El bloqueo de salida tipo II se parece al paro sinusal, excepto por el intervalo P-P. Los intervalos durante el bloqueo de salida sinusal son múltiplos exactos del ciclo sinusal. El bloqueo de salida sinusal completo es la ausencia de ondas P y es difícil de diagnosticar porque es semejante al paro sinusal. Por lo general, el bloqueo de salida sinusal es corto, sólo se requiere tratamiento si es prolongado y causa síntomas^{17, 19}.

Taquicardia sinusal. La taquicardia sinusal se refiere a la frecuencia cardíaca elevada (>100 lpm) originada en el nodo SA (figura 33-9). El complejo QRS debe ir acompañado de una onda P e intervalo PR normales. El mecanismo de la taquicardia sinusal es el incremento del automatismo derivado de la estimulación simpática o la eliminación del tono vagal. La taquicardia sinusal es una respuesta normal durante la fiebre, pérdida sanguínea, ansiedad, dolor y ejercicio, así como en situaciones que inducen la estimulación simpática. Puede relacionarse con insuficiencia cardíaca congestiva, IM e hipertiroidismo. También puede deberse al consumo de fármacos como atropina, isoproterenol, epinefrina y quinidina.

Síndrome de seno enfermo. Síndrome de seno enfermo (SSE) es un término que describe varias formas de generación del impulso cardíaco y alteraciones en la conducción intraauricular y AV^{17, 19 a 23}. Las causas más frecuentes del síndrome es la destrucción total o casi total del nodo SA; zonas de discontinuidad nodal-auricular; cambios inflamatorios o degenerativos de los nervios y ganglios que rodean al nodo; y cambios patológicos en la pared

auricular¹⁷. Además, la oclusión de la arteria del nodo sinusal puede ser un factor contribuyente significativo. El SSE casi siempre es idiopático, aunque puede encontrarse en pacientes con enfermedad arterial coronaria, procesos infecciosos con fibrosis, por el consumo de ciertos fármacos y en enfermedades vasculares de colágeno^{19, 23}. En los niños, el síndrome casi siempre se relaciona con anomalías cardíacas congénitas, en particular después de la cirugía cardíaca correctiva¹⁷.

Las arritmias vinculadas con el SSE incluyen bradicardia sinusal persistente espontánea que no va acorde con las circunstancias fisiológicas; paro sinusal prolongado o bloqueo de salida sinusal; combinaciones de trastornos en la conducción del nodo SA o el AV; o paroxismos alternados de taquiarritmias auriculares regulares o irregulares y con períodos de frecuencias auriculares o ventriculares bajas (síndrome bradicardia-taquicardia)^{17, 19, 23}. Lo más frecuente es que el término *síndrome del seno enfermo* se use para referirse al síndrome de bradicardia-taquicardia. La bradicardia se debe a la enfermedad del nodo sinusal (u otras vías de conducción intraauriculares) y la taquicardia se produce por arritmias auriculares paroxísticas o de la unión. Las personas con este síndrome a menudo permanecen asintomáticas. Las manifestaciones más frecuentes del SSE son sensación de desmayo, mareo y síncope, y estos síntomas se deben a las bradiarritmias²³. Cuando los pacientes con SSE experimentan palpitaciones, casi siempre son resultado de las taquiarritmias y sugieren la presencia de síndrome de bradicardia-taquicardia.

El tratamiento depende del trastorno de la frecuencia y a menudo incluye la implantación de un marcapasos permanente. En el síndrome bradicardia-taquicardia a menudo es necesario el control de la frecuencia por bradicardia, combinado con tratamiento farmacológico para corregir la taquicardia¹⁷. Los medicamentos que influyen en la descarga del nodo SA deben consumirse con cautela si no se implanta un marcapasos.

PUNTOS CLAVE

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES Y VENTRICULARES

- Las arritmias supraventriculares son trastornos de la frecuencia o conducción cardíacos iniciados arriba de los ventrículos.
- Las arritmias ventriculares son trastornos de la frecuencia o conducción ventriculares, pueden poner en peligro la vida.

Arritmias de origen auricular

Los impulsos del nodo SA pasan por las vías de conducción de las aurículas al nodo AV. Las arritmias de origen auricular incluyen contracciones auriculares prematuras (CAP), taquicardia auricular multifocal focal, flúter auricular y FA (figura 33-10).

Contracciones auriculares prematuras. Las CAP son contracciones que se originan en las vías de conducción auricular o en las células miocárdicas auriculares y ocurren antes del siguiente impulso esperado del nodo SA. Este impulso para la contracción casi siempre se transmite al ventrículo y de vuelta al nodo SA. La localización del foco ectópico determina la configuración de la onda P. En general, mientras más cerca esté el foco ectópico del nodo SA, más se parece el complejo ectópico al complejo sinusal normal. La transmisión retrógrada al nodo SA a menudo interrumpe el momento la programación del siguiente latido sinusal, por lo que hay una pausa entre los 2 latidos conducidos de manera normal. En personas sanas, las CAP pueden ser resultado de estrés, consumo de alcohol, tabaco o cafeína. También se relacionan con IM, toxicidad por digital, concentraciones séricas bajas de potasio o magnesio e hipoxia.

Taquicardia auricular multifocal y focal. La taquicardia auricular multifocal es resultado de la descarga en varios focos ectópicos en la aurícula, lo que genera al menos 3 morfologías distintivas de la onda P a una velocidad mayor de 100 lpm. Como esta frecuencia es irregularmente irregular, puede confundirse con FA. Por lo general, se observa en adultos de edad avanzada con EPOC, hipoxia y trastornos electrolíticos. La base para la corrección de la frecuencia es tratar la causa subyacente.

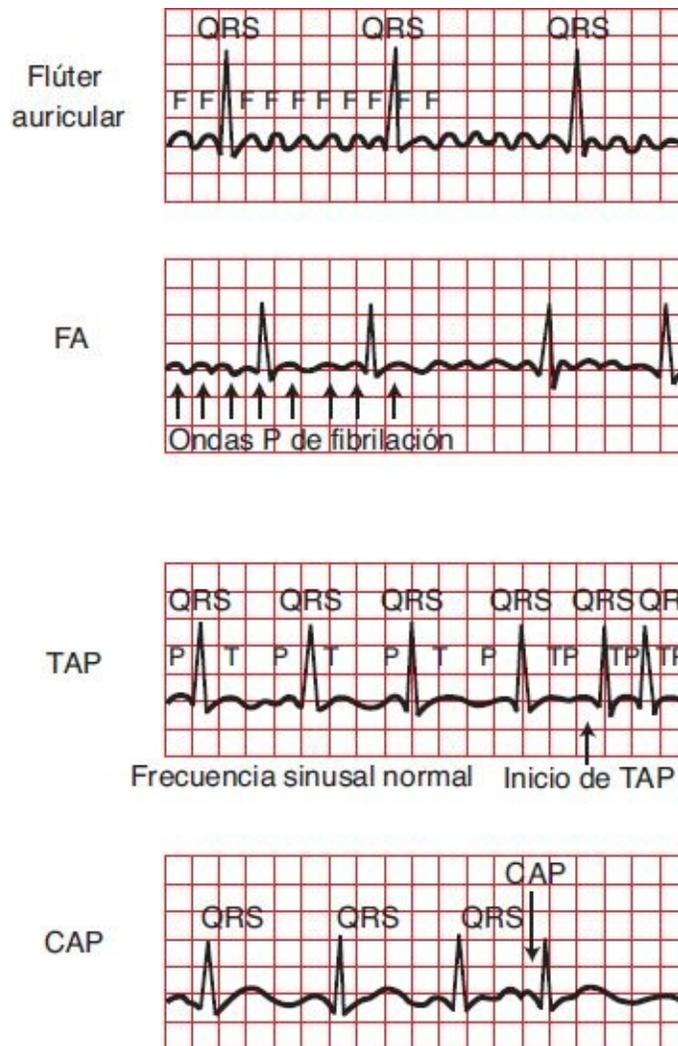


FIGURA 33-10 • Trazos electrocardiográficos de arritmias auriculares. El flúter auricular (*primer trazo*) se caracteriza por las ondas de flúter auricular (*F*) que tienen una frecuencia de 240 lpm a 450 lpm. La frecuencia ventricular se mantiene regular porque se conduce cada sexta contracción auricular. En la FA (*segundo trazo*) existe actividad eléctrica auricular muy desorganizada, irregular en frecuencia y ritmo. La respuesta ventricular es irregular y no hay ondas P distintivas. El *tercer trazo* ilustra la TAP, precedida por frecuencia sinusal normal. El *cuarto trazo* ilustra las contracciones auriculares prematuras (CAP).

La taquicardia auricular focal tiene una frecuencia de 100 lpm a 250 lpm, originada en el miocardio auricular. Proviene de un solo foco en la aurícula derecha o izquierda. Puede denominarse taquicardia auricular paroxística (TAP) porque comienza y termina de manera súbita. La taquicardia auricular incesante que dura más de 12 h puede ser más dañina debido a la frecuencia ventricular rápida que la acompaña. Por lo general, se relaciona con consumo de cafeína o alcohol; valvulopatía mitral; cardiopatía reumática; IM agudo; EPOC; hipopotasemia; y toxicidad por digital. Puede corregirse mediante la identificación de la causa subyacente, con antiarrítmicos o, lo anterior falla, con

ablación por catéter de radiofrecuencia del foco ectópico generador de la taquicardia auricular¹⁹.

Flúter auricular. El flúter auricular es la taquicardia auricular ectópica rápida, con frecuencia de 240 lpm a 450 lpm. Existen 2 tipos de flúter auricular^{17, 20}. La forma típica (a veces llamada tipo I) es resultado de la frecuencia de reentrada en la aurícula derecha que puede captarse e interrumpirse con técnicas de control de la frecuencia auricular. La frecuencia auricular en el flúter tipo I suele ser cercana a 300 lpm, aunque varía desde 240 lpm a 340 lpm. Otras formas de flúter auricular (el llamado flúter atípico o de tipo II) ahora se reconocen como tipos distintivos e incluyen una macro reentrada auricular causada por cicatrices quirúrgicas, fibrosis idiopática en zonas de la aurícula u otras barreras anatómicas o funcionales en las aurículas¹⁷. Como las barreras que limitan estas formas de flúter son variables, el patrón ECG del flúter atípico es diverso. A menudo, la onda de flúter cambia de morfología durante el mismo episodio de arritmia, lo que indica múltiples circuitos o barreras variables a la conducción¹⁷.

En el flúter auricular típico, la ECG revela un patrón definido en dientes de sierra en las derivaciones aVF, V₁ y V₅²⁴. La frecuencia y la regularidad de la respuesta ventricular son variables y dependen de la secuencia de conducción AV. Cuando es regular, la frecuencia de respuesta casi siempre es una fracción definida de la frecuencia auricular (p. ej., cuando la conducción de las aurículas a los ventrículos es 2:1, una frecuencia de flúter auricular de 300 genera una frecuencia de respuesta ventricular de 150 lpm). El complejo QRS puede ser normal o no, según la presencia o ausencia de defectos preexistentes en la conducción ventricular o de conducción ventricular anómala.

El flúter auricular rara vez se encuentra en personas sanas. Puede encontrarse en sujetos de cualquier edad en presencia de alteraciones auriculares subyacentes. Los grupos con un riesgo elevado particular para desarrollar flúter auricular incluyen niños, adolescentes y adultos jóvenes que se sometieron a cirugía correctiva para cardiopatías congénitas complejas^{20, 25}.

Fibrilación auricular. La fibrilación auricular (FA) se describe como la activación auricular desorganizada rápida y contracciones descoordinadas de las aurículas²⁵. En la mayoría de los casos surgen múltiples circuitos de reentrada pequeños de manera constante en las aurículas que colisionan, se extinguen y surgen de nuevo. La fibrilación se produce cuando las células auriculares no pueden repolarizarse a tiempo para el siguiente estímulo. En la ECG, la FA se observa como un patrón muy desorganizado de actividad eléctrica auricular,

irregular en cuanto a ritmo y frecuencia, con ausencia de ondas P discernibles. La actividad auricular se manifiesta por ondas de fibrilación (f) de amplitud, duración y morfología variables. Estas ondas f aparecen como una oscilación aleatoria en la línea basal. Debido a la conducción aleatoria por el nodo AV, los complejos QRS aparecen con un patrón irregular.

La FA se clasifica en 3 categorías: paroxística, persistente y permanente²⁶. La FA paroxística se termina por sí sola y no dura más de 7 días, mientras que la persistente dura más de 7 días y casi siempre amerita intervención, como la cardioversión. La FA se considera permanente cuando fallan los intentos para terminarla y el paciente permanece en FA. Durante la FA, la frecuencia auricular casi siempre varía entre 400 lpm y 600 lpm, con muchos impulsos bloqueados en el nodo AV. La respuesta ventricular es del todo irregular, varía entre 80 lpm y 180 lpm sin tratamiento. Debido a los cambios en el volumen por latido derivados de los períodos variables de llenado diastólico, no todos los latidos ventriculares producen un pulso palpable. La diferencia entre la frecuencia apical y los pulsos periféricos palpables se llama *deficiencias del pulso*. La deficiencia del pulso aumenta cuando la frecuencia ventricular es alta.

La FA puede encontrarse en personas sin enfermedad aparente o en pacientes con enfermedad coronaria, valvulopatía mitral, cardiopatía isquémica, hipertensión, IM, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, toxicidad por digital e hipertiroidismo. Es frecuente la conversión espontánea a frecuencia sinusal en menos de 24 h después del inicio de la FA, ocurre hasta en 2 tercios de las personas con este trastorno²⁵. Si la duración de la FA es mayor de 24 h, la probabilidad de conversión disminuye y después de una semana de arritmia persistente, la conversión espontánea es rara²⁵.

La FA es la arritmia crónica más frecuente, la incidencia y prevalencia aumentan con la edad. Por ejemplo, ocurre en menos del 0,5% de la población menor de 50 años de edad y aumenta en 2% entre los 60 y 69 años de edad. La prevalencia es más alta en varones que en mujeres²⁵.

Los síntomas de la FA varían. Algunos pacientes tienen síntomas mínimos, otros tienen síntomas graves, sobre todo al principio de la arritmia. Los síntomas varían desde palpitaciones hasta edema pulmonar agudo. Son frecuentes la fatiga y otros síntomas inespecíficos en los adultos mayores. Este trastorno predispone al sujeto a la trombosis en las aurículas, con el riesgo consecuente de accidente cerebrovascular embólico.

El tratamiento de la FA depende de la causa, la forma de inicio y la persistencia. Puede tratarse con fármacos antiarrítmicos para controlar la frecuencia o convertir a frecuencia sinusal. Además, pueden utilizarse

anticoagulantes para prevenir el accidente cerebrovascular embólico, según el riesgo de esta complicación²⁷. Puede considerarse la cardioversión en algunas personas, sobre todo en caso de edema pulmonar o estado cardíaco inestable. Como la conversión la frecuencia sinusal se relaciona con un aumento en el riesgo de tromboembolia, casi siempre se administra un anticoagulante durante al menos 3 semanas antes de intentar la cardioversión en pacientes en los que la duración de la FA se desconoce o es mayor de 2 a 3 días²⁶. Puede emplearse la ecocardiografía transesofágica para detectar un trombo auricular y la cardioversión guiada con esta técnica de imagen es una forma de asegurar la ausencia de trombos auriculares cuando se intente la cardioversión. Por lo general, el anticoagulante se continúa después de la cardioversión.

Taquicardia supraventricular paroxística. La taquicardia supraventricular paroxística se refiere a las taquiarritmias que se originan antes de la bifurcación del haz de His, el inicio y la terminación son súbitos. La frecuencia cardíaca puede ser de 140 lpm a 240 lpm y, en ocasiones, mantiene la regularidad a pesar del ejercicio o el cambio de posición. La mayoría de los pacientes permanece asintomático, salvo por la conciencia del latido cardíaco rápido, pero algunos experimentan disnea, sobre todo si los episodios son prolongados. El mecanismo más frecuente de la taquicardia supraventricular paroxística es la reentrada. Es probable que se deba a la reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White (causado por una vía de conducción accesoria entre las aurículas y los ventrículos) o la reentrada intraauricular o en el nodo sinusal.

Arritmias de la unión

El nodo AV puede actuar como marcapasos en caso que el nodo SA no inicie un impulso. Las frecuencias de la unión pueden ser transitorios o permanentes, y casi siempre generan una frecuencia de 40 lpm a 60 lpm. Las fibras de la unión en el nodo AV o el haz de His también pueden actuar como marcapasos ectópicos, producen complejos de la unión prematuros. Otra frecuencia que se origina en los tejidos de la unión es la taquicardia de la unión no paroxística. Esta frecuencia casi siempre es de inicio y terminación graduales, aunque puede aparecer en forma abrupta si el marcapasos dominante es lo bastante lento. La frecuencia relacionada con la taquicardia de la unión varía entre 70 lpm y 130 lpm, aunque puede ser mayor². Las ondas P pueden preceder, quedar ocultas en el complejo o seguir al complejo QRS, según el sitio donde se originen los impulsos. La relevancia clínica de la taquicardia de la unión no paroxística es la misma que para las taquicardias auriculares. La ablación con catéter se ha usado con éxito en el tratamiento de algunos pacientes con taquicardia de la unión

recurrente o intratable por otros medios. La taquicardia de la unión no paroxística es más frecuente en personas con cardiopatía subyacente, como IM de la pared inferior o miocarditis, o después de una cirugía cardíaca abierta. También puede encontrarse en caso de toxicidad por digital.

Trastornos de la conducción y frecuencia ventricular

Las fibras de la unión en el nodo AV se acoplan al haz de His, que se divide para formar las ramas derecha e izquierda del haz. Las ramas del haz se dividen más y forman las fibras de Purkinje, que se distribuyen por las paredes de los ventrículos (figura 33-1). Cuando el impulso cardíaco sale de las fibras de la unión, se propaga por el haz AV. A continuación, el impulso desciende por las ramas derecha e izquierda del haz que se disponen debajo del endocardio a ambos lados del tabique. Luego se extienden por las paredes de los ventrículos. La interrupción en la conducción del impulso por las ramas del haz se denomina *bloqueo de rama*. Por lo general, estos bloqueos no alteran la frecuencia ni los latidos cardíacos, sino que el bloqueo de rama interrumpe el avance normal de la despolarización, por lo que un ventrículo se despolariza después del otro porque los impulsos trascurren por el tejido muscular en lugar del tejido de conducción especializado. Esta conducción prolongada hace que el complejo QRS sea más ancho de los 0,08 s a 0,12 s normales. La rama izquierda del haz se bifurca en los fascículos izquierdos anterior y posterior. La interrupción de uno de estos fascículos se conoce como *hemibloqueo*.

Síndrome de QT largo y taquicardia helicoidal

El *síndrome de QT largo* (SQTL) se caracteriza por la prolongación del intervalo QT, lo que puede generar un tipo característico de taquicardia ventricular polimórfica llamada *taquicardia helicoidal* y muerte súbita cardíaca^{17, 19, 28}. La *taquicardia helicoidal* (porque «gira o rota alrededor de un punto») es un tipo específico de taquicardia ventricular (figura 33-11). El término se refiere a la polaridad del complejo QRS, que cambia de positiva a negativa y viceversa. La anomalía del complejo QRS se caracteriza por complejos QRS grandes, anómalos, polimórficos que varían en amplitud y dirección, a menudo de un latido al siguiente, además de la rotación de los complejos alrededor de la línea isoeletrica. La frecuencia en esta taquicardia es de 100 lpm a 180 lpm, aunque puede llegar hasta 200 lpm a 300 lpm. La frecuencia es muy inestable y puede conducir a la fibrilación ventricular o revertirse a frecuencia sinusal.

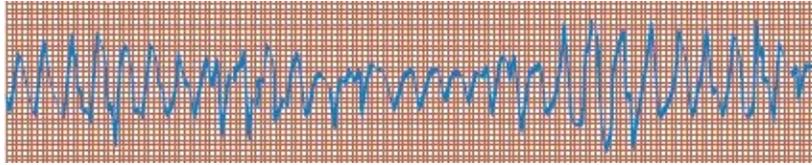


FIGURA 33-11 • Taquicardia helicoidal (de Morton P. G. & Fontaine, DK. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 286). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven).

Varios fármacos y condiciones que reducen la magnitud de las corrientes salientes de potasio repolarizadoras e intensifican la magnitud del flujo entrante despolarizante de sodio y calcio pueden causar SQTl. Por tanto, se retrasa la repolarización de los ventrículos con desarrollo de pospotenciales de despolarización temprana que inician la arritmia. Por lo general, el intervalo QT se mide en una derivación en la que la onda T sea prominente, como V₂ o V₃. Como el intervalo QT se acorta con la taquicardia y se prolonga con la bradicardia, casi siempre se corrige respecto a la frecuencia cardíaca y se indica como QT_c¹⁰. No obstante, un QT_c mayor de 440 ms en varones o de 460 ms en mujeres se relaciona con episodios de síndromes de muerte súbita por arritmia. Además, con frecuencia la morfología de la onda T es anómala en los sujetos con SQTl².

El SQTl se clasifica en las formas hereditaria y adquirida, ambas relacionadas con el desarrollo de taquicardia helicoidal y muerte súbita cardíaca. Las formas hereditarias de SQTl se deben a trastornos en las proteínas de conductos iónicos de la membrana, existen defectos en el conducto del potasio o en el conducto del sodio^{19, 29}.

El SQTl adquirido se vincula con diversas condiciones, como el consumo de cocaína, exposición a compuestos organofosforados, desequilibrios electrolíticos, bradicardia marcada, IM, hemorragia subaracnoidea, neuropatía autonómica, infección con el virus de inmunodeficiencia humana y ayuno con ahorro de proteínas³⁰. Los medicamentos relacionados con el SQTl incluyen digital, antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, procainamida y quinidina), verapamilo (bloqueador del conducto de calcio), haloperidol (antipsicótico) y eritromicina (antibiótico)^{20, 30}. Las formas adquiridas del SQTl a menudo se clasifican como dependientes de pausa porque la taquicardia helicoidal derivada de ellas casi siempre ocurren con frecuencias cardíacas bajas o como respuesta a secuencias de intervalo R-R corto-largocorto. El tratamiento de las formas adquiridas del SQTl se enfoca sobre todo en la identificación y eliminación del agente nocivo, aunque las medidas de emergencia que modulan la función de las corrientes iónicas transmembranarias pueden salvar la vida del paciente.

Arritmias ventriculares

Las arritmias que se originan en los ventrículos casi siempre se consideran más graves que las generadas en las aurículas porque conllevan la posibilidad de interferir con la acción de bombeo del corazón.

Contracciones ventriculares prematuras.

Una contracción ventricular prematura (CVP) se produce por un marcapasos ventricular ectópico. Después de la CVP, el ventrículo casi siempre es incapaz de repolarizarse lo suficiente para responder al siguiente impulso proveniente del nodo SA. Este retraso, a menudo denominado *pausa compensatoria*, ocurre mientras el ventrículo puede restablecer su frecuencia previa (figura 33-12). Cuando se produce una CVP, el volumen diastólico casi siempre es insuficiente para la expulsión al sistema arterial; por lo tanto, la CVP casi nunca genera un pulso variable o la amplitud del pulso está muy disminuida. EN ausencia de cardiopatía, las CVP casi siempre carecen de relevancia clínica. La incidencia de las CVP es mayor en presencia de isquemia, IM agudo, antecedente de IM, hipertrofia ventricular, infección, aumento en la actividad del sistema nervioso simpático o aumento de la frecuencia cardíaca.³¹ También pueden ser resultado de trastornos electrolíticos o medicamentos.

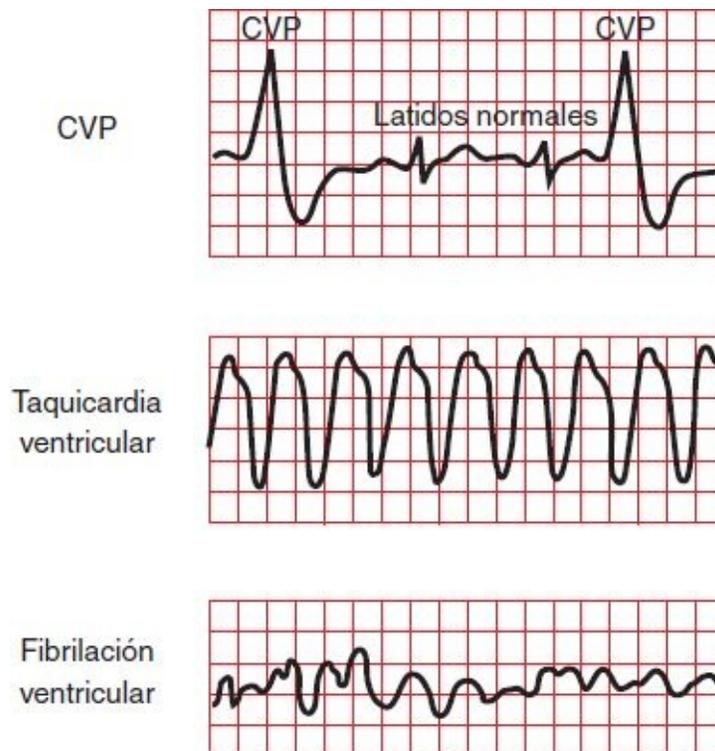


FIGURA 33-12 • Trazos electrocardiográficos (ECG) de arritmias ventriculares. Las contracciones

ventriculares prematuras (CVP) (*trazo superior*) se originan en un foco ectópico en los ventrículos, causa distorsión del complejo QRS. Como el ventrículo casi nunca puede repolarizarse lo suficiente para responder al siguiente impulso generado en el nodo SA, a menudo una CVP va seguida de una pausa compensatoria. La taquicardia ventricular (*trazo intermedio*) se caracteriza por una frecuencia ventricular rápida de 70 lpm a 250 lpm y ausencia de ondas P. En la fibrilación ventricular (*trazo inferior*), no hay contracciones ventriculares regulares o efectivas y el trazo ECG está completamente desorganizado.

Existe un patrón especial de CVP llamado *bigeminismo ventricular* en el que cada latido normal va seguido de una CVP. Este patrón a menudo es indicación de toxicidad por digital o cardiopatía. La presencia de CVP frecuentes en el corazón enfermo predispone al desarrollo de otras arritmias más graves, como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Taquicardia ventricular. La taquicardia ventricular describe una frecuencia cardíaca originada después de la bifurcación del haz de His, en el sistema de conducción especializado del músculo ventricular o en ambos². Se caracteriza por una frecuencia ventricular de 70 lpm a 250 lpm; el inicio puede ser súbito o insidioso. Por lo general, la taquicardia ventricular se manifiesta en la ECG por complejos QRS anchos, altos y anómalos que persisten más de 0,12 s (figura 33-12). Los complejos QRS pueden tener apariencia uniforme (*monomórficos*) o pueden variar al azar, en forma repetitiva (p. ej., taquicardia helicoidal), con un patrón alternado (p. ej., bidireccional) o en forma estable, pero cambiante, en cuyo caso se denominan *polimórficos*¹⁹. La taquicardia ventricular puede ser sostenida, cuando dura más de 30 s y amerita intervención, o no sostenida y se termina en forma espontánea. Esta frecuencia es peligrosa porque elimina el impulso auricular y puede reducir el tiempo de llenado diastólico hasta el grado que el gasto cardíaco esté muy disminuido o sea inexistente.

Flúter y fibrilación ventriculares. Estas arritmias son trastornos graves de la frecuencia cardíaca que causan la muerte en minutos, a menos que se tomen pronto medidas correctivas. El patrón ECG en el flúter ventricular tiene forma de onda sinusoidal, con grandes oscilaciones a una frecuencia de 150 lpm a 300 lpm¹⁷. En la fibrilación ventricular, el ventrículo tiembla, pero no se contrae. El patrón ECG típico de la fibrilación ventricular es de desorganización evidente sin ondas ni intervalos identificables (figura 33-12). Cuando los ventrículos no se contraen, no existe gasto cardíaco y no hay pulsos palpables o audibles. Es obligatoria la desfibrilación inmediata con un *shock* eléctrico de corriente directa no sincronizada para la fibrilación ventricular y para el flúter ventricular que produjo pérdida de la conciencia¹⁷.

Trastornos de la conducción auriculoventricular

En condiciones normales, la unión AV, consistente en el nodo AV con sus conexiones a las vías internodales auriculares entrantes, el haz AV y la parte no ramificada del haz de His, es la única vía para la transmisión de impulsos entre los sistemas de conducción auricular y ventricular. Las fibras de la unión en el nodo AV tienen características de alta resistencia que retrasan la transmisión de impulsos de las aurículas a los ventrículos. Este retraso proporciona el tiempo óptimo para la contribución auricular al llenado ventricular y protege a los ventrículos de las frecuencias demasiado rápidas originadas en las aurículas. Los defectos en la conducción del nodo AV casi siempre se relacionan con fibrosis o tejido cicatricial del sistema de conducción. Los defectos de conducción también pueden ser consecuencia de medicamentos, como la digoxina, bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueadores del conducto de calcio y antiarrítmicos clase IA³². Otros factores contribuyentes incluyen desequilibrios electrolíticos, IM agudo, fibrosis idiopática del sistema de conducción, enfermedad inflamatoria o cirugía cardíaca. Algunas causas menos frecuentes son trastornos infecciosos, autoinmunitarios, oncológicos y yatrógenos.

El bloqueo cardíaco es la alteración en la conducción del impulso. Puede ser normal, fisiológico (p. ej., tono vagal) o patológico. Es posible que se deba a un bloqueo en la conducción en la aurícula, en las fibras nodales AV o en el haz AV (haz de His), que se continúa con el sistema de conducción de Purkinje que se distribuye en los ventrículos. El intervalo PR de la ECG corresponde al tiempo que tarda el impulso cardíaco en pasar del nodo SA a las vías ventriculares. En condiciones normales, el intervalo PR varía de 0,12 s a 0,20 s.

Bloqueo AV de primer grado. El bloqueo AV de primer grado se caracteriza por intervalo PR prolongado ($>0,20$ s; figura 33-13). El intervalo PR prolongado indica retraso en la conducción AV, pero todos los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos. Esta condición casi siempre produce una frecuencia auricular y ventricular regular. La prolongación del intervalo PR con relevancia clínica puede producirse por retrasos en la conducción en el nodo AV mismo, en el sistema His-Purkinje o en ambos.¹⁷

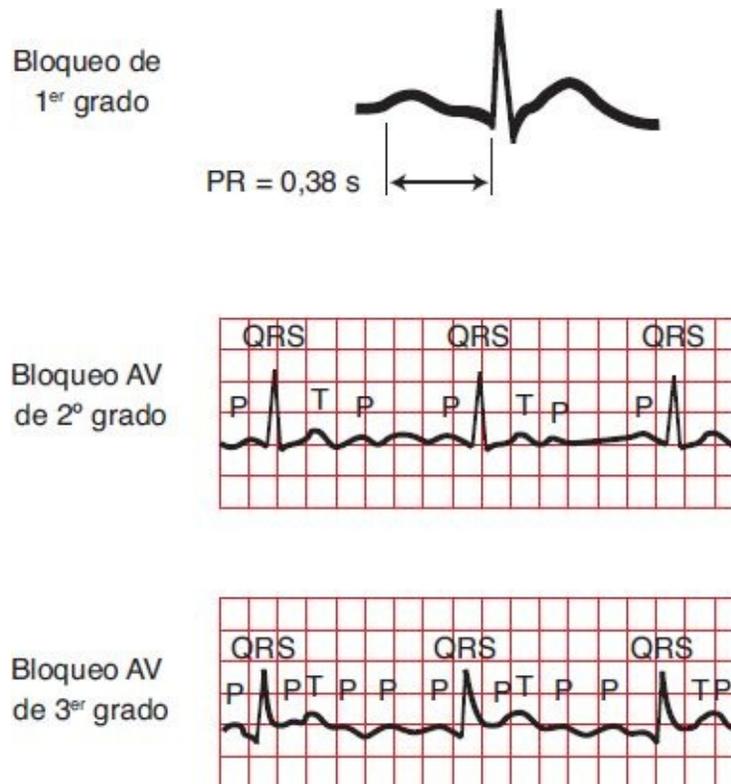


FIGURA 33-13 • Cambios electrocardiográficos que ocurren con las alteraciones en la conducción en el nodo AV. El *trazo superior* muestra la prolongación del intervalo PR, característico del bloqueo AV de primer grado. El *trazo intermedio* ilustra el bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, en el que se bloquea la conducción de una o más ondas P. En el bloqueo AV de tercer grado (*trazo inferior*), los impulsos conducidos por el nodo AV se bloquean por completo, las aurículas y los ventrículos generan sus impulsos a su propia frecuencia.

Cuando el complejo QRS tiene forma y duración normales, el retraso AV casi siempre se encuentra en el nodo AV, rara vez en el haz de His. En contraste, cuando el complejo QRS se ensancha, con patrón de bloqueo de rama, es probable que el retraso en la conducción se encuentre en el nodo AV o en el sistema His-Purkinje. El bloqueo de primer grado puede ser consecuencia de enfermedad en el nodo AV, como en la isquemia o infarto, o de infecciones como la fiebre reumática o la miocarditis^{19, 32}. El bloqueo cardíaco de primer grado aislado casi nunca causa síntomas; no está indicado el control temporal o permanente de la frecuencia cardíaca, pero debe mantenerse bajo vigilancia.

Bloqueo AV de segundo grado. El bloqueo AV de segundo grado se caracteriza por insuficiencia intermitente en la conducción de uno o más impulsos de las aurículas a los ventrículos. La onda P no conducida puede aparecer de manera intermitente o frecuente. Un rasgo distintivo del bloqueo AV de segundo grado es que las ondas P conducidas se acompañan de complejos QRS con intervalos

PR recurrentes; o sea, la relación de ondas P con complejos QRS no es aleatoria¹⁷. El bloqueo AV de segundo grado se divide en 2 tipos: tipo I (Mobitz tipo I o fenómeno de Wenckebach) y tipo II (Mobitz tipo II). Un bloqueo AV *Mobitz tipo I* se caracteriza por la prolongación progresiva del intervalo PR hasta que se bloquea un impulso y la secuencia inicia de nuevo. A menudo ocurre en personas con IM de la pared inferior, sobre todo con infarto ventricular derecho concurrente. Este trastorno casi siempre se acompaña de una frecuencia ventricular adecuada y rara vez causa síntomas. Por lo general, es transitorio y no requiere control temporal de la frecuencia¹⁷. En el bloqueo AV *Mobitz tipo II*, existe bloqueo intermitente de los impulsos auriculares, con intervalo PR constante (figura 33-13). A menudo acompaña al IM de la pared inferior y puede ameritar control temporal o permanente de la frecuencia. Este trastorno conlleva una elevada tasa de mortalidad. Además se relaciona con otros tipos de cardiopatía orgánica y muchas veces evoluciona al bloqueo cardíaco completo.

Bloqueo AV de tercer grado. El bloqueo AV de tercer grado, o completo, ocurre cuando se pierde el vínculo de la conducción entre las aurículas y los ventrículos, lo que hace que las despolarizaciones auriculares y ventriculares estén controladas por distintos marcapasos (figura 33,13). El marcapasos auricular puede ser sinusal o ectópico; el ventricular casi siempre se localiza justo debajo de la región del bloqueo. Por lo general, las aurículas conservan una frecuencia normal de latidos y los ventrículos desarrollan su propia frecuencia, que suele ser baja (30 lpm a 40 lpm). Las frecuencias auricular y ventricular son regulares, pero están disociadas. El bloqueo AV de tercer grado puede ser resultado de una interrupción en el nodo AV, en el haz de His o en el sistema de Purkinje. Los bloqueos de tercer grado en el nodo AV casi siempre son congénitos, mientras que los situados en el sistema de Purkinje suelen ser adquiridos. Por lo general, cuando el bloqueo es proximal al haz de His los complejos QRS son normales, con frecuencias de 40 lpm a 60 lpm complejos por min.

El bloqueo cardíaco completo reduce el gasto cardíaco, con posibilidad de episodios de síncope (desmayo), conocidos como *ataque de Stokes-Adams*¹⁷. Otras manifestaciones incluyen mareo, fatiga, intolerancia al ejercicio o episodios de insuficiencia cardíaca aguda.³² La mayoría de las personas con bloqueo cardíaco completo requieren un marcapasos permanente.

Tipos hereditarios de arritmias

Por lo general, las arritmias ocurren en presencia de enfermedad cardíaca, trastornos electrolíticos u otras alteraciones demostrables. La cardiopatía

isquémica es la principal causa de fibrilación ventricular y los defectos estructurales cardíacos, como las miocardiopatías hipertrófica y dilatada, explican la mayoría de los casos restantes. Sin embargo, entre los pacientes que durante muchos años tuvieron el diagnóstico de *fibrilación ventricular idiopática*, el 30% queda sin explicación después de la necropsia³³. En las últimas décadas se ha reunido evidencia considerable sugestiva de que estos casos implican alteraciones de origen genético en las proteínas de los conductos iónicos que controlan la actividad eléctrica del corazón. Al menos 9 genes se han vinculado con miocardiopatías arritmógenas y se espera que se identifiquen más y se relacionen con la muerte súbita en personas que tenían un corazón en apariencia sano³³. Entre los trastornos arritmógenos hereditarios están el SQTl, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Síndrome de QT largo congénito. El SQTl congénito es una enfermedad arritmógena hereditaria caracterizada por arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida. Se han identificado cientos de mutaciones génicas en los 3 genes mayores y los 9 menores susceptibles para el SQTl³⁴. El rasgo ECG del SQTl consiste en un intervalo QT prolongado, morfología anómala de la onda T y una taquicardia ventricular polimórfica característica (taquicardia helicoidal). Por lo general, los síntomas aparecen en los primeros 20 años de vida, incluso en el período neonatal, en el que puede diagnosticarse de manera errónea como muerte súbita infantil³³. La gravedad de las manifestaciones clínicas del SQTl varían, van desde la enfermedad manifiesta con prolongación marcada del intervalo QT y síncope recurrente, hasta las formas subclínicas con prolongación limítrofe del intervalo QT, sin arritmias ni episodios de síncope.

Las formas hereditarias del SQTl casi siempre se consideran dependientes de la adrenalina porque casi siempre se desencadenan con el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático³³. Según el gen afectado, a menudo son efectivos el tratamiento de largo plazo con bloqueadores del receptor β -adrenérgico, el control permanente de la frecuencia o la desnervación simpática cardíaca izquierda³³. Se recomienda la colocación de un cardioversor-desfibrilador implantable en personas con síncope recurrente, arritmias ventriculares sostenidas o paro cardíaco súbito a pesar del tratamiento.

Síndrome de QT corto. El síndrome de QT corto (SQTc) se describió por primera vez en 2000 y se caracteriza por un intervalo QT menor de 320 ms. Todavía hay pocos datos sobre este síndrome. Sin embargo, según la investigación realizada, la mayoría de las personas con este trastorno permanece

asintomática y cerca del 25% tiene antecedente de síncope^{33, 35}. Se han descubierto 5 genes susceptibles para el SQTC, pero aún no se aclaran las relaciones.

Síndrome de Brugada. Descrito por primera vez en 1992, el síndrome de Brugada es un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V₁ a V₃, bloqueo de rama derecha y susceptibilidad a la taquicardia ventricular³³. Hasta ahora se relaciona con un solo gen que codifica el conducto cardíaco para sodio. El trastorno casi siempre se manifiesta en el adulto con penetrancia muy incompleta y un alto porcentaje de portadores de la mutación permanece asintomático³⁶. Los incidentes cardíacos ocurren, por lo general, durante el sueño o el reposo. Aunque el trastorno se hereda como rasgo autosómico, entre los pacientes con manifestaciones existe una proporción 8:1 entre varones y mujeres.³³

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) se describió por primera vez en 1978³³. Se informó que el trastorno se caracterizaba por taquicardia ventricular, síncope y muerte súbita en casos familiares o esporádicos en ausencia de enfermedad cardíaca o alteraciones ECG.

La ECG de los individuos con TVPC suele ser normal, salvo por bradicardia sinusal en algunos de ellos. La actividad física y las emociones súbitas son los desencadenantes específicos de arritmias en personas con TVPC. La complejidad de las arritmias aumenta de manera progresiva conforme se incrementa la poscarga, desde latidos prematuros aislados hasta bigeminismo y episodios de taquicardia ventricular. Aunque el diagnóstico clínico de TVPC es elusivo por la ausencia de hallazgos anómalos en la ECG, los análisis genéticos permiten identificar las mutaciones en cerca del 60% de las personas con el trastorno³³. Esto es muy importante porque sin tratamiento, este síndrome es maligno, aunque el pronóstico mejora mucho una vez que el problema se identifica de manera correcta y se implementa el tratamiento³⁶.

Un régimen antiadrenérgico con β -bloqueadores es la base terapéutica de la TVPC. Es necesario el empleo de un cardioversor-desfibrilador implantable cuando la prueba de esfuerzo y la vigilancia Holter indican que los β -bloqueadores no proporcionan una protección completa contra la arritmia³³.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas casi siempre se hace con base en la ECG superficial, vigilancia ECG Holter o registro ECG en ciclos implantable. Es posible aclarar mejor los defectos de la conducción y las arritmias con la prueba de esfuerzo físico y pruebas electrofisiológicas.

ECG superficial

La ECG superficial en reposo registra en la superficie del cuerpo los impulsos originados en el corazón. Estos impulsos se registran por un tiempo limitado y durante períodos de inactividad. Aunque el procedimiento carece de complicaciones, los errores relacionados con un diagnóstico erróneo pueden generar enfermedad cardíaca yatrógena³. La ECG en reposo es la primera herramienta para el diagnóstico clínico, pero se limita a los fenómenos que ocurren durante el período de vigilancia ECG.

La ECG con señal promediada es un tipo especial de ECG que se usa para detectar los potenciales de acción ventriculares tardíos que se consideran originados en las áreas de conducción lenta del miocardio³⁷. Los potenciales de acción tardíos ventriculares son ondas de baja amplitud y alta frecuencia en el complejo QRS terminal y persisten por décimas de milisegundos en el segmento ST. La presencia de potenciales tardíos indica un riesgo elevado de desarrollar taquicardia ventricular y muerte súbita cardíaca. Estos potenciales tardíos son detectables en las derivaciones de la ECG superficial cuando se hace el promedio de la señal.

La intención del promediado de la señal es reducir el ruido que dificulta el análisis de la ECG superficial. Esta técnica promedia múltiples muestras de las ondas QRS y crea un trazo que es el promedio de todas las señales repetitivas. Se usa un filtro de paso alto para registrar los potenciales tardíos. Como resultado, cuando se combina varias señales que representan el mismo caso, se refuerza la señal coherente y el ruido se cancela.

El promedio de la señal es un proceso informatizado. La señal de cada electrodo se amplifica, se realiza un muestreo del voltaje o se mide a intervalos de 1 milisegundo o menos, y cada muestra se convierte en un número digital³⁷. La onda de la ECG se convierte de una onda análoga a números digitales que se convierten en una ECG legible para el ordenador.

Vigilancia ECG Holter

La vigilancia Holter es una forma de vigilancia de largo plazo durante el que una persona utiliza un dispositivo que hace un registro digital de 2 o 3 derivaciones

ECG hasta por 48 h. Durante ese tiempo, la persona lleva un diario de sus actividades y síntomas, que más tarde se relacionan con el registro ECG. La mayoría de los dispositivos de registro también tiene un botón marcador de accidentes que el individuo puede presionar cuando experimente síntomas, lo cual ayuda al técnico o al médico a relacionar el diario, los síntomas y los cambios ECG durante el análisis. Las grabadoras Holter más modernas son capaces de producir una ECG de 12 derivaciones calculadas. La vigilancia Holter ayuda a documentar arritmias, alteraciones de la conducción y cambios en el segmento ST. La exactitud de la interpretación de los registros Holter de largo plazo varía según el sistema que se use y la experiencia del médico. La mayoría de los paquetes de software computacional usados para examinar los registros Holter son lo bastante exactos para cumplir la demanda clínica. La mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica presenta CVP, sobre todo los que experimentaron un IM poco tiempo antes³⁷. La frecuencia de las CVP aumenta cada vez más en las primeras semanas y disminuye alrededor de 6 meses después del infarto. Los registros Holter también se usan para confirmar la eficacia de los fármacos antiarrítmicos, episodios de isquemia miocárdica, prolongación de QT y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Las grabadoras intermitentes de ECG, que son grabadoras de accidentes, también se usan en el diagnóstico de las arritmias y defectos de la conducción. Hay 2 tipos básicos de grabadoras que realizan este tipo de vigilancia³⁷. El primero vigila de manera constante la frecuencia cardíaca y está programada para detectar las anomalías. El segundo tipo de unidad no vigila la ECG de manera continua, por lo que no puede detectar las alteraciones de manera automática. En este caso, es necesario que el paciente active la unidad cuando percibe síntomas. Los datos se almacenan en la memoria o se transmiten por teléfono a un receptor de ECG, en el que se graban. Estos tipos de registros ECG son útiles en personas con síntomas transitorios y se usan hasta por 30 días.

Grabadora de ECG cíclica implantable

Si los monitores Holter y de accidentes no aportan información diagnóstica, puede implantarse una grabadora de ciclos. Este dispositivo se implanta bajo la piel en la parte superior izquierda del pecho. Vigila de manera constante la ECG del individuo y puede programarse para que almacene los accidentes activados por el paciente cuando tenga síntomas. La grabadora cíclica puede permanecer instalada hasta por un año. Ayuda a documentar arritmias, la eficacia de fármacos antiarrítmicos, episodios de isquemia miocárdica, prolongación de QT, trastornos en la frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Prueba de esfuerzo

En la prueba de esfuerzo se induce la respuesta del cuerpo a los aumentos medidos en el ejercicio agudo. Esta técnica aporta información sobre los cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración e intensidad percibida de ejercicio. Ayuda a identificar las alteraciones inducidas por el ejercicio en la respuesta hemodinámica y los cambios isquémicos en el segmento ST; también permite detectar y clasificar los trastornos de la frecuencia y conducción cardíacos vinculados con el ejercicio. Estos cambios son indicativos de un mal pronóstico en personas con enfermedad coronaria conocida e IM reciente.

Pruebas electrofisiológicas

Las pruebas electrofisiológicas se usan para el diagnóstico y tratamiento de arritmias complejas. Implica el paso de 2 o más catéteres con electrodo hacia el lado derecho del corazón. Estos catéteres se introducen en las venas femoral, subclavia, yugular interna o antecubital y se sitúa con ayuda fluoroscópica en la parte alta de la aurícula derecha, cerca del nodo sinusal, el área del haz de His, el seno coronario que está en la hendidura AV posterior y en el ventrículo derecho⁶. Los catéteres con electrodo se usan para estimular el corazón y registrar las ECG intracardíacas. Durante el estudio, a veces son necesarios el control de la frecuencia a sobremarcha, la cardioversión o desfibrilación para terminar la taquicardia inducida con los procedimientos de estimulación.

Las principales indicaciones para las pruebas electrofisiológicas son:

- Determinar la posibilidad de desarrollo de arritmia en una persona.
- Evaluar el síncope recurrente de origen cardíaco, cuando la ECG ambulatoria no proporciona el diagnóstico.
- Diferenciar las arritmias supraventriculares de las ventriculares.
- Localizar focos arritmógenos para intervenciones terapéuticas, como procedimientos de ablación con catéter o dispositivos contra la taquicardia³⁸.

Las pruebas también permiten definir las características que inducen una arritmia reproducible, que luego pueden utilizarse para evaluar la eficacia terapéutica de una modalidad terapéutica particular.

Los métodos electrofisiológicos también pueden utilizarse como intervenciones, las cuales incluyen control de la frecuencia en un paciente con taquicardia o tratamiento de ablación. La ablación es la destrucción de tejido miocárdico mediante la aplicación de energía eléctrica con electrodos instalados

en un catéter que se sitúa junto a una zona que genera o mantiene las arritmias.

Los riesgos relacionados con las pruebas electrofisiológicas son bajos. La mayoría de estos procedimientos no incluyen acceso al lado izquierdo del corazón, por lo que el riesgo de IM, accidente cerebrovascular o embolia sistémica es menor que el de una arteriografía coronaria. La adición de maniobras terapéuticas, como la ablación, al procedimiento eleva el riesgo de complicaciones, las cuales incluyen trombosis y embolia pulmonar³⁹.

Tratamiento

El tratamiento de los trastornos de la frecuencia y la conducción cardíacas se enfoca en controlar la arritmia, corregir la causa y prevenir las arritmias más graves o mortales. La corrección puede implicar tan sólo el ajuste de un trastorno electrolítico o suspender un medicamento como la digital. La prevención de arritmias más graves a menudo incluye fármacos, estimulación eléctrica o intervención quirúrgica.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos antiarrítmicos actúan al modificar la formación y conducción alteradas de los impulsos que inducen la contracción miocárdica. Estos medicamentos se clasifican en 4 grupos principales (clase I a clase IV) según el efecto del compuesto en el potencial de acción de las células cardíacas^{7, 38, 40}. Aunque los fármacos de una categoría tengan efectos similares en la conducción, pueden tener variaciones sustanciales en sus efectos hemodinámicos. Dos tipos más de antiarrítmicos, los glucósidos cardíacos y la adenosina, no se incluyen en este esquema de clasificación. Los glucósidos cardíacos (fármacos de la digital) disminuyen la frecuencia cardíaca y se usan en el tratamiento de arritmias como la taquicardia auricular, flúter auricular y FA. La adenosina, un nucleósido endógeno presente en todas las células, se usa para el tratamiento intravenoso urgente de la taquicardia supraventricular paroxística que afecta al nodo AV. Interrumpe la conducción del nodo AV y reduce la frecuencia de descargas del nodo SA.

Fármacos clase I. Los medicamentos clase I actúan mediante el bloqueo de los conductos rápidos de sodio. Estos compuestos influyen en la conducción del impulso, excitabilidad y automatismo en varios grados, por lo que se dividieron en 3 grupos IA, IB y IC. Los fármacos de la clase IA (p. ej., quinidina, procainamida y disopiramida) disminuyen el automatismo porque deprimen la

fase 4 del potencial de acción, reducen la conductividad mediante la prolongación moderada de la fase 0 y prolongan la repolarización mediante la extensión de la fase 3 del potencial de acción^{40, 41}. Como estos fármacos son efectivos para suprimir los focos ectópicos y tratar las arritmias por reentrada, se usan para las arritmias supraventriculares y ventriculares. Los fármacos de la clase IB (p. ej., lidocaína y mexiletina) disminuyen el automatismo porque deprimen la fase 4 del potencial de acción, tienen poco efecto en la conductividad, disminuyen el carácter refractario al disminuir la fase 3 y acortan la repolarización porque aminoran la fase 3. Estos medicamentos tienen poco o ningún efecto en los conductos de sodio en las células en reposo. Sin embargo, acortan el potencial de acción y son inhibidores potentes de la conducción dependiente de sodio en las células despolarizadas, lo que los vuelve efectivos para impedir la conducción en las áreas isquémicas del corazón^{40, 41}. Los compuestos de este grupo se usan para tratar sólo arritmias ventriculares y tienen poco o ningún efecto en la contractilidad miocárdica. Los fármacos de la clase IC (p. ej., propafenona, moricizina y flecainida), disminuyen la conductividad mediante la depresión marcada de la fase 0 del potencial de acción, pero tienen poco efecto en el carácter refractario o en la repolarización. Su principal acción es inhibir la abertura de los conductos de sodio. Los medicamentos de esta clase se usan para las arritmias ventriculares las taquicardias ventriculares que ponen en peligro la vida.

Fármacos clase II. Los fármacos clase II (p. ej., propranolol, metoprolol, atenolol, timolol y sotalol) son bloqueadores β -adrenérgicos que actúan al amortiguar el efecto del estímulo nervioso simpático en el corazón, con lo que inhiben la abertura de los conductos de calcio. Estos medicamentos disminuyen el automatismo porque deprimen la fase 4 del potencial de acción. También aminoran la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca. Son efectivos en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y las taquiarritmias porque contrarrestan la acción arritmógena de las catecolaminas. Sin embargo, no son muy efectivos para corregir las arritmias graves, como la taquicardia ventricular recurrente^{40, 41}.

Fármacos clase III. Los fármacos clase III (p. ej., amiodarona, bretilio, ibutilida, dofetilida y sotalol) actúan por inhibición de la corriente de potasio y la despolarización, lo que prolonga el potencial de acción y el período refractario. Tienen poco efecto inhibitor en las corrientes despolarizantes. El sotalol tiene propiedades bloqueadoras del receptor β -adrenérgico (clase II) y prolongadoras del potencial de acción (clase III). Puede prolongar el intervalo QT y debe

suspenderse si se detecta un aumento mayor al 15% con respecto al valor inicial. El sotalol se utiliza para tratar la FA y la taquicardia ventricular relacionada con un IM antiguo. La amiodarona no sólo puede prolongar el intervalo QT, también tiene otros efectos colaterales extracardíacos, como toxicidad tiroidea, hepática y pulmonar. Es necesario vigilar la aparición de estos efectos tóxicos de manera regular y tomarlos en cuenta cuando se decida iniciar el tratamiento para la FA y arritmias ventriculares. La dofetilida se usa en el tratamiento de la FA y flúter auricular, así como para prevenir las recurrencias y para controlar la frecuencia cardíaca. A diferencia de la amiodarona, no tiene efectos tóxicos, pero prolonga el intervalo QT. La ibutilida también puede prolongar el intervalo QT, pero éste se normaliza 3 h a 4 h después de suspender la infusión. Estos medicamentos se usan en el tratamiento de arritmias ventriculares graves.

Fármacos clase IV. Los fármacos clase IV (p. ej., verapamilo, diltiazem y mibefradilo) actúan mediante el bloqueo de los conductos lentos de calcio, lo que deprime la fase 4 y prolonga las fases 1 y 2 del potencial de acción. Al bloquear la liberación de iones calcio intracelulares, estos compuestos aminoran la fuerza de la contracción cardíaca, lo que reduce la demanda miocárdica de oxígeno. Se usan para enlentecer el marcapasos nodal SA e inhibir la conducción en el nodo AV, lo que retrasa la respuesta ventricular en las taquicardias auriculares, también terminan las taquicardias supraventriculares paroxísticas por reentrada cuando el nodo AV actúa como la vía de reentrada^{40, 41}.

Intervenciones eléctricas

La corrección de los defectos de conducción, bradicardias y taquicardias puede ameritar la utilización de un marcapasos, cardioversión o desfibrilación. Las intervenciones eléctricas pueden emplearse en situaciones urgentes y electivas. Los esfuerzos dirigidos a la electroestimulación cardíaca comenzaron hace más de un siglo. Durante este tiempo se han hecho enormes avances en la efectividad del control de la frecuencia cardíaca.

Marcapasos cardíaco. Un marcapasos cardíaco es un dispositivo electrónico que emite un estímulo eléctrico al corazón. Se utiliza para iniciar latidos cardíacos en situaciones en las que falla el marcapasos cardíaco natural. Estas situaciones incluyen ciertos tipos de bloqueo AV, bradicardia sintomática en la que la frecuencia de la contracción cardíaca y el gasto cardíaco consecuente son insuficientes para la perfusión de los tejidos vitales y otras arritmias cardíacas. Un marcapasos puede utilizarse como medida temporal o permanente. Las derivaciones del marcapasos pueden controlar las frecuencias de las aurículas,

los ventrículos o las aurículas y los ventrículos en secuencia, también puede utilizarse el control de la frecuencia por sobremarcha. El control de la frecuencia por sobremarcha se emplea en la taquicardia ventricular recurrente; para taquiarritmias auriculares o ventriculares con reentrada; y para terminar el flúter auricular.

Los marcapasos temporales son útiles para el tratamiento de bradicardias sintomáticas y para el control de la frecuencia por sobremarcha. Pueden situarse por vía transcutánea, transvenosa o epicárdica. El control de la frecuencia temporal externa, también conocida como *control transcutáneo de la frecuencia*, implica la colocación de grandes electrodos de parche en las paredes anterior y posterior del tórax que luego se conectan con un cable a un generador de pulsos externo. Muchos desfibriladores actuales tienen capacidad para control transcutáneo de la frecuencia.

El control interno temporal, también llamado *control transvenoso de la frecuencia*, es la introducción de un catéter venoso con electrodos en la punta hasta la aurícula o ventrículo derechos, donde se apone al endocardio. El electrodo se conecta con un generador de pulsos externo. Este procedimiento se realiza bajo guía fluoroscópica o dirección electrocardiográfica. Durante los procedimientos de toracotomía abierta a veces se colocan alambres epicárdicos para controlar la frecuencia. Estos alambres se extraen directamente por la pared torácica y también pueden conectarse con un generador de pulsos externo, en caso necesario.

Los marcapasos cardíacos permanentes pueden volverse necesarios por varias razones. Estos dispositivos requieren un generador de pulsos y la implantación de alambres en el epicardio que emiten los estímulos eléctricos³¹. Es necesaria la evaluación periódica de la percepción, descarga y vida de la batería del marcapasos.

Cardioversión sincronizada y desfibrilación. La cardioversión sincronizada y la desfibrilación son 2 métodos confiables para tratar la taquicardia ventricular, y la cardioversión es el tratamiento definitivo para la FA. La emisión de una descarga eléctrica sincronizada con la onda R de la ECG se conoce como *cardioversión sincronizada* y la descarga no sincronizada se llama *desfibrilación*. El objetivo de estas 2 técnicas es aplicar un pulso eléctrico al corazón de tal manera que lo despolarice por completo durante el paso de la corriente. Esta corriente eléctrica interrumpe los impulsos desorganizados, lo que permite que el nodo SA recupere el control del corazón. La desfibrilación y la cardioversión sincronizadas pueden aplicarse de manera externa a través de grandes electrodos de parche sobre el tórax, o de manera interna mediante

pequeños electrodos de paleta situados directamente sobre el miocardio, electrodos de parche suturados al epicardio o alambres transvenosos situados en el ventrículo derecho. Existen en la investigación dispositivos eléctricos que combinan el control de la frecuencia para corregir la taquicardia, cardioversión, desfibrilación y control de la frecuencia en la bradicardia.

Los cardioversores desfibriladores implantables automáticos (CDIA) se usan con éxito en el tratamiento de pacientes con taquiarritmias ventriculares que ponen en peligro la vida mediante la aplicación de un contrashock eléctrico intratorácico⁴². La percepción y detección confiables de las taquiarritmias ventriculares son esenciales para el funcionamiento correcto del CDIA. La percepción y la detección se hacen mediante derivaciones endocárdicas. El CDIA responde a la taquiarritmia ventricular con la aplicación de un *shock* eléctrico entre los electrodos intratorácicos en los 10 s a 20 s siguientes a su inicio. Este marco temporal determina una probabilidad cercana al 100% de reversión de la arritmia, lo que respalda la utilidad de este dispositivo como una forma confiable y efectiva de prevenir la muerte súbita cardíaca en los sobrevivientes de un paro cardíaco fuera del hospital.

Ablación e intervenciones quirúrgicas

El tratamiento de ablación se usa para corregir taquiarritmias supraventriculares y ventriculares recurrentes que ponen en peligro la vida. Este tratamiento puede realizarse a través de un catéter o con técnicas quirúrgicas. Implica la destrucción localizada, aislamiento o excisión del tejido cardíaco que se considera generador de la arritmia^{6, 43 a 45}.

Los primeros procedimientos de ablación por catéter se realizaron con *shocks* de corriente directa, pero esta fuente de energía ya casi se sustituyó por radiofrecuencia (RF), que se aplica mediante un generador externo y destruye el tejido mediante la generación de calor⁴⁴. Esta forma de ablación emplea ondas de RF para destruir las vías de conducción eléctrica defectuosas o anómalas. La crioablación es la aplicación directa de una sonda fría en extremo al tejido cardíaco arritmógeno. La crioablación aplicada mediante un catéter causa daño mediante la congelación de estructuras celulares en las vías de conducción eléctrica anómalas^{43 a 46}.

Puede recurrirse a intervenciones quirúrgicas adicionales, como la revascularización arterial coronaria, ventriculotomía y resección endocárdica, para mejorar la oxigenación miocárdica, eliminar focos arritmógenos o alterar las vías de conducción eléctrica^{47, 48}. La cirugía para revascularización arterial coronaria mejora la oxigenación cardíaca porque incrementa el suministro

sanguíneo al miocardio. La ventriculotomía es la extirpación de tejido aneurismático, con sutura de las paredes miocárdicas para eliminar el movimiento ventricular paradójico y los focos de arritmia. En la resección endocárdica, se extirpa el tejido endocárdico que se identificó como arritmógeno en las pruebas electrofisiológicas o en el mapeo transoperatorio. La ventriculotomía y la resección endocárdica se han realizado con crioablación o ablación por láser como tratamiento adjunto.

EN

RESUMEN

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 <60 lpm); taquicardia 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 SQT 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 SQT 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 β -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 crioblación 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.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 75 años de edad con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva acude a la clínica y se queja de sentirse cansada. Su frecuencia cardíaca es de 121 lpm y la frecuencia cardíaca es regular.
 - A. *¿Qué tipo de arritmia pudiera tener? ¿Qué aspecto tendría en la electrocardiografía?*
 - B. *¿Qué causa esta irregularidad?*
 - C. *¿Cuál podría ser la razón de que se sienta cansada?*
 - D. *¿Cuáles son algunas de las preocupaciones con este tipo de arritmia?*
2. Un hombre de 45 años de edad acude al centro de atención urgente por molestia torácica, disnea y sensación general de malestar. Se miden los signos vitales y se encuentra que su temperatura es de 37,5 °C, la presión arterial es de 180/90, la frecuencia del pulso es de 90 lpm con cierta irregularidad y la frecuencia respiratoria es de 26. Se obtiene una ECG y las lecturas de las derivaciones anteriores indican que

experimenta un episodio isquémico.

A. Se conecta un monitor cardíaco y se observa que mantiene la frecuencia sinusal, pero con contracciones prematuras frecuentes con duración mayor de 0,10 s. ¿Qué tipo de contracciones prematuras se sospecha?

B. ¿Cómo se esperaría que se percibiera el pulso?

C. ¿Cuál podría ser la causa de esta arritmia? ¿Cómo podría tratarse?

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2010). *Textbook of medical physiology* (11th ed., pp. 1115–1127, 1157). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Rubart M., Zipes D. P. (2012). Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiologic considerations. In Bonow R.O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 653–687). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Ho S. Y., Becker A. E. (2011). Anatomy of electrophysiology. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 911–924). New York: McGraw-Hill.
4. Malouf J. F., Edwards W. D., Tajik A. J. (2011). Functional anatomy of the heart. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 63–93). New York: McGraw-Hill.
5. Levy M. N., Pappano A. J. (2007). *Cardiovascular physiology* (9th ed., pp. 13–54). Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
6. Fogoros R. N. (2006). *Electrophysiologic testing*. Malden, MA: Blackwell Science.
7. Katz A. M. (2006). *Physiology of the heart* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (2010). *Cardiac nursing* (6th ed., 300–387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Rajaganesha R., Ludlam C. L., Fancis D. P, et al. (2008). Accuracy of ECG lead placement among technicians, nurses, general physicians, and cardiologist. *International Journal of Clinical Practice* 62, 65–70.
10. Mirvis D. M., Goldberger A. L. (2011). Electrocardiography. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 107–151). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
11. Ioannidis J. P., Salem D., Chew P. W., et al. (2001). Accuracy and clinical effect of out-of-hospital electrocardiography in the diagnosis of acute cardiac ischemia: A meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine* 37, 461–470.
12. Chun A. A., McGee S. R. (2004). Bedside diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *American Journal of Medicine* 117, 334–343.
13. Yang M. J., Tran D. X., Weiss J. N., et al. (2007). The pinwheel experiment revisited: Effects of cellular electrophysiological properties on vulnerability to cardiac reentry. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 293, H1781–H1790.
14. Luqman N., Sung R. J., Wang C. L., et al. (2007). Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: Pathophysiology and clinical implications. *International Journal of Cardiology* 119, 283–290.
15. Kuo S. R., Trayanova N. A. (2006). Action potential morphology heterogeneity in the atrium and its effect on atrial reentry: A two-dimensional and quasi-three-dimensional study. *Philosophical Transactions of the Royal Society, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 364, 1349–1366.
16. McMillan D. E., Burr R. L. (2010). Heart rate variability. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U.,

- et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 388–399). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Olgin J. L., Zipes D. P. (2012). Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (13th ed., pp. 771–823). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 18. Bonvini R. F., Hendiri T., Anwar A. (2006). Sinus arrest and moderate hyperkalemia. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie (Paris)* 55, 161–163.
 19. Jacobson C. (2010). Arrhythmias and conduction disturbances. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 333–387). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 20. Prystowsky E. N., Fogel R. I. (2011). Approach to a patient with cardiac arrhythmias. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 949–960). New York: McGraw-Hill.
 21. Keller K. B., Lemberg L. (2007). Iatrogenic sick sinus syndrome. *American Journal of Critical Care* 16, 294–297.
 22. Kastor J. A. (2000). Sick sinus syndrome. In Kastor J. A. (Ed.), *Arrhythmias* (pp. 566–591). Philadelphia, PA: WB Saunders.
 23. Keller K. B., Lemberg L. (2006). Sick sinus syndrome. *American Journal of Critical Care* 15, 222–229.
 24. Kahn A. M., Krummen D. E., Feld G. K., et al. (2007). Localizing circuits of atrial macroreentry using electrocardiographic planes of coherent atrial activation. *Heart Rhythm* 4, 445–451.
 25. Prystowsky E. N., Padanilam B. J., Waldo A. L. (2011). Atrial fibrillation, atrial flutter, and atrial tachycardia. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington, R.A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 963–982). New York: McGraw-Hill.
 26. Fuster V., Rydén L. E., Asinger R. W., et al. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Journal of American College of Cardiology* 38(4), 1231–1266.
 27. Wyse D. G., Love J. C., Yao Q., et al. (2001). Atrial fibrillation: A risk factor for increased mortality—an AVID registry analysis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 5, 267–273.
 28. Khan I. A. (2002). Long QT syndrome: Diagnosis and management. *American Heart Journal* 143, 7–14.
 29. Goldenburg I, Moss A. J. (2008). Long QT syndrome. *Journal of American College of Cardiology* 51, 2291–2300.
 30. Tan H. L., Hou C. J., Lauer M. R., et al. (1995). Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Annals of Internal Medicine* 122, 701–714.
 31. Bigger T. J., Jr. (2000). Ventricular premature complexes. In Kastor J. A. (Ed.), *Arrhythmias* (pp. 310–325). Philadelphia, PA: WB Saunders.
 32. Vijayaraman P, Ellenbogen K. A. (2011). Bradyarrhythmias and Pacemaker. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1025–1057). New York: McGraw-Hill.
 33. Tester D. J., Ackerman M. J. (2012). Genetics of cardiac arrhythmias. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 81–90). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 34. Napolitano C., Prior S. G., Schwartz P. J., et al. (2005). Genetic testing in long QT syndrome: Development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *Journal of American Medical Association* 294, 2975.
 35. Zereba W., Cygankiewicz I. (2008). Long Qt syndrome and SQT syndrome. *Progress in Cardiovascular Diseases* 51, 264.
 36. Priori S. G., Napolitano C. (2006). Role of genetic analysis in cardiology: Part I. Mendelian diseases: Cardiac channelopathies. *Circulation* 113, 1130–1135.
 37. Miller J. M., Zipes D. P. (2012). Diagnosis of cardiac arrhythmias. Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D.

- P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 702–709). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
38. Bashore T. M., Granger C. B. (2007). The heart. In Tierney L. M, McPhee S. J., Papadakis M. A. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 376–386). New York: McGraw-Hill.
 39. Blancher S. (2010). Cardiac electrophysiology procedures. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing*. (6th ed., 400–419). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 40. Woosley R. L. (2011). Antiarrhythmic drugs. In Fuster V., Walsh, R. A., Harrington, R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1071–1087). New York: McGraw-Hill.
 41. Forgors R. A. (2007). *Antiarrhythmic drugs* (2nd ed.) Philadelphia, PA: Blackwell.
 42. Kerber R. E. (2011). The implantable cardioverter defibrillator. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1088–1093. New York: McGraw-Hill.
 43. O'Neill M. D., Jais P., Hocini M., et al. (2007). Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 116, 1515–1523.
 44. Miller J. M., Zipes D. P. (2012). Therapy for cardiac arrhythmias. Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 710–744). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 45. Lukac P., Hjortdal V. E., Pedersen A. K., et al. (2007). Prevention of atrial flutter with cryoablation may be proarrhythmogenic. *Annals of Thoracic Surgery* 83, 1717–1723.
 46. Collins K. K., Rhee E. K., Kirsh J. A., et al. (2007). Cryoablation of accessory pathways in the coronary sinus in young patients: A multicenter study from the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society's Working Group on Cryoablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18, 592–597.
 47. Drew B. J., Califf R. M., Funk M., et al. (2005). AHA scientific statement: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Journal of Cardiovascular Nursing* 20, 76–10⁶.
 48. Chen P., Antzelevitch C. (2011). Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A, et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 925–948). New York: McGraw-Hill.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Insuficiencia cardíaca y *shock* circulatorio

34

Jaclyn Conelius

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Control del desempeño y gasto cardíacos

Disfunción sistólica frente a diastólica

Disfunción ventricular derecha frente a izquierda

Insuficiencia de gasto alto frente a de gasto bajo

Mecanismos compensatorios

Síndromes con insuficiencia cardíaca aguda

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca

Manifestaciones respiratorias

Fatiga, debilidad y confusión mental

Retención de líquidos y edema

Caquexia y desnutrición

Cianosis

Arritmias y muerte cardíaca súbita

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico

Tratamiento

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA (SHOCK)

Fisiopatología del shock circulatorio

Shock cardiogénico

Fisiopatología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Shock hipovolémico

Fisiopatología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Shock distributivo

Shock neurogénico

Shock anafiláctico

Septicemia y shock séptico

Shock obstructivo

Complicaciones del shock

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

Insuficiencia renal aguda

Complicaciones gastrointestinales

Coagulación intravascular diseminada

Síndrome de disfunción orgánica múltiple

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS DE EDAD AVANZADA

Insuficiencia cardíaca en lactantes y niños

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

La **perfusión** adecuada de los tejidos corporales depende de la capacidad de bombeo del corazón, un sistema vascular que transporta la sangre a las células y de regreso al corazón; de sangre suficiente para llenar el sistema circulatorio, y de los tejidos que son capaces de extraer y utilizar oxígeno y nutrientes de la sangre. La insuficiencia cardíaca y el *shock* circulatorio son padecimientos separados que son reflejo del fallo del sistema circulatorio. Ambas enfermedades exhiben mecanismos compensatorios comunes a pesar de que difieren en términos de patogénesis y causas.



INSUFICIENCIA CARDÍACA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar cómo el mecanismo de Frank-Starling, los mecanismos del sistema nervioso simpático, el de renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelinas, la hipertrofia y la remodelación miocárdicas funcionan como mecanismos adaptativos y maladaptativos en la insuficiencia cardíaca.
- Diferenciar entre la insuficiencia cardíaca de gasto alto y la de gasto bajo, la insuficiencia cardíaca diastólica de la sistólica, y entre la insuficiencia cardíaca derecha y la izquierda en términos de causas, impacto sobre la función cardíaca y manifestaciones principales.
- Diferenciar entre la insuficiencia cardíaca crónica y los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda, así como sus métodos diagnósticos, evaluación y manejo.

La insuficiencia cardíaca se ha definido como un síndrome complejo resultado de cualquier alteración funcional o estructural del corazón que provoca o incrementa el riesgo de desarrollar manifestaciones de bajo gasto cardíaco o congestión pulmonar o sistémica^{1, 2}. En Estados Unidos, la insuficiencia cardíaca afectó alrededor de cinco millones de personas en 2007. La insuficiencia cardíaca puede ocurrir a cualquier edad, pero afecta principalmente a adultos de edad avanzada. A pesar de que las tasas de morbilidad y mortalidad debidas a otras enfermedades cardiovasculares han disminuido durante las últimas décadas, la incidencia de insuficiencia cardíaca ha aumentado a una tasa alarmante. Cerca de 400 000 a 700 000 personas se diagnostican con insuficiencia cardíaca cada año.

El síndrome de insuficiencia cardíaca puede producirse por cualquier afección cardíaca que reduce la capacidad de bombeo del corazón. Entre las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca se encuentran la cardiopatía coronaria, la hipertensión, la cardiomiopatía dilatada y la cardiopatía valvular¹. Debido a que varios de estos procesos que provocan insuficiencia cardíaca son de larga evolución y progresan de manera gradual, con frecuencia puede prevenirse la insuficiencia cardíaca o hacerse más lenta su progresión con la detección e intervención tempranas. La importancia de estas estrategias se enfatiza por las directrices del American College of Cardiology

(ACC)/American Heart Association (AHA), las cuales han incorporado un sistema de clasificación de insuficiencia cardíaca que incluye 4 etapas:

1. Etapa A: alto riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, pero ninguna anomalía estructural identificada y ningún signo de insuficiencia cardíaca.
2. Etapa B: presencia de cardiopatía estructural, pero sin antecedentes de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.
3. Etapa C: síntomas actuales o previos de insuficiencia cardíaca con cardiopatía estructural.
4. Etapa D: cardiopatía estructural avanzada y síntomas de insuficiencia cardíaca al reposo con tratamiento médico al máximo¹.

Esta clasificación por etapas reconoce que hay factores de riesgo y anomalías estructurales establecidos que son característicos de las 4 etapas de la insuficiencia cardíaca. En circunstancias comunes, la enfermedad progresa de una etapa a otra a menos que se haga más lenta la progresión o se detenga mediante tratamiento.

PUNTOS CLAVE

INSUFICIENCIA CARDÍACA

- La función del corazón es mover la sangre desoxigenada desde el sistema venoso a través del corazón derecho hacia la circulación pulmonar y a la sangre oxigenada desde la circulación pulmonar a través del corazón izquierdo hacia la circulación arterial.
- La disfunción sistólica representa una disminución de la contractilidad miocárdica y una capacidad alterada para eyectar o expulsar la sangre desde el ventrículo izquierdo, mientras que la disfunción diastólica representa una anomalía de la relajación y llenado ventriculares.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

El gasto cardíaco es la cantidad de sangre que los ventrículos eyectan cada minuto. El corazón tiene una capacidad asombrosa para ajustar el gasto cardíaco para satisfacer las necesidades variables del organismo. Durante el sueño, el gasto cardíaco disminuye, y durante el ejercicio, se incrementa de manera

marcada. La capacidad para aumentar el gasto cardíaco durante un mayor grado de actividad se denomina *reserva cardíaca*. Por ejemplo, los nadadores de competencia y los corredores de largas distancias tienen reservas cardíacas grandes. Durante el ejercicio, el gasto cardíaco de estos atletas se incrementa con rapidez hasta 5 o 6 veces su nivel en reposo³. En un marcado contraste con estos atletas saludables, con frecuencia las personas con insuficiencia cardíaca utilizan su reserva cardíaca en reposo. Para ellos, sólo subir un tramo de escaleras puede provocar dificultad para respirar debido a que han excedido su reserva cardíaca.

Control del desempeño y gasto cardíacos

El gasto cardíaco, que se considera el factor determinante principal del desempeño cardíaco, refleja la frecuencia con la que el corazón late por minuto (frecuencia cardíaca) y cuánta sangre bombea con cada latido (volumen latido); esto puede expresarse como el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen latido (es decir, $\text{gasto cardíaco} = \text{frecuencia cardíaca} \times \text{volumen latido}$). La frecuencia cardíaca está regulada por un equilibrio entre la actividad del sistema nervioso simpático, que produce un incremento de la frecuencia cardíaca, y el sistema nervioso parasimpático, que lo hace más lento, mientras que el volumen latido es una función de la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica^{3 a 6}.

Precarga y poscarga. El trabajo que realiza el corazón consiste en su mayoría en eyectar la sangre que ha regresado a los ventrículos durante la diástole hacia la circulación pulmonar o sistémica. Se determina en gran parte por las condiciones de carga o lo que se denomina como *precarga* y *poscarga*.

La *precarga* refleja el volumen o condiciones de carga del ventrículo al final de la diástole justo antes del inicio de la sístole. Es el volumen de sangre que expande el músculo cardíaco al final de la diástole y, por lo general, se determina por el retorno venoso al corazón. Durante cualquier ciclo cardíaco dado, el volumen máximo de sangre que llena los ventrículos se encuentra presente al final de la diástole. Conocido como volumen telediastólico (al final de la diástole), este volumen provoca un incremento de la longitud de las fibras de músculo miocárdico. Dentro de los límites, conforme el *volumen telediastólico* o *precarga* se incrementan, el volumen latido aumenta en concordancia con el mecanismo de Frank-Starling.

La *poscarga* representa la fuerza que el músculo cardíaco en contracción debe generar para eyectar la sangre del corazón lleno. Los componentes principales de la *poscarga* son la resistencia vascular sistémica (periférica) y la tensión de la pared ventricular. Cuando la resistencia vascular sistémica es

elevada, como en la hipertensión arterial, debe generarse una presión intraventricular izquierda incrementada para abrir primero la válvula aórtica y luego mover la sangre fuera del ventrículo y hacia la circulación sistémica. Esta presión incrementada equivale a un aumento del estrés o tensión de las paredes ventriculares. Como resultado, una poscarga excesiva puede alterar la eyección ventricular e incrementar la tensión de la pared.

Contractilidad miocárdica. La contractilidad miocárdica, también conocida como *inotropismo*, se refiere al desempeño contráctil del corazón. Representa la capacidad de los elementos contráctiles (filamentos de actina y miosina) del músculo cardíaco para interactuar y acortarse contra una carga^{3 a 6}. La contractilidad incrementa el gasto cardíaco de modo independiente a la precarga y poscarga.

La interacción entre los filamentos de actina y miosina durante la contracción del músculo cardíaco (es decir, el enlace y desenlace de puentes cruzados) requiere el empleo de energía proporcionada por la degradación de trifosfato de adenosina (ATP) y la presencia de iones de calcio (Ca^{++}). El ATP proporciona la energía necesaria para la formación de puentes cruzados durante la contracción del músculo cardíaco y para desenlazar dichos puentes durante la relajación muscular.

Como en el músculo esquelético, cuando un potencial de acción pasa a través de la fibra de músculo cardíaco, el impulso se disemina hacia el interior de la fibra muscular a lo largo de las membranas de los túbulos transversos (T). Los potenciales de acción del túbulo T a su vez actúan para provocar la liberación de Ca^{++} desde el retículo sarcoplásmico (figura 34-1). Estos iones de Ca^{++} difunden hacia las miofibrillas y catalizan las reacciones químicas que promueven el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina entre sí para producir el acortamiento muscular. Además de los iones Ca^{++} liberados por el retículo sarcoplásmico, una gran cantidad de Ca^{++} extracelular también difunde hacia el sarcoplasma a través de los canales tipo L de Ca^{++} dependientes de voltaje en los túbulos T al momento del potencial de acción. Sin el Ca^{++} adicional que entra a través de los canales de Ca^{++} tipo L, la fuerza de la contracción cardíaca sería considerablemente más débil. La abertura de los canales de Ca^{++} tipo L se facilita por el segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), cuya formación está acoplada con receptores β -adrenérgicos. Las catecolaminas (norepinefrina y adrenalina) ejercen sus efectos inotrópicos al unirse a estos receptores. Los canales de calcio tipo L también contienen otros tipos de receptores farmacológicos. Los fármacos bloqueadores

dihidropiridínicos de los canales de Ca^{++} (p. ej., nifedipina) ejercen sus efectos al unirse a un sitio, mientras que el diltiazem y el verapamil parecen unirse a receptores muy relacionados pero no idénticos, en otra región. El bloqueo de los canales de Ca^{++} en el músculo cardíaco por estos fármacos provoca una disminución de la contractilidad a través del corazón y una reducción de la frecuencia del marcapasos en el nódulo sinusal y en la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular.

Otro mecanismo que puede modular el inotropismo es la bomba de intercambio de iones sodio (Na^+)/ Ca^{++} y la bomba de Ca^{++} dependiente de ATP en la membrana de las células miocárdicas (figura 34-1). Esta bomba transporta Ca^{++} fuera de la célula, lo que evita que la célula se sobrecargue con Ca^{++} . Si se inhibe la extrusión de Ca^{++} , el incremento de Ca^{++} intracelular puede aumentar el inotropismo. Los digitálicos y los glucósidos cardíacos relacionados son fármacos inotrópicos que ejercen sus efectos al inhibir la bomba de iones Na^+ /potasio (K^+)-ATPasa, lo cual incrementa el Na^+ intracelular; esto a su vez provoca un aumento de Ca^{++} intracelular gracias a la bomba de intercambio de Na^+ / Ca^{++} .

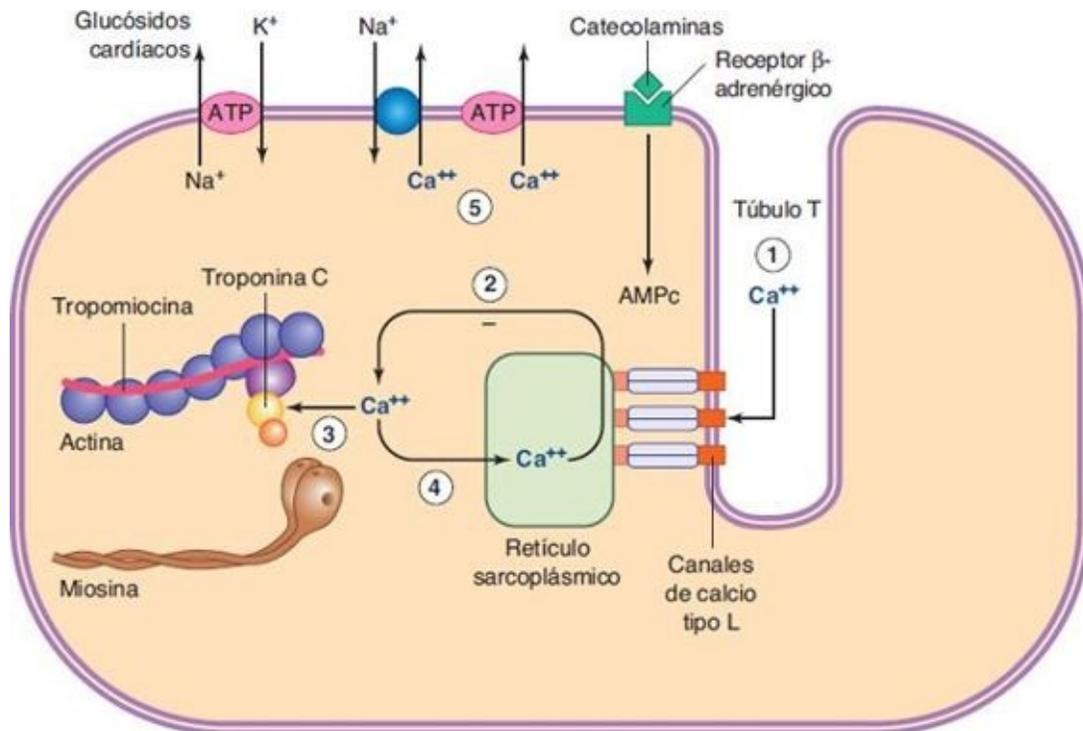


FIGURA 34-1 • Representación esquemática del papel de los iones de calcio (Ca^{++}) en el acoplamiento entre la excitación y la contracción cardíacas. El influjo (sitio 1) de Ca^{++} extracelular a través de los canales de Ca^{++} tipo L en los túbulos T durante la excitación desencadena (sitio 2) la liberación de Ca^{++}

desde el retículo sarcoplásmico. Este Ca^{++} se une a troponina C (sitio 3). El complejo Ca^{++} -troponina interactúa con la tropomiosina para desbloquear los sitios activos en los filamentos de actina y miosina, lo cual permite el enlace en puentes cruzados y la contracción de las miofibrillas (sístole). La relajación (diástole) ocurre como resultado de la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico (sitio 4) y la extrusión de Ca^{++} intracelular por el transportador de intercambio de sodio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ o, en menor grado, por la bomba de Ca^{++} ATPasa (sitio 5). Los mecanismos que aumentan el Ca^{++} sistólico incrementan el grado de fuerza desarrollada (inotropismo). La unión de catecolaminas a receptores β -adrenérgicos aumenta la entrada de Ca^{++} mediante la fosforilación de los canales de Ca^{++} a través de un mecanismo de segundo mensajero dependiente de monofosfato de adenosina o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Los glucósidos cardíacos incrementan el Ca^{++} intracelular mediante inhibición de la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa. El incremento de Na^+ intracelular revierte el transportador de intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (sitio 5), por lo que se eyecta menos Ca^{++} de la célula (modificada de Klabunde R. E. (2005). *Cardiovascular physiology concepts* (p. 46). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Disfunción sistólica frente a diastólica

La clasificación divide la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en insuficiencia o disfunción sistólica y diastólica con base en la fracción de eyección ventricular⁵. La fracción de eyección es el porcentaje de sangre bombeada fuera de los ventrículos con cada contracción. Una fracción de eyección normal es entre el 55% y el 70%. En la disfunción ventricular sistólica, se afecta la contractilidad miocárdica, lo que ocasiona una disminución de la fracción de eyección y del gasto cardíaco. La disfunción ventricular diastólica se caracteriza por una fracción de eyección normal y una relajación ventricular diastólica alterada, lo que produce una disminución del llenado ventricular y, con el tiempo, una reducción de la poscarga, el volumen latido y el gasto cardíaco. Numerosas personas con insuficiencia cardíaca tienen elementos combinados de disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica y la división entre estos tipos de disfunción puede ser un tanto artificial, en particular respecto a las manifestaciones y tratamiento⁶. Es importante notar que la disfunción ventricular no es sinónimo de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, puede provocar insuficiencia cardíaca. En la disfunción ventricular sistólica y diastólica, por lo general los mecanismos compensatorios son capaces de mantener una función cardíaca en reposo hasta las etapas más graves de la insuficiencia cardíaca.

Disfunción sistólica. La disfunción sistólica se define principalmente como una disminución de la contractilidad miocárdica, caracterizada por una fracción de eyección menor del 40%. Un corazón normal eyecta alrededor del 65% de la sangre que se encuentra en el ventrículo al final de la diástole. En la insuficiencia cardíaca sistólica, la fracción de eyección disminuye de manera progresiva según aumenta el grado de disfunción miocárdica. En las formas muy

graves de la insuficiencia cardíaca, la fracción de eyección puede disminuir a un porcentaje de un solo dígito. Con el decremento de la fracción de eyección, se incrementa el volumen telediastólico (precarga), la dilatación ventricular y la tensión de la pared del ventrículo, y aumenta la presión telediastólica ventricular⁷. El volumen incrementado, aunado a un retorno venoso normal, provoca un incremento de la precarga ventricular. Se piensa que el aumento de la precarga es un mecanismo compensatorio para ayudar a mantener el volumen latido a través del mecanismo de Frank-Starling a pesar de la disminución de la fracción de eyección. A pesar de que funciona como mecanismo compensatorio, la precarga incrementada también puede provocar una de las consecuencias más deletéreas de la disfunción ventricular sistólica—la acumulación de sangre en las aurículas y el sistema venoso (que se vacía en las aurículas), lo cual provoca edema pulmonar o periférico.

Es frecuente que la disfunción sistólica sea resultado de afecciones que alteran el desempeño contráctil del corazón (p. ej., cardiopatía isquémica y cardiomiopatía), que producen sobrecarga de volumen (p. ej., insuficiencia valvular y anemia), o que generan una sobrecarga de presión (p. ej., hipertensión y estenosis valvular) sobre el corazón. La extensión de la disfunción ventricular sistólica puede estimarse con la medición del gasto cardíaco y la fracción de eyección, además de la evaluación en busca de manifestaciones de insuficiencia cardíaca del lado izquierdo, en particular congestión pulmonar.

Disfunción diastólica. Pese a que la insuficiencia cardíaca tiene una relación frecuente con una función sistólica alterada, en alrededor de 55% de los casos, la función sistólica se ha encontrado preservada y la insuficiencia cardíaca ocurre de manera exclusiva con base en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo^{6, 8}. Aunque dichos corazones se contraen con normalidad, la relajación es anómala. El llenado anómalo del ventrículo compromete el gasto cardíaco, en especial durante el ejercicio. Para un volumen ventricular dado, las presiones ventriculares se incrementan, lo que provoca signos de congestión pulmonar y venosa sistémica idénticos a los observados en personas con un corazón dilatado que se contrae poco. La prevalencia de insuficiencia diastólica se incrementa con la edad y es mayor en mujeres que en hombres y en personas con hipertensión y fibrilación auricular^{6, 8}.

Entre los padecimientos que provocan disfunción diastólica se encuentran aquellos que impiden la expansión de los ventrículos (p. ej., efusión pericárdica, pericarditis constrictiva), aquellos que incrementan el grosor de las paredes y disminuyen el tamaño de las cámaras (p. ej., hipertrofia miocárdica, cardiomiopatía hipertrófica), y aquellos que retrasan la relajación diastólica (p.

ej., envejecimiento, enfermedad cardíaca isquémica)⁸. El envejecimiento se acompaña con frecuencia por un retraso de la relajación del corazón durante la diástole, de tal modo que el llenado diastólico comienza cuando el ventrículo aún está rígido y resistente al estiramiento para aceptar un aumento de volumen. Un retraso similar ocurre en la isquemia miocárdica, consecuencia de la falta de energía para romper la dureza que se forma entre los filamentos de actina y miosina, y para mover el Ca^{++} fuera del citosol y de regreso hacia el retículo sarcoplásmico⁸.

La función diastólica recibe influencia de la frecuencia cardíaca, la cual determina de cuánto tiempo se dispone para el llenado ventricular. Un incremento de la frecuencia cardíaca acorta el tiempo de llenado diastólico⁹. De tal manera, la disfunción diastólica puede agravarse por la taquicardia o por una arritmia y mejorar con la disminución de la frecuencia cardíaca, lo cual permite al corazón llenarse durante un período más prolongado.

Con la disfunción diastólica, la sangre es incapaz de moverse con libertad hacia el ventrículo izquierdo, lo que provoca un aumento de la presión intraventricular con cualquier volumen dado. Las presiones elevadas se transfieren desde el ventrículo izquierdo hasta la aurícula izquierda y el sistema venoso pulmonar, lo que ocasiona una disminución de la distensibilidad pulmonar, aumenta el trabajo de respiración y evoca los síntomas de disnea. El gasto cardíaco disminuye, no debido a una fracción de eyección ventricular disminuida como se observa en la disfunción sistólica, sino debido a una reducción del volumen (precarga) disponible para un gasto cardíaco adecuado. El gasto cardíaco inadecuado durante el ejercicio puede provocar fatiga de las piernas y de los músculos accesorios de la respiración.

Disfunción ventricular derecha frente a izquierda

La insuficiencia cardíaca se ha clasificado según el lado del corazón (ventricular derecha o ventricular izquierda) que se afecta de manera primaria (figura 34-2). A pesar de que el accidente inicial que provoca la insuficiencia cardíaca puede ser tener un origen principal en el ventrículo derecho o izquierdo, por lo general la insuficiencia cardíaca de larga evolución implica ambos lados. Los cambios fisiopatológicos que ocurren en el miocardio, incluidas las respuestas compensatorias en condiciones como el infarto de miocardio, no tienen diferencias significativas entre la disfunción ventricular derecha e izquierda, y no se explican a detalle en esta sección.

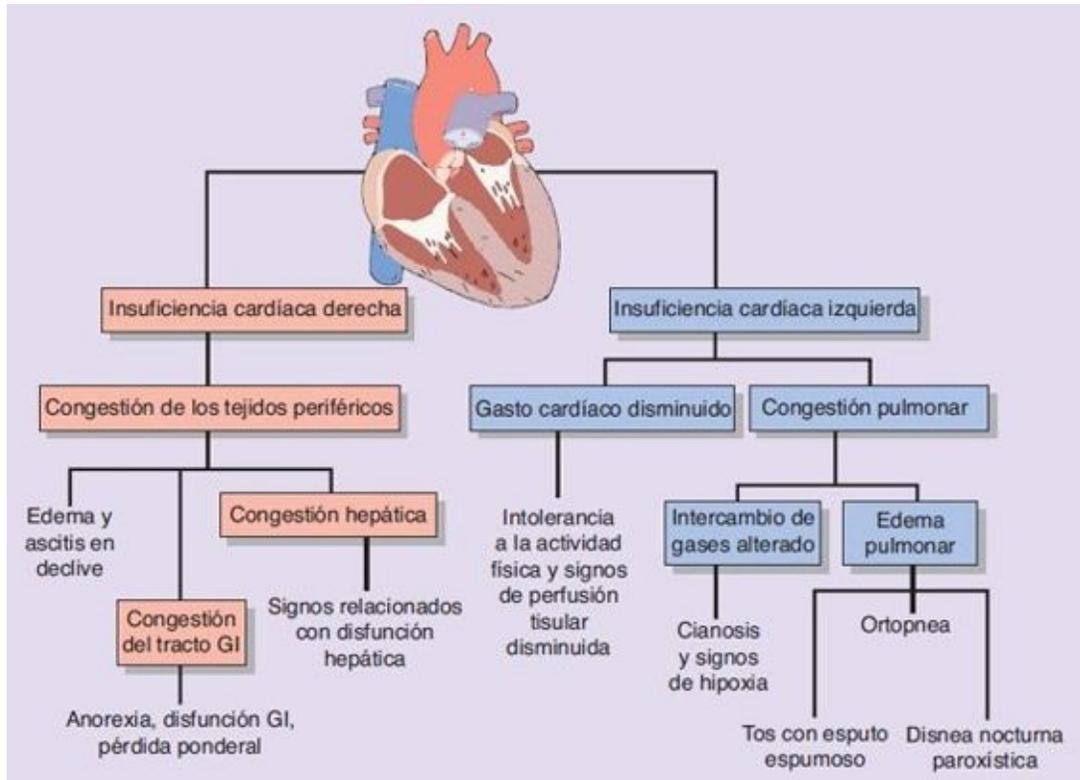


FIGURA 34-2 • Manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda y derecha (GI, gastrointestinal).

Disfunción ventricular derecha. La insuficiencia cardíaca afecta la capacidad para mover la sangre desoxigenada desde la circulación sistémica hasta la circulación pulmonar. En consecuencia, cuando el ventrículo derecho tiene un fallo, hay una disminución de la cantidad de sangre transportada hacia la circulación pulmonar y luego hacia el lado izquierdo del corazón, lo que resulta en una reducción del gasto cardíaco ventricular izquierdo. Además, si el ventrículo derecho no mueve la sangre de modo anterógrado, hay una acumulación o congestión de sangre en el sistema venoso sistémico. Esto causa un incremento de las presiones telediastólica ventricular derecha, auricular derecha y venosa sistémica. Un efecto importante de la insuficiencia cardíaca del lado derecho es el desarrollo de edema periférico (figura 34-2). Debido a los efectos de la gravedad, el edema es más pronunciado en las partes en declive del organismo. Cuando la persona está de pie, el edema se observa en las extremidades inferiores; cuando la persona se encuentra en posición supina, el edema se observa en el área sobre el sacro. La acumulación de líquido de edema se evidencia por una ganancia ponderal (es decir, 568 ml de líquido acumulado ocasiona una ganancia ponderal de 0,45 kg). La medición diaria del peso puede utilizarse como un medio para valorar la acumulación de líquido en una persona con insuficiencia cardíaca crónica. Como regla, la ganancia de peso de más de

0,90 kg en 24 horas o de 2,27 kg en una semana se considera un signo de insuficiencia que está empeorando⁹.

La insuficiencia cardíaca del lado derecho también produce congestión visceral. Conforme progresa la distensión venosa, la sangre se estanca en las venas hepáticas que drenan hacia la vena cava inferior y el hígado se ingurgita. Esto puede ocasionar hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho. En casos graves y prolongados de insuficiencia cardíaca derecha, la función hepática se altera y las células del hígado pueden morir. La congestión de la circulación porta también puede provocar ingurgitación del bazo y el desarrollo de ascitis. La congestión del tracto gastrointestinal puede interferir con la digestión y la absorción de nutrientes, y provocar anorexia y malestar abdominal. Las venas yugulares, que se encuentran sobre el nivel del corazón, se observan normales en la posición de pie o en posición sedente con la cabeza en un ángulo mayor de 30 grados. En la insuficiencia derecha grave, las venas yugulares externas se distienden y pueden visualizarse cuando la persona se encuentra de pie o sentada.

Las causas de disfunción ventricular derecha incluyen afecciones que impiden el flujo de sangre a los pulmones o comprometen la efectividad de bombeo del ventrículo derecho. La insuficiencia ventricular izquierda es la causa más frecuente de insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar persistente también ocasiona disfunción e insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar ocurre en personas con enfermedad pulmonar crónica, neumonía grave, embolia pulmonar o estenosis de válvula aórtica o mitral. Cuando se presenta insuficiencia cardíaca derecha en respuesta a una enfermedad pulmonar crónica, se denomina *cardiopatía pulmonar*¹⁰. Otras causas frecuentes incluyen estenosis o regurgitación de las válvulas tricúspide o pulmonar, infarto del ventrículo derecho y cardiomiopatía. La disfunción ventricular derecha con insuficiencia cardíaca también es resultado de defectos cardíacos congénitos, como tetralogía de Fallot y defecto del tabique ventricular.

Disfunción ventricular izquierda. La insuficiencia cardíaca del lado izquierdo afecta el movimiento de la sangre desde la circulación pulmonar con presión baja hacia el lado arterial con presión elevada de la circulación sistémica. Con la alteración de la función del lado izquierdo del corazón, hay una disminución del gasto cardíaco hacia la circulación sistémica. La sangre se acumula en el ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda y la circulación pulmonar, lo que provoca un incremento de la presión venosa pulmonar (figura 34-2). Cuando la presión en los capilares pulmonares (en condiciones normales es cercana a 10 mm Hg) excede a la presión osmótica capilar (alrededor de 25 mm Hg en

condiciones normales), hay un cambio del líquido intravascular hacia el intersticio de los pulmones y desarrollo de edema pulmonar (figura 34-3). Con frecuencia, los episodios de edema pulmonar ocurren por la noche, después de que la persona se ha reclinado por cierto tiempo y las fuerzas gravitacionales se han retirado del sistema circulatorio. Entonces es cuando el líquido de edema que se había secuestrado en las extremidades inferiores durante el día regresa al compartimento vascular y se redistribuye a la circulación pulmonar.

Las causas más frecuentes de disfunción ventricular izquierda son la hipertensión y el infarto de miocardio agudo. La insuficiencia cardíaca ventricular izquierda y la congestión pulmonar pueden desarrollarse con gran rapidez en personas con infarto de miocardio agudo. Incluso cuando el área infartada es pequeña, puede haber un área circundante de tejido isquémico. Esto puede ocasionar áreas grandes de hipocinesia o acinesia de la pared ventricular y el inicio rápido de congestión o edema pulmonares. La estenosis o regurgitación de las válvulas aórtica o mitral crea el nivel de flujo retrógrado en el lado izquierdo que provoca congestión pulmonar. Conforme la presión pulmonar se incrementa como resultado de la congestión, puede progresar hasta producir insuficiencia cardíaca derecha.

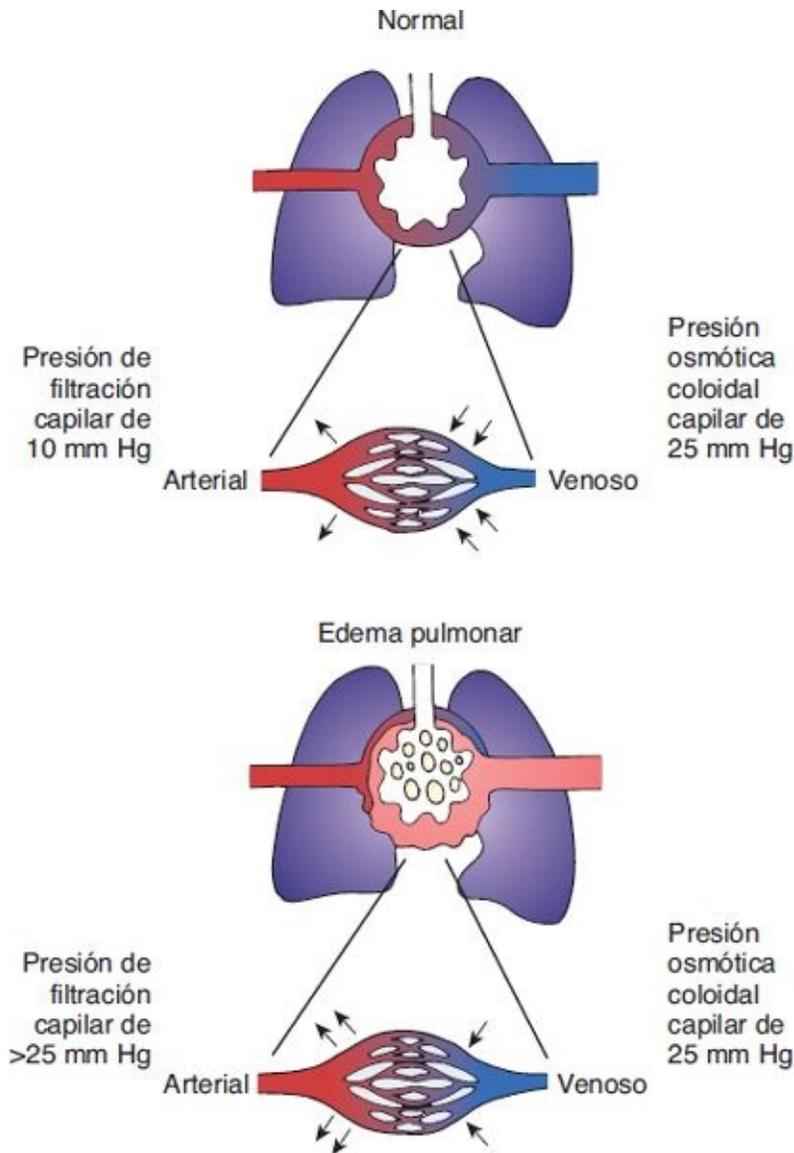


FIGURA 34-3 • Mecanismo de los síntomas respiratorios en la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo. En el intercambio normal de líquidos en los capilares pulmonares (**arriba**), la presión de filtración capilar que mueve el líquido fuera de los capilares hacia los pulmones es menor que la presión osmótica coloidal capilar que tira del líquido de regreso hacia el capilar. El desarrollo de edema pulmonar (**abajo**) ocurre cuando la presión de filtración capilar excede a la presión osmótica coloidal capilar que regresa el líquido hacia el capilar.

Insuficiencia de gasto alto frente a de gasto bajo

La insuficiencia cardíaca de gasto alto y de gasto bajo se describe en términos del gasto cardíaco. La insuficiencia de gasto alto es un tipo poco frecuente de insuficiencia cardíaca ocasionado por una necesidad excesiva de gasto cardíaco. En la insuficiencia de gasto elevado, la función del corazón puede ser supranormal e inadecuada debido a las necesidades metabólicas excesivas. Las

causas de insuficiencia de gasto alto incluyen anemia grave, tirotoxicosis, padecimientos que provocan desviaciones/cortocircuitos arteriovenosos y la enfermedad de Paget.

La insuficiencia de gasto bajo es consecuencia de padecimientos que alteran la capacidad de bombeo del corazón, como en la cardiopatía isquémica y la cardiomiopatía. La insuficiencia de gasto bajo se caracteriza por evidencia clínica de vasoconstricción sistémica con extremidades pálidas, frías y en ocasiones cianóticas⁹. En las formas avanzadas de insuficiencia de gasto bajo, la reducción marcada del volumen latido se evidencia por el estrechamiento de la presión de pulso. En contraste, en la insuficiencia de gasto elevado, es usual que las extremidades estén calientes y enrojecidas, además de que la presión de pulso está ensanchada o, por lo menos, normal.

Mecanismos compensatorios

En la insuficiencia cardíaca, la reserva cardíaca se mantiene en gran parte a través de respuestas compensatorias o adaptativas, como el mecanismo de Frank-Starling, la activación de influencias neurohumorales como los reflejos del sistema nervioso simpático, el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, sustancias vasoactivas de producción local, hipertrofia y remodelación miocárdicas⁹ (figura 34-4).

La primera de estas adaptaciones ocurre con rapidez en un lapso de minutos a horas después de la disfunción miocárdica y puede ser adecuada para mantener el desempeño de bombeo general del corazón en un grado relativamente normal. La hipertrofia y remodelación miocárdicas ocurren con lentitud en un lapso de meses o años, y tiene un papel importante en la adaptación a la sobrecarga hemodinámica a largo plazo. En el corazón insuficiente, la disminución temprana de la función cardíaca puede permanecer desapercibida debido a que estos mecanismos compensatorios mantienen el gasto cardíaco. Sin embargo, estos mecanismos contribuyen no sólo a la adaptación del corazón insuficiente sino también a la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca⁹.

Mecanismo de Frank-Starling. El mecanismo de Frank-Starling opera a través de un incremento de la precarga (figura 34-5). Con un llenado diastólico incrementado, hay un mayor estiramiento de las fibras miocárdicas y mayor aproximación óptima de las cabezas en los filamentos gruesos de miosina con los sitios de unión a troponina en los filamentos delgados de actina, con un incremento resultante de la fuerza de la siguiente contracción. En el corazón que funciona de modo normal, el mecanismo de Frank-Starling funciona para equilibrar el gsto de los dos ventrículos. Como se ilustra en la figura 34-5, no

hay una sola curva de Frank-Starling⁴. Un incremento de la contractilidad, o inotropismo, aumentará el gasto cardíaco en cualquier volumen telediastólico, provocando que la curva se mueva hacia arriba y a la izquierda, mientras que una disminución del inotropismo provocará que la curva se mueva hacia abajo y a la derecha. En la insuficiencia cardíaca, el inotropismo disminuye en comparación con circunstancias normales. De este modo, el volumen latido no será tan alto como en el inotropismo normal, sin importar el incremento de la precarga.

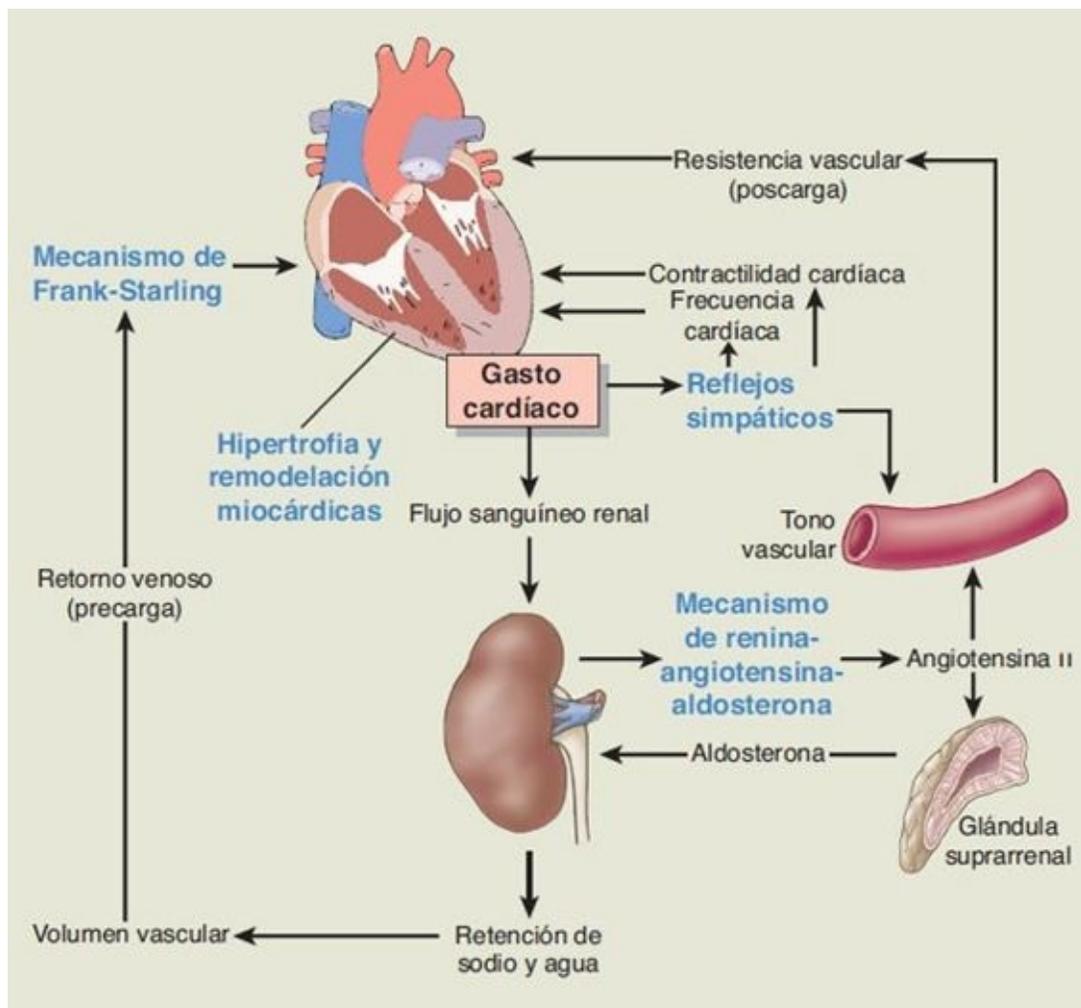


FIGURA 34-4 • Mecanismos compensatorios en la insuficiencia cardíaca. El mecanismo de Frank-Starling, reflejos simpáticos, mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, y función de hipertrofia miocárdica para mantener el gasto cardíaco en el corazón insuficiente.

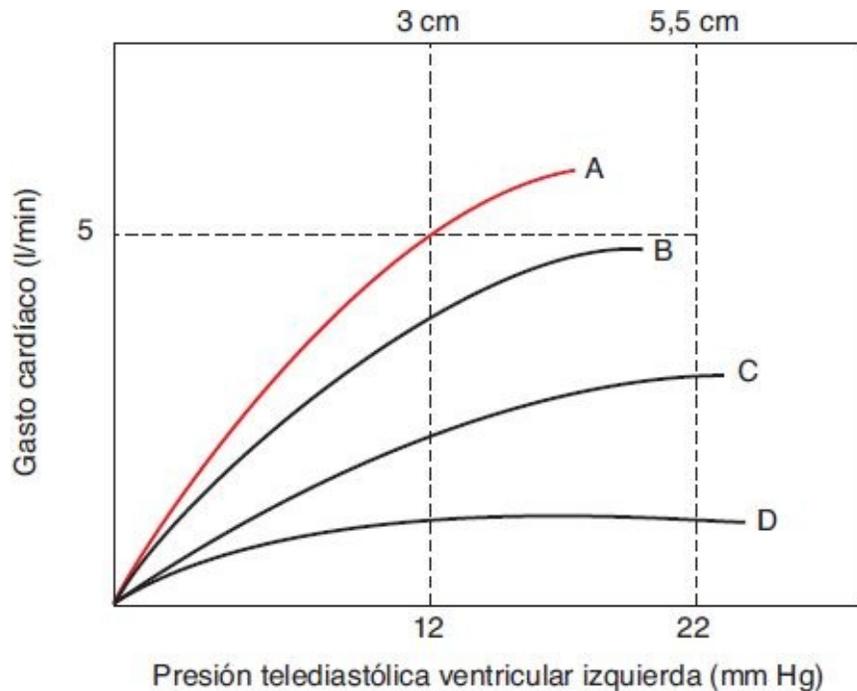


FIGURA 34-5 • Curvas de función ventricular izquierda. *Curva A*: curva de función normal, con un gasto cardíaco normal y un presión de llenado ventricular izquierdo al final de la diástole (FDVI) óptimo. *Curva B*: insuficiencia cardíaca compensada con gasto cardíaco normal con presiones FDVI mayores. *Curva C*: insuficiencia cardíaca descompensada con una disminución del gasto cardíaco y presiones FDVI elevadas, con incremento de la presión capilar pulmonar y desarrollo de congestión pulmonar. *Curva D*: Shock cardiogénico, con una disminución extrema del gasto cardíaco y un aumento marcado de las presiones FDVI.

En la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal provoca una mayor retención de sodio y agua, un incremento resultante del volumen vascular y del retorno venoso al corazón, así como un aumento del volumen telediastólico ventricular. Dentro de los límites, conforme aumentan la precarga y el volumen telediastólico ventricular, se incrementa el gasto cardíaco. A pesar de que esto puede preservar el gasto cardíaco en reposo, la elevación crónica resultante de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo se transmite a las aurículas y a la circulación pulmonar, lo que provoca congestión pulmonar.

Un aumento del estiramiento muscular, como ocurre con el mecanismo de Frank-Starling, también provoca un aumento de la tensión de la pared ventricular con un aumento consecuente del consumo miocárdico de oxígeno. Debido a que la tensión aumentada de la pared aumenta los requerimientos de oxígeno, puede producir isquemia, contribuir a una mayor alteración del inotropismo y hacer que la curva de Frank-Starling se mueva hacia abajo y a la derecha (véase la figura 34-5). En esta situación, el incremento de la precarga ya no contribuye a la

compensación sino que provoca que la insuficiencia cardíaca empeore. El empleo de diuréticos en personas con insuficiencia cardíaca ayuda a disminuir el volumen vascular y el llenado ventricular, lo cual disminuye la carga del corazón y la tensión de la pared ventricular.

Actividad del sistema nervioso simpático. La estimulación del sistema nervioso simpático tiene un papel importante en la respuesta compensatoria a un gasto cardíaco y un volumen latido disminuidos^{9, 11}. Tanto el tono simpático cardíaco como las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y norepinefrina) se encuentran elevados durante las etapas tardías de la mayoría de las formas de insuficiencia cardíaca. Mediante la estimulación directa de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, la regulación del tono vascular y el reforzamiento de la retención renal de sodio y agua, el sistema nervioso simpático ayuda al inicio a mantener la perfusión de los diversos órganos corporales. En personas que presentan insuficiencia cardíaca más grave y progresiva, la sangre se desvía hacia las circulaciones más críticas, es decir, la cerebral y la coronaria.

Pese a que la respuesta del sistema nervioso simpático pretende aumentar la presión arterial y el gasto cardíaco, y es el mecanismo compensatorio más inmediato, puede tornarse maladaptativo. Un incremento de la actividad simpática por estimulación de los receptores β -adrenérgicos del corazón provoca taquicardia, vasoconstricción y arritmias cardíacas. En situaciones agudas, la taquicardia aumenta de manera significativa la carga de trabajo del corazón, lo que incrementa la demanda miocárdica de oxígeno y ocasiona isquemia cardíaca, daño de miocitos y disminución de la contractilidad (inotropismo)¹¹. La isquemia cardíaca y la cardiomiopatía contribuyen al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. A través de la promoción de arritmias, las catecolaminas liberadas por la estimulación del sistema nervioso simpático también pueden contribuir a la tasa elevada de muerte súbita observada con la insuficiencia cardíaca.

Se cuenta con evidencia de que la estimulación simpática prolongada también puede provocar desensibilización de los receptores β -adrenérgicos sin afectar los receptores α -adrenérgicos. Aunque las cifras de norepinefrina circulante se encuentran elevadas en personas con insuficiencia cardíaca, la ausencia de receptores β -adrenérgicos funcionales en relación con los receptores α -adrenérgicos puede provocar vasoconstricción y un aumento de la resistencia vascular sistémica. Un aumento de la resistencia vascular sistémica ocasiona un incremento de la poscarga cardíaca y tensión de la pared ventricular, lo cual aumenta el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos incluyen la disminución de la perfusión renal y el aumento adicional del sistema renina-

angiotensina-aldosterona, así como una reducción del flujo hacia la piel, los músculos y los órganos abdominales¹¹.

Mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona. Uno de los efectos más importantes de la reducción del gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca es una disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular, lo que provoca retención de sodio y agua. Con un menor flujo sanguíneo renal, hay un aumento progresivo de la secreción de renina por los riñones con incrementos paralelos de las concentraciones circulantes de angiotensina II. La mayor concentración de angiotensina II contribuye de modo directo a una vasoconstricción generalizada y excesiva, así como a la facilitación de la liberación de norepinefrina y la inhibición de la recaptación de norepinefrina por el sistema nervioso simpático¹¹.

La angiotensina II también proporciona un estímulo poderoso para la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona incrementa la reabsorción tubular de sodio, acompañada de un aumento de la retención de agua. Debido a que la aldosterona se metaboliza en el hígado, sus cifras se incrementan aún más cuando la insuficiencia cardíaca ocasiona congestión hepática. Angiotensina II también aumenta las concentraciones de hormona antidiurética (HAD), que funciona como un vasoconstrictor e inhibidor de la excreción de agua. En la insuficiencia cardíaca, la acumulación progresiva de líquido provoca la dilatación ventricular y un aumento de la tensión de la pared. La mayor demanda de oxígeno que acompaña al aumento de la tensión de la pared supera con el tiempo al mecanismo compensatorio de Frank-Starling, por lo que disminuye el inotropismo y empeora la insuficiencia cardíaca.

Además de los efectos individuales sobre el equilibrio de sodio y agua, la angiotensina II y la aldosterona también están implicadas en la regulación de procesos inflamatorios y reparadores que siguen a la lesión de los tejidos¹². Al respecto, estimulan la producción de citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [FNT] e interleucina-6), atraen células inflamatorias (p. ej., neutrófilos y macrófagos), activan macrófagos en sitios de lesión y reparación, y estimulan el crecimiento de fibroblastos y la síntesis de fibras de colágeno. Los fibroblastos y el depósito de colágeno provocan hipertrofia ventricular y fibrosis de las paredes miocárdicas, lo que disminuye la distensibilidad (es decir, aumenta la rigidez), que, por último, provoca disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica¹³. De este modo, la progresión de la insuficiencia cardíaca puede avanzar debido a efectos mediados por aldosterona sobre la vasculatura y el miocardio.

Péptidos natriuréticos. El músculo cardíaco produce y secreta una familia de hormonas peptídicas relacionadas, las hormonas natriuréticas cardíacas o péptidos natriuréticos (PN), que tienen potentes efectos diuréticos, natriuréticos y sobre el músculo liso vascular, además de interactuar con otros mecanismos neurohumorales que afectan la función cardiovascular. 2 de los 4 PN conocidos relacionados con mayor frecuencia con insuficiencia cardíaca son el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC)¹⁴.

Como su nombre lo indica, el PNA se libera por las células auriculares en respuesta al estiramiento, presión o sobrecarga de líquido en las aurículas. El PNC se secreta primordialmente por los ventrículos como respuesta a un aumento de la presión ventricular o sobrecarga de líquido. En la insuficiencia cardíaca temprana, NTproPNC puede detectarse como un precursor de PNC en la sangre. Aunque los PN no se secretan en las mismas cámaras en el corazón, tienen funciones muy similares. En respuesta a un incremento del estiramiento o de la presión de una cámara, promueven la natriuresis y diuresis transitorias rápidas mediante un aumento de la tasa de filtración glomerular y la inhibición de la reabsorción tubular de sodio y agua.

Los PN también facilitan interacciones complejas con el sistema neurohumoral al inhibir el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las citocinas inflamatorias relacionadas con endotelina y la vasopresina¹⁴. La supresión del sistema nervioso simpático ocasiona dilatación venosa y arterial con reducción consecuente del retorno venoso al corazón (precarga reducida) y presiones de llenado cardíaco, y una disminución de la poscarga (vasodilatación arterial). La inhibición de angiotensina II y vasopresina por los PN disminuye la retención renal de líquido. Además, los PNT afectan de modo directo el sistema nervioso central y el cerebro mediante la inhibición de la secreción de vasopresina y la función del centro de la sed y el apetito por la sal¹⁴.

Se ha informado que las concentraciones de PNA y PNC circulantes son elevadas en personas con insuficiencia cardíaca. Las cifras de PNC y NT-proPNC pueden detectarse mediante análisis de sangre y equipos comerciales. Las concentraciones tienen una buena correlación con la extensión de la disfunción ventricular y se incrementan hasta 30 veces en personas con cardiopatía avanzada¹⁴. Los análisis de PNC se utilizan en clínica para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y para predecir la gravedad del padecimiento. Muchos de los medicamentos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca (p. ej., diuréticos, como espironolactona, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA]) disminuyen las

concentraciones de PNC. Por lo tanto, numerosas personas con insuficiencia cardíaca estable crónica tienen cifras de PNC en el intervalo diagnóstico normal. No obstante, la digoxina y los β -bloqueadores parecen aumentar las concentraciones de PNC. Se cuenta con fármacos diseñados para inhibir la degradación de PN como un potencial terapéutico.

Endotelinas. Las endotelinas, liberadas por las células endoteliales a todo lo largo del sistema circulatorio, son péptidos vasoconstrictores potentes. Como la angiotensina II, las endotelinas también pueden sintetizarse y liberarse por una variedad de tipos celulares, como los miocitos cardíacos. Se han identificado 4 endotelinas peptídicas (endotelina-1 [ET-1], ET-2, ET-3 y ET-4)¹⁴. Sin embargo, todas sus funciones fisiológicas aún no son claras. Se ha encontrado que las endotelinas inducen la proliferación de las células de músculo liso vascular y la hipertrofia de los miocitos cardíacos; incrementan la liberación de PNA, aldosterona y catecolaminas; y tienen efectos antinatriuréticos sobre los riñones. La producción de ET-1 está regulada por diversos factores significativos para la función cardiovascular y están implicados en la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, se refuerza por angiotensina II, vasopresina y norepinefrina, y por factores como la tensión de cizallamiento y el estiramiento endotelial¹⁴. Las concentraciones plasmáticas de ET-1 también tienen una correlación directa con la resistencia vascular pulmonar y se piensa que el péptido puede tener un papel en la mediación de la hipertensión pulmonar en personas con insuficiencia cardíaca. Hay por lo menos 2 tipos de receptores de endotelinas: tipo A y tipo B¹⁴. El receptor tipo A se relaciona con la constricción del músculo liso y la hipertrofia, mientras que el receptor tipo B se relaciona con la vasodilatación. Debido a que ET-1 puede actuar sobre el corazón para provocar hipertrofia y retención de sodio y agua, ahora se dispone de un antagonista del receptor de endotelina para utilizarlo en personas con hipertensión arterial pulmonar debida a insuficiencia cardíaca grave.

Mediadores inflamatorios. Al momento hay estudios en proceso que examinan la relación entre los marcadores inflamatorios, en especial la proteína C reactiva (PCR) y la insuficiencia cardíaca. Las concentraciones elevadas de PCR se han relacionado con consecuencias adversas en personas con insuficiencia cardíaca. También se ha demostrado que son predictivas para el desarrollo de insuficiencia cardíaca en grupos de alto riesgo. Las interacciones entre PCR y los mediadores son de particular interés, como la angiotensina II y la norepinefrina. Esta relación inflamatoria continúa bajo investigación. No obstante, es difícil evaluarla si no se comprende cómo disminuir el efecto inflamatorio en la insuficiencia cardíaca.

Hipertrofia y remodelación miocárdicas. El desarrollo de la hipertrofia miocárdica constituye uno de los principales mecanismos por los cuales el corazón compensa el incremento de la carga de trabajo⁹. A pesar de que la hipertrofia ventricular mejora el desempeño de trabajo del corazón, también es un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad cardíacas subsecuentes. La hipertrofia y remodelación inadecuadas pueden provocar cambios en la estructura (es decir, en la masa muscular o la dilatación de las cámaras) y la función (es decir, función sistólica o diastólica alteradas) que con frecuencia promueven una mayor disfunción de bombeo y sobrecarga hemodinámica.

La hipertrofia y remodelación miocárdicas implican una serie de sucesos complejos tanto a nivel molecular como celular. El miocardio está compuesto por miocitos, o células musculares, y células distintas a miocitos. Los miocitos son las unidades funcionales del músculo cardíaco. Su crecimiento está limitado por un incremento del tamaño celular, en contraposición con un incremento de la cantidad de células. Las células distintas a miocitos incluyen macrófagos y fibroblastos cardíacos, células endoteliales y de músculo liso vascular. Estas células, que se encuentran en el espacio intersticial, aún son capaces de incrementar su número y proporcionar soporte para los miocitos. Las células distintas a miocitos también determinan muchos de los cambios inadecuados que ocurren durante la hipertrofia miocárdica. Por ejemplo, el crecimiento descontrolado de los fibroblastos cardíacos se relaciona con un incremento de la síntesis de fibras de colágeno, fibrosis miocárdica y rigidez de la pared ventricular. La rigidez de la pared ventricular no sólo incrementa la carga de trabajo del corazón, sino que la fibrosis y la remodelación que ocurren pueden provocar anomalías de la conducción eléctrica, por lo que el corazón se contrae de modo descoordinado, lo cual se denomina disincronía cardíaca, y provoca la disminución de la función sistólica cardíaca¹⁴.

La investigación reciente se ha enfocado en el tipo de hipertrofia que se desarrolla en personas con insuficiencia cardíaca. A nivel celular, las células de músculo cardíaco responden a estímulos por tensión en la pared ventricular, tanto por sobrecarga de volumen como de presión al iniciar diferentes procesos que ocasionan hipertrofia. Estos incluyen los estímulos que producen los siguientes:

- Hipertrofia simétrica, con un incremento proporcional de la longitud y grosor del músculo, como ocurre en los atletas.
- Hipertrofia concéntrica, con un incremento del grosor de la pared, como ocurre en la hipertensión.

- Hipertrofia excéntrica, con un incremento desproporcionado de la longitud muscular, como ocurre en la cardiomiopatía dilatada¹⁵ (figura 34-6).

Cuando el estímulo primario para la hipertrofia es la sobrecarga de presión, el incremento de la tensión de la pared provoca la replicación paralela de las miofibrillas, el engrosamiento de los miocitos individuales y la hipertrofia concéntrica. La hipertrofia concéntrica puede preservar la función sistólica por cierto tiempo, pero con el tiempo, el trabajo realizado por el ventrículo excede a la reserva vascular, lo cual predispone a isquemia. Cuando el estímulo primario es la sobrecarga de volumen ventricular, el incremento de la tensión de la pared provoca la replicación de las miofibrillas en series, la elongación de las células de músculo cardíaco y la hipertrofia excéntrica. La hipertrofia excéntrica provoca una disminución del grosor de la pared ventricular con un aumento del volumen diastólico y de la tensión de la pared.

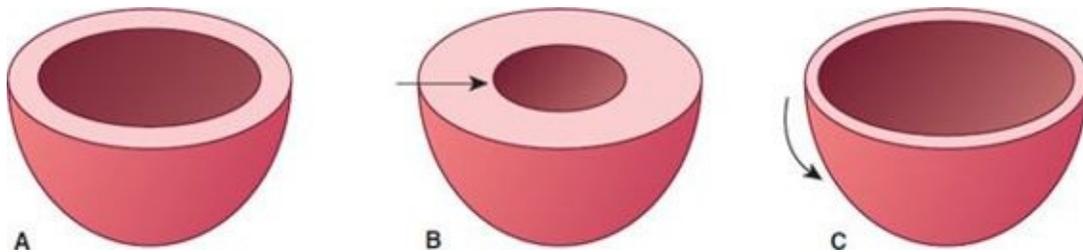


FIGURA 34-6 • Diferentes tipos de hipertrofia miocárdica. (A) Hipertrofia simétrica normal con incrementos proporcionales del grosor y longitud de las paredes miocárdicas. (B) Hipertrofia concéntrica con un incremento desproporcionado del grosor de la pared. (C) Hipertrofia excéntrica con una disminución desproporcionada del grosor de la pared y dilatación ventriculares.

Síndromes con insuficiencia cardíaca aguda

Los síndromes con insuficiencia cardíaca aguda (SICA) se definen como «cambios graduales o rápidos en los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca que provocan la necesidad de tratamiento urgente»¹⁴. Estos síntomas son el resultado primario del edema pulmonar debido a presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo, con o sin disminución del gasto cardíaco¹⁴. Estos síndromes se encuentran entre los padecimientos más frecuentes observados en el departamento de urgencias, y la insuficiencia cardíaca crónica, con frecuencia complicada por episodios de empeoramiento agudo, es la causa más frecuente del síndrome.

Se piensa que los SICA acompañan a 3 condiciones diferentes:

1. Empeoramiento de la disfunción sistólica o diastólica crónica que parece responder a tratamiento, alrededor del 80%.
2. Insuficiencia cardíaca aguda de inicio reciente que ocurre secundaria a un accidente precipitante como un infarto de miocardio grande o un incremento súbito de la presión arterial superpuesto a un ventrículo izquierdo que no responde.
3. Empeoramiento de una insuficiencia cardíaca avanzada o en etapa terminal refractaria a tratamiento, con disfunción sistólica predominante del ventrículo izquierdo relacionada con un estado de bajo gasto^{16, 17}.

La diferencia entre los SICA de inicio reciente y los SICA productos de la insuficiencia cardíaca crónica es el grado de respuesta fisiológica, que es más pronunciada en los SICA de inicio reciente y más sutil en la insuficiencia cardíaca crónica debido a la fisiopatología compensatoria. Por ejemplo, en los SICA de inicio reciente, la persona presenta una respuesta simpática más potente con permeabilidad vascular pulmonar reforzada, lo cual produce síntomas rápidos y radicales de edema pulmonar. Debido a que en las personas con insuficiencia cardíaca crónica operan numerosos mecanismos compensatorios, toleran presiones vasculares pulmonares más elevadas. Los cambios crónicos en la regulación neurohumoral provocan una activación más potente del sistema angiotensina-aldosterona con una sobrecarga de volumen resultante, y la congestión venosa es más prominente tanto en la circulación sistémica como en la pulmonar¹⁶.

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca dependen de la extensión y tipo de disfunción cardíaca presente y la rapidez con la cual se desarrolla. Una persona con insuficiencia cardíaca estable y compensada con anterioridad puede desarrollar signos de insuficiencia cardíaca por primera vez cuando la condición ha avanzado hasta un punto crítico, como con un incremento progresivo de la hipertensión pulmonar en una persona con regurgitación de la válvula mitral. La insuficiencia cardíaca franca también puede precipitarse por situaciones como infección, estrés emocional, hipertensión descontrolada o sobrecarga de líquidos⁷. Numerosas personas con cardiopatía subyacente grave, sin importar si habían presentado insuficiencia cardíaca con anterioridad, pueden encontrarse relativamente asintomáticas mientras se apeguen con cuidado a su esquema terapéutico. Un exceso dietético de sodio es una causa frecuente de

descompensación cardíaca súbita.

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca reflejan los efectos fisiológicos de la capacidad de bombeo alterada del corazón, un flujo sanguíneo renal disminuido y la activación de los mecanismos compensatorios simpáticos. La gravedad de la progresión de los síntomas depende de la extensión y tipo de disfunción que se encuentren (sistólica frente a diastólica, derecha frente a izquierda). Los signos y síntomas incluyen dificultad respiratoria y otras manifestaciones respiratorias, fatiga y tolerancia limitada al ejercicio, retención de líquidos y edema, caquexia y desnutrición, y cianosis. Las personas con insuficiencia cardíaca grave pueden presentar diaforesis y taquicardia.

Manifestaciones respiratorias

La dificultad respiratoria debida a congestión de la circulación pulmonar es una de las manifestaciones principales de la insuficiencia cardíaca izquierda. La dificultad respiratoria percibida (es decir, la falta de aliento) se denomina disnea. La disnea relacionada con un incremento de la actividad se conoce como disnea de esfuerzo. La ortopnea es la dificultad respiratoria que ocurre cuando la persona se encuentra en posición supina. Las fuerzas gravitacionales provocan el secuestro de líquido en la región inferior de las piernas y los pies cuando la persona se encuentra en posición de pie o sedente. Cuando la persona asume la posición recostada, el líquido de las piernas y las partes en declive del cuerpo se moviliza y redistribuye hacia la circulación pulmonar que ya está distendida. La disnea paroxística nocturna es un ataque súbito de disnea que ocurre durante el sueño. Interrumpe el sueño y la persona despierta con una sensación de sofocación extrema que se resuelve al sentarse. Al inicio, la experiencia puede interpretarse como el despertar por una pesadilla.

Un síntoma sutil y con frecuencia omitido de insuficiencia cardíaca es un tos no productiva crónica y seca que empeora cuando la persona se encuentra recostada. El broncospasmo debido a la congestión de la mucosa bronquial puede provocar sibilancias y dificultad para respirar. Esta condición se denomina en ocasiones asma cardíaca⁷.

Respiración de Cheyne-Stokes. La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón de respiración periódica caracterizado por un incremento gradual de la profundidad (y, en ocasiones, la frecuencia) de la respiración hasta su máximo, seguido de una disminución que produce apnea. A pesar de que ya no se relaciona sólo con la insuficiencia cardíaca, se reconoce como un factor de riesgo independiente para empeoramiento de insuficiencia cardíaca. Se ha sugerido que la respiración de Cheyne-Stokes puede no ser sólo un marcador

para la progresión de la insuficiencia cardíaca sino que también puede agravarla¹⁴. Durante el sueño, la respiración de Cheyne-Stokes ocasiona despertares recurrentes y esto disminuye el sueño de ondas lentas y de movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés). El ciclado recurrente de hipoventilación/apnea e hiperventilación también puede incrementar la actividad simpática y predisponer a arritmias. Se ha observado que el empleo nocturno de oxígeno mejora el sueño, la tolerancia al ejercicio y la función cognitiva.

Edema pulmonar agudo. El edema pulmonar agudo es el síntoma más radical de SICA. Es un padecimiento que pone en riesgo la vida que implica el movimiento del líquido capilar hacia los alvéolos⁷. El líquido acumulado en los alvéolos y las vías respiratorias provoca rigidez pulmonar, dificulta la expansión de los pulmones y altera la función de intercambio de gases de los pulmones. Con la capacidad disminuida de los pulmones para oxigenar la sangre, la hemoglobina abandona la circulación pulmonar sin oxigenarse por completo, lo cual ocasiona dificultad respiratoria y cianosis.

Por lo general, la persona con edema pulmonar grave se observa sentada y jadeando en busca de aire. El pulso es rápido, la piel húmeda y fría, y los labios y lechos ungueales se encuentran cianóticos. Conforme el edema pulmonar empeora y disminuye el suministro de oxígeno al cerebro, aparecen confusión y estupor. La disnea y la búsqueda de aire se acompañan de una tos productiva con esputo espumoso (parecido a claras de huevo) y, con frecuencia, teñido de sangre: el efecto de la mezcla de aire con albúmina sérica y eritrocitos que entran a los alvéolos. El movimiento del aire a través del líquido alveolar produce un sonido de crujido denominado crepitaciones, que se escuchan con la auscultación del tórax. Si el líquido se mueve hacia las vías respiratorias más grandes, las crepitaciones se tornan más audibles y gruesas/toscas.

Fatiga, debilidad y confusión mental

Con frecuencia, la debilidad y la fatiga acompañan al gasto disminuido del ventrículo izquierdo. La fatiga cardíaca es diferente a la fatiga general, ya que es usual que no se encuentre por la mañana, sino que aparezca y progrese conforme se incrementa la actividad durante el día.

En la insuficiencia izquierda grave, el gasto cardíaco puede disminuir a tal grado que es insuficiente para proporcionar suficiente oxígeno al cerebro y hay indicaciones de confusión mental y comportamiento alterado. La confusión, la alteración de la memoria, la ansiedad, agitación y el insomnio son frecuentes en personas mayores con insuficiencia cardíaca avanzada, en particular en aquellos

con aterosclerosis cerebral. Estos síntomas pueden confundir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada debido a que cuentan con una miríada de otras causas relacionadas con el envejecimiento.

Retención de líquidos y edema

Muchas de las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca son consecuencia del incremento de las presiones capilares (presiones hidrostáticas aumentadas) que se desarrollan en la circulación periférica en personas con insuficiencia cardíaca derecha y en la circulación pulmonar en personas con insuficiencia cardíaca izquierda. La presión capilar incrementada refleja un llenado excesivo del sistema vascular debido a una mayor retención de agua y sodio, así como congestión venosa, denominado antes como insuficiencia retrógrada, que es resultado de un gasto cardíaco alterado^{7,14}.

La *nicturia* es un incremento nocturno del gasto urinario que ocurre relativamente pronto en la evolución de la insuficiencia cardíaca. Sucede debido al incremento del gasto cardíaco, del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular que sigue al aumento del retorno de sangre al corazón cuando la persona se encuentra en posición supina. La *oliguria*, que es una disminución del gasto urinario, es un signo tardío relacionado con un gasto cardíaco muy disminuido y la insuficiencia renal consecuente.

La trasudación de líquido hacia la cavidad pleural (hidrotórax) o la cavidad peritoneal (ascitis) puede ocurrir en personas con insuficiencia cardíaca avanzada. Debido a que las venas pleurales drenan hacia los lechos venosos sistémico y pulmonar, es más frecuente observar hidrotórax en personas con hipertensión que afecta ambos sistemas venosos^{7, 14}. La efusión pleural ocurre conforme el líquido excesivo en el espacio intersticial pulmonar cruza la pleura visceral, que a su vez sobrepasa la capacidad del sistema linfático pulmonar. La ascitis ocurre en personas con una presión incrementada en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. Por lo general refleja insuficiencia ventricular derecha y una elevación de la presión venosa sistémica de larga evolución en la insuficiencia cardíaca crónica^{7, 14}.

Caquexia y desnutrición

La caquexia cardíaca es una condición de desnutrición y desgaste de los tejidos que ocurre en personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal. Es probable que diversos factores contribuyan a su desarrollo, incluidos la fatiga y la depresión que interfieren con la ingesta de alimento, la congestión del hígado y de las estructuras gastrointestinales que afectan la digestión y la absorción,

además de producir la sensación de plenitud, y las toxinas y mediadores circulantes liberados de tejidos mal perfundidos que alteran el apetito y contribuyen al desgaste tisular.

Cianosis

La cianosis es la coloración azulada de la piel y las membranas mucosas provocada por un exceso de hemoglobina desaturada en la sangre; con frecuencia es un signo tardío de insuficiencia cardíaca. La cianosis puede ser central, causada por desaturación arterial resultante de un intercambio de gases pulmonares alterado, o periférica, producto de la desaturación venosa, consecuencia de la extracción extensa de oxígeno a nivel capilar. La cianosis central se produce por condiciones que afectan la oxigenación de la sangre arterial, como el edema pulmonar, la insuficiencia cardíaca izquierda o el cortocircuito cardíaco de derecha a izquierda. La cianosis periférica se debe a condiciones como la insuficiencia de gasto bajo que ocasiona la entrega de sangre poco oxigenada a los tejidos periféricos, o por condiciones como la vasoconstricción periférica que provoca la remoción excesiva de oxígeno de la sangre. La cianosis central se observa mejor en los labios y las membranas mucosas debido a que estas áreas no están sujetas a las condiciones ambientales, como un ambiente frío, que provocan cianosis periférica. Las personas con insuficiencia cardíaca derecha o izquierda pueden desarrollar cianosis, en especial alrededor de los labios y en las partes periféricas de las extremidades.

Arritmias y muerte cardíaca súbita

Tanto las arritmias auriculares como las ventriculares ocurren en personas con insuficiencia cardíaca. La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente. Las manifestaciones clínicas relacionadas con fibrilación auricular se relacionan con la pérdida de la contracción auricular, taquicardia y frecuencia cardíaca irregular, y síntomas relacionados con una disminución de la presión arterial^{12, 13, 18}. También se cuenta con evidencia sólida de que las personas con insuficiencia cardíaca se encuentran en mayor riesgo de paro cardíaco súbito; es decir, muerte atestiguada o muerte que ocurre en un lapso de una hora posterior al inicio de los síntomas^{12, 13, 18}. En personas con disfunción ventricular, la muerte súbita es consecuencia con mayor frecuencia por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular^{12, 13, 18}.

Diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos para la insuficiencia cardíaca están dirigidos a establecer la causa del padecimiento y a determinar la extensión de la disfunción. Las directrices médicas para el diagnóstico y tratamiento se describen con claridad en las directrices médicas de AHA para el manejo de la insuficiencia cardíaca^{1, 2}. Debido a que la insuficiencia cardíaca representa el fallo del corazón como bomba y puede ocurrir en la evolución de diversas enfermedades cardíacas u otras sistémicas, con frecuencia el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se basa en signos y síntomas relacionados con un corazón insuficiente por sí mismo, como dificultad respiratoria y fatiga. La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) es una guía para clasificar la extensión de la disfunción.

La clasificación funcional de la NYHA cataloga la disfunción en 4 categorías^{1, 2}:

1. Clase I: personas que tienen cardiopatía conocida sin síntomas durante la actividad ordinaria.
2. Clase II: personas que tienen cardiopatía y limitaciones leves, pero no fatiga extrema, palpitaciones, disnea o dolor anginoso durante la actividad regular.
3. Clase III: personas con cardiopatía que se encuentran cómodas al reposo, pero la actividad ordinaria sí provoca fatiga, palpitaciones, disnea y dolor anginoso.
4. Clase IV: personas que tienen cardiopatía marcada progresiva y que no se encuentran cómodas al reposo o a la actividad mínima^{1, 2}.

Los métodos utilizados en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca incluyen la valoración de los factores de riesgo, historia clínica y exploración física, estudios de laboratorio, electrocardiografía, radiografía torácica y ecocardiografía. La historia clínica debe incluir información relacionada con disnea, tos, nicturia, fatiga generalizada y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La exploración física completa incluye la evaluación de la frecuencia cardíaca, ruidos cardíacos, presión arterial, venas yugulares en busca de congestión venosa, valoración pulmonar en busca de signos de congestión pulmonar y la evaluación de las extremidades para buscar edema. Los estudios de laboratorio se utilizan en el diagnóstico de anemia y desequilibrios electrolíticos, además de detectar signos de congestión hepática crónica. La medición de PNC y NT-proPNC puede ser útil si el diagnóstico de insuficiencia cardíaca es incierto y para estratificación del riesgo. El empleo de mediciones seriadas de las

concentraciones de PNC o NT-proPNC aún no se ha establecido del todo².

La ecocardiografía tiene un papel clave en la valoración del movimiento de las paredes de los ventrículos (normal, acinesia o hipocinesia), el grosor de la pared, el tamaño de las cámaras ventriculares, la función valvular, defectos cardíacos, la fracción de eyección y cualquier enfermedad pericárdica². Los hallazgos electrocardiográficos pueden indicar hipertrofia auricular o ventricular, padecimientos subyacentes de la frecuencia cardíaca o anomalías de la conducción, como bloqueo de la ramificación derecha o izquierda del haz. La ventriculografía con radionúclidos y la angiografía cardíaca se recomiendan si hay alguna razón para sospechar cardiopatía coronaria como causa subyacente para la insuficiencia cardíaca. Las radiografías torácicas proporcionan información sobre el tamaño y forma del corazón y de la vasculatura pulmonar. La silueta cardíaca puede utilizarse para detectar hipertrofia y dilatación cardíacas. También pueden indicar la gravedad relativa de la insuficiencia al revelar si el edema pulmonar tiene predominio vascular o intersticial, o si ha avanzado a etapas alveolar y bronquial. La imagen por resonancia magnética (IRM) y la tomografía computarizada (TC) del corazón se utilizan para documentar la fracción de eyección, la precarga ventricular y el movimiento regional de la pared.

El monitoreo hemodinámico invasivo puede utilizarse para valorar episodios agudos de insuficiencia cardíaca que ponen en riesgo la vida. Estos métodos de monitoreo incluyen el monitoreo de la presión venosa central (PVC), de la presión de la arteria pulmonar, la medición por termodilución del gasto cardíaco y la medición intraarterial de la presión arterial. La PVC refleja la cantidad de sangre que regresa al corazón. Las mediciones de la PVC se obtienen mejor con el empleo de un catéter insertado en la aurícula derecha a través de una vena periférica o mediante un puerto (abertura) en la aurícula derecha en un catéter en la arteria pulmonar. Esta presión se encuentra disminuida en la hipovolemia e incrementada en la insuficiencia cardíaca derecha. Los cambios que ocurren en la PVC con el tiempo, por lo general, son más significativos que los valores numéricos absolutos obtenidos durante una sola medición.

Las presiones y volúmenes ventriculares se obtienen mediante un catéter en la arteria pulmonar con un balón en la punta dirigido por el flujo. Este catéter se introduce a través de una vena central y luego se avanza hacia la aurícula derecha. El balón se infla con aire, lo cual permite al catéter flotar a través del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar hasta que se asienta en un vaso pulmonar pequeño (figura 34-7). Con el balón inflado, el catéter monitorea las

presiones capilares pulmonares (también denominadas presiones capilares pulmonares en cuña [PCPC]), que se encuentran en comunicación directa con las presiones del corazón izquierdo. Las presiones capilares pulmonares proporcionan un medio para valorar la capacidad de bombeo del corazón izquierdo.

El monitoreo de la presión arterial intraarterial proporciona un medio para la vigilancia continua de la presión arterial. Se utiliza en personas con insuficiencia cardíaca aguda cuando se requiere tratamiento farmacológico intravenoso agresivo o un dispositivo auxiliar mecánico. Las mediciones se obtienen a través de un pequeño catéter insertado en una arteria periférica, por lo general, la arteria radial. El catéter se conecta a un transductor de presión y se registran las mediciones latido por latido de la presión arterial. El sistema de monitoreo muestra el contorno de la forma de onda de presión y las presiones sistólica, diastólica y arterial media, así como la frecuencia y ritmo cardíaco.

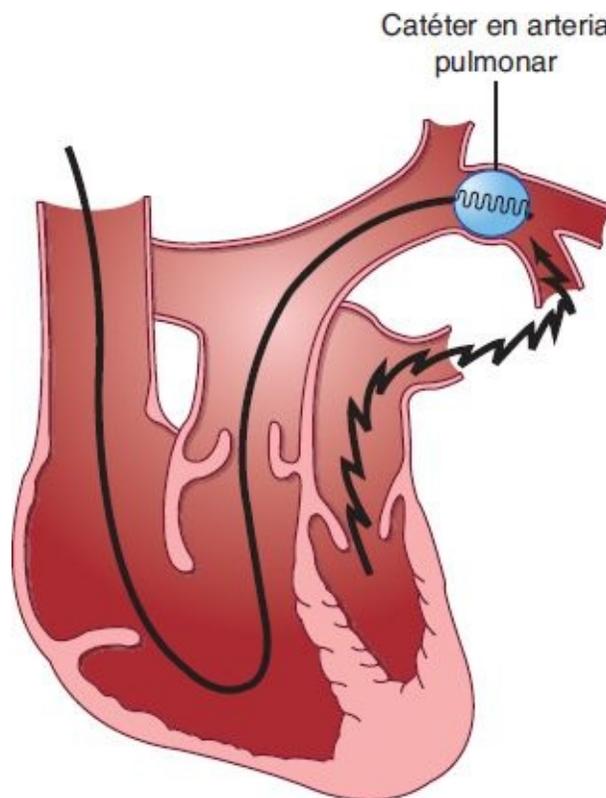


FIGURA 34-7 • Catéter con punta de balón para arteria pulmonar posicionado en un vaso pulmonar pequeño. La PVPC, que refleja la presión diastólica del ventrículo izquierdo, se mide con el balón inflado.



¿Recuerda al Sr. Brown del caso de estudio al inicio de la unidad? Se le diagnosticó con presión arterial alta e hipercolesterolemia. Su

cateterización cardíaca subsecuente reveló una oclusión isquémica leve que no satisfizo los criterios para colocación de endoprótesis cardíaco o angioplastia. Este resultado, junto con su fracción de eyección disminuida del 40%, indicó que el suministro de oxígeno del músculo cardíaco presenta una alteración moderada y disminuye la fuerza desarrollada por el ventrículo izquierdo. Por lo tanto, recibió el diagnóstico de cardiomiopatía isquémica y se clasificó con insuficiencia cardíaca etapa B (American Heart Association) y clase II (New York Heart Association).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento están determinados por la rapidez de inicio y la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Las personas con SICA requieren tratamiento urgente dirigido a estabilizar y corregir la causa de la disfunción cardíaca. Para personas con insuficiencia cardíaca crónica, los objetivos de tratamiento se dirigen a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y disminuir o eliminar los factores de riesgo (p. ej., hipertensión, diabetes, obesidad) con un objetivo a largo plazo de hacer más lenta, interrumpir o revertir la disfunción cardíaca^{1, 2, 14, 17}.

Las medidas terapéuticas tanto para la insuficiencia cardíaca crónica como aguda incluyen estrategias no farmacológicas y farmacológicas. Los dispositivos de soporte mecánico, incluida la bomba con balón intraaórtico (para insuficiencia aguda) y el dispositivo auxiliar ventricular (DAV), sostienen la vida en personas con insuficiencia cardíaca grave. El trasplante cardíaco aún es el tratamiento de elección para numerosas personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal.

Métodos no farmacológicos. La intolerancia al ejercicio es típica en personas con insuficiencia cardíaca crónica¹⁹. En consecuencia, el entrenamiento individualizado de actividad física es importante para maximizar el condicionamiento muscular. Las personas que no están acostumbradas a ejercitarse y aquellas con una insuficiencia cardíaca más grave inician con una menor intensidad y sesiones más breves que aquellas que casi se encuentran asintomáticas. La restricción de líquido y sodio, así como el manejo del peso, son importantes para todas las personas con insuficiencia cardíaca; el grado de restricción de sodio y líquido se individualiza según la gravedad de la insuficiencia cardíaca. La asesoría, la enseñanza en salud y los programas de evaluación en proceso ayudan a las personas con insuficiencia cardíaca a manejar y lidiar con su esquema terapéutico.

Tratamiento farmacológico. Una vez que la insuficiencia cardíaca es moderada o grave, el manejo farmacológico en conjunción con el no farmacológico es importante para prevenir y tratar la insuficiencia cardíaca aguda y manejar la insuficiencia cardíaca crónica. Los fármacos recomendados con base en la evidencia para el tratamiento y manejo incluyen los diuréticos, los inhibidores de ECA o los bloqueadores del receptor de angiotensina II, los bloqueadores β -adrenérgicos y digoxina^{1, 2, 14, 17, 20}. La selección de las opciones farmacológicas se basa en la sintomatología de la persona.

Los diuréticos se encuentran entre los medicamentos prescritos con mayor frecuencia para la insuficiencia cardíaca moderada o grave^{1, 2, 20}. Promueven la excreción de líquido y ayudan a mantener el gasto cardíaco y la perfusión de los tejidos mediante la disminución de la precarga y al permitir que el corazón opere en una región más óptima de la curva de Frank-Starling. Se utilizan los diuréticos de asa y las tiazidas. En urgencias, como en el edema pulmonar agudo, los diuréticos de asa como la furosemida pueden administrarse por vía intravenosa. Cuando se administra como infusión en bolo, furosemida intravenosa actúa en un lapso de minutos para incrementar la capacitancia venosa de tal manera que el gasto del ventrículo derecho y las presiones capilares pulmonares disminuyen.

Los inhibidores de ECA, que evitan la conversión de angiotensina I en angiotensina II, se han utilizado con eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. El sistema reninaangiotensina-aldosterona se activa pronto en la evolución de la insuficiencia cardíaca y tiene un papel importante en su progresión. Ocasiona el incremento de angiotensina II, la cual provoca vasoconstricción, remodelación ventricular desregulada y producción incrementada de aldosterona con un aumento subsecuente de la retención de sodio y agua por los riñones. Los inhibidores de ECA han demostrado limitar estas complicaciones deletéreas. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II parecen tener efectos semejantes pero beneficiosos más limitados. Tienen la ventaja de no producir tos, la cual es un efecto colateral problemático de los inhibidores de ECA en numerosas personas. La aldosterona tiene diversos efectos lesivos en personas con insuficiencia cardíaca. Los antagonistas del receptor de aldosterona pueden utilizarse en combinación con otros fármacos para personas con insuficiencia cardíaca moderadamente grave o grave.

Los medicamentos bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos se utilizan para disminuir la disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con la activación del sistema nervioso simpático. Estudios clínicos grandes han demostrado que el tratamiento a largo plazo con fármacos bloqueadores de los

receptores β -adrenérgicos reduce la morbilidad y mortalidad en personas con insuficiencia cardíaca crónica. El mecanismo de este beneficio aún no está claro, pero es probable que el incremento crónico de las catecolaminas y la actividad del sistema nervioso simpático provoquen daño miocárdico progresivo, lo cual empeora la función del ventrículo izquierdo y da paso a un pronóstico peor en personas con insuficiencia cardíaca. Estudios clínicos fundamentales grandes en personas con insuficiencia cardíaca estable clase II y III de la NYHA han demostrado disminuciones significativas en la tasa de mortalidad global con el tratamiento basado en diversos fármacos bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos^{21,22}.

Los digitálicos han sido un tratamiento reconocido para la insuficiencia cardíaca por más de 200 años. Las diversas formas de digitálicos se denominan glucósidos cardíacos. Mejoran la función cardíaca al incrementar la fuerza e intensidad de las contracciones ventriculares. Al disminuir la actividad del nódulo sinoauricular y reducir la conducción a través del nódulo auriculoventricular, también hacen más lenta la frecuencia cardíaca e incrementan el tiempo de llenado diastólico. A pesar de que no son diuréticos, los digitálicos promueven el gasto urinario al mejorar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal. El papel de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se ha estudiado en estudios clínicos durante las últimas décadas. Los resultados de estos estudios permanecen controversiales y mixtos; parece haber un consenso creciente que, pese a que los digitálicos no necesariamente reducen las tasas de mortalidad, es posible que puedan prevenir el deterioro clínico y la hospitalización.

Los fármacos vasodilatadores no se han estudiado de manera extensa como un tratamiento único para el manejo de la insuficiencia cardíaca, pero pueden ser efectivos en el manejo de los síntomas. Los medicamentos como el dinitrato de isosorbide y la hidralazina pueden agregarse a otros fármacos estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Los vasodilatadores como nitroglicerina, nitroprusiato y nesiritide (PN tipo B) se utilizan en SICA para mejorar el desempeño del corazón izquierdo mediante la disminución de la precarga (a través de la vasodilatación) o mediante la reducción de la poscarga (a través de la dilatación arteriolar), o ambas^{23,24}.

Terapia con oxígeno. El tratamiento con oxígeno incrementa el contenido de oxígeno en la sangre y se utiliza con mayor frecuencia en personas con episodios agudos de insuficiencia cardíaca. La presión positiva continua (PPC) en la vía respiratoria se recomienda para disminuir la necesidad de intubación endotraqueal en pacientes con SICA.²⁵ Debido a que la PPC incrementa la

presión intratorácica, también tiene el potencial para disminuir el retorno venoso y la precarga del ventrículo izquierdo, con lo cual mejora la fracción de eyección cardíaca y estabiliza el estado hemodinámico en personas con insuficiencia cardíaca grave. Algunos argumentan que la presión positiva binivel en la vía respiratoria (BiPAP, por sus siglas en inglés), la cual es parecida a la PPC pero además proporciona presiones más elevadas durante la inspiración, es superior a PPC, ya que disminuye la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca mientras mejora la oxigenación con mayor rapidez y de manera más sustancial que la PPC²⁵.

Resincronización cardíaca y cardioversores-desfibriladores implantables.

Algunas personas con insuficiencia cardíaca tienen conducción intraventricular anómala que provoca contracciones disíncronas e ineficaces²⁶. El tratamiento de resincronización cardíaca implica la colocación de un marcapasos en los ventrículos derecho e izquierdo como un medio para resincronizar la contracción de ambos. La resincronización cardíaca ha demostrado mejorar la función ventricular y la presión arterial, mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de muerte²³.

Las personas con insuficiencia cardíaca se encuentran en riesgo significativo de muerte cardíaca súbita debida a fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. La implantación de un cardioversor-desfibrilador se indica en pacientes selectos con insuficiencia cardíaca para prevenir la muerte cardíaca súbita.²³ Un cardioversor-desfibrilador es un dispositivo implantable y programable que monitorea la frecuencia cardíaca. Tiene la capacidad de marcar el paso del corazón y aplica *shocks* eléctricos para terminar arritmias mortales cuando es necesario.

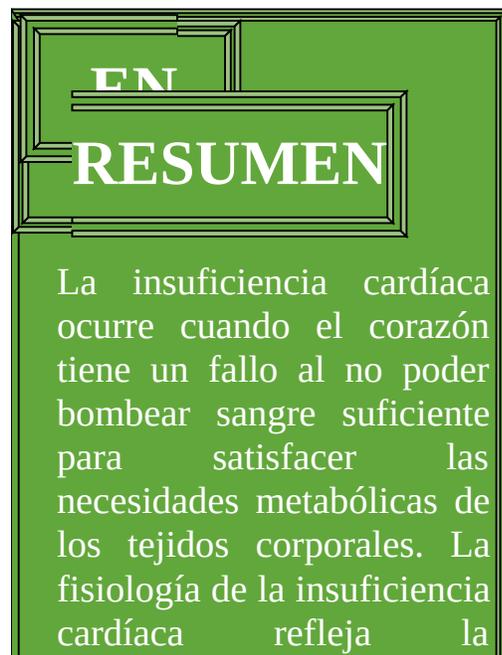
Soporte mecánico y trasplante cardíaco. La insuficiencia cardíaca refractaria refleja el deterioro de la función cardíaca que no responde a intervenciones medicamentosas ni quirúrgicas. Con los métodos terapéuticos mejorados, más personas alcanzan un punto en el que la cura es inalcanzable y la muerte es inminente sin soporte mecánico o trasplante cardíaco.

Desde inicios de la década de los 60, se ha logrado un progreso significativo en la mejora de la eficacia de DAV (dispositivos auxiliares ventriculares), que son bombas mecánicas para apoyar la función ventricular. Los DAV se utilizan para disminuir la carga de trabajo del miocardio mientras mantienen el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica. Esto disminuye la carga de trabajo del ventrículo y le permite descansar y recuperarse. En el pasado, DAV requerían un procedimiento torácico abierto invasivo para su

implantación, pero ahora no es menos invasivo. Pueden utilizarse en personas en quienes falla la derivación cardiopulmonar después de cirugía cardíaca o tienen dificultad para el destete de esta técnica, aquellos que desarrollan *shock* cardiogénico después de infarto de miocardio, personas con cardiomiopatía en etapa terminal y aquellos a la espera de un trasplante de corazón. El empleo más agresivo y temprano de DAV como puente hacia el trasplante y la terapia de destino (soporte permanente) ha demostrado incrementar la supervivencia²³. Los DAV que permiten al paciente movilizarse y manejarse en casa se utilizan en ocasiones para soporte a largo plazo o permanente como tratamiento para la insuficiencia cardíaca en etapa terminal, en lugar de emplearse como un simple puente hacia el trasplante. DAV pueden utilizarse para apoyar la función del ventrículo izquierdo, del derecho, o de ambos²³.

El trasplante cardíaco es el tratamiento preferido para personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal y, por lo demás, con una buena esperanza de vida^{2, 27}. A pesar del éxito global del trasplante cardíaco, la disponibilidad de donadores aún es un problema clave y sólo se completan cerca de 5 000 procedimientos anuales mientras se niega el trasplante a miles cada año.

Otros tratamientos quirúrgicos novedosos en investigación incluyen la remodelación del ventrículo izquierdo. Esta técnica es un procedimiento quirúrgico diseñado para restaurar el tamaño y la forma del ventrículo y se piensa que es una alternativa quirúrgica viable al trasplante cardíaco para personas con disfunción grave del ventrículo izquierdo²⁸.



**EN
RESUMEN**

La insuficiencia cardíaca ocurre cuando el corazón tiene un fallo al no poder bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos corporales. La fisiología de la insuficiencia cardíaca refleja la

interacción entre una disminución del gasto cardíaco que acompaña a una función alterada del corazón insuficiente y los mecanismos compensatorios que preservan la reserva cardíaca. Los mecanismos compensatorios incluyen el mecanismo de Frank-Starling, la activación del sistema nervioso simpático, el mecanismo renina-angiotensinaaldosterona, PN, las endotelinas y la hipertrofia y remodelación miocárdicas. En el corazón insuficiente, la disminución temprana de la función cardíaca puede pasar inadvertida debido a que estos mecanismos compensatorios mantienen el gasto cardíaco. Es desafortunado que los mecanismos no estén previstos para usarse a largo plazo y, en la insuficiencia cardíaca grave y prolongada, los mecanismos compensatorios ya no son efectivos y en su lugar contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca puede describirse en términos de disfunción sistólica o diastólica, y

disfunción ventricular derecha o izquierda. En la disfunción sistólica, hay una alteración de la eyección de sangre desde el corazón durante la sístole; en la disfunción diastólica, hay un llenado alterado del corazón durante la diástole. La disfunción ventricular derecha se caracteriza por congestión de la circulación periférica y la disfunción ventricular izquierda por congestión de la circulación pulmonar. La insuficiencia cardíaca puede presentarse como una afección crónica caracterizada, por una función cardíaca disminuida o como un SICA. Un SICA representa un cambio gradual o rápido de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, lo cual indica la necesidad de tratamiento urgente. Estos síntomas son principalmente el resultado de la congestión pulmonar debida a presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas con o sin gasto cardíaco alto o bajo.

Las manifestaciones de insuficiencia cardíaca incluyen edema, nicturia, fatiga y tolerancia al ejercicio disminuida,

cianosis, signos de actividad incrementada del sistema nervioso simpático, así como alteraciones de la función gastrointestinal y desnutrición. En la insuficiencia del lado derecho, hay edema en declive de las partes inferiores del cuerpo, ingurgitación del hígado y ascitis. En la insuficiencia del lado izquierdo, son frecuentes la congestión pulmonar con dificultad respiratoria y la tos crónica no productiva.

Los métodos diagnósticos para insuficiencia cardíaca se dirigen a establecer la causa y extensión del padecimiento. El tratamiento se dirige a corregir la causa siempre que sea posible, mejorar la función cardíaca, mantener el volumen de líquido dentro de un intervalo compensatorio y desarrollar un patrón de actividad consistente con las limitaciones individuales de la reserva cardíaca. Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se encuentran los diuréticos, los fármacos inhibidores de

ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina, los bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, digoxina y los vasodilatadores. Los dispositivos de soporte mecánico, incluidos los DAV, mantienen la vida en personas con insuficiencia cardíaca grave. El trasplante de corazón aún es el tratamiento de elección para muchas personas con insuficiencia cardíaca en etapa terminal.



INSUFICIENCIA CIRCULATORIA (*SHOCK*)

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las causas, fisiopatología y características principales del *shock* cardiogénico, hipovolémico, obstructivo y distributivo.
- Describir las complicaciones del *shock* relacionadas con pulmones, riñones, tracto gastrointestinal y coagulación sanguínea.
- Establecer los fundamentos para las medidas terapéuticas para corregir y revertir el *shock*.

El *shock* circulatorio puede describirse como un fallo agudo del sistema circulatorio para proporcionar un suministro sanguíneo adecuado a los tejidos periféricos y órganos del cuerpo, lo cual provoca hipoxia celular³. Con mayor frecuencia se encuentran hipotensión e hipoperfusión, pero el *shock* puede ocurrir en presencia de signos vitales normales. El *shock* no es una enfermedad específica sino un síndrome que puede ocurrir en la evolución de diversas condiciones traumáticas o estados patológicos que ponen en riesgo la vida. Puede ocasionarse por una alteración de la función cardíaca (*shock*

cardiogénico), una disminución del volumen sanguíneo (*shock* hipovolémico), vasodilatación excesiva y distribución anómala del flujo sanguíneo (*shock* distributivo), y obstrucción del flujo sanguíneo a través del sistema circulatorio (*shock* obstructivo). Los tipos principales de *shock* se resumen en el recuadro 34-1 y se ilustran en la figura 34-8.

RECUADRO 34-1

CLASIFICACIÓN DEL SHOCK CIRCULATORIO

Cardiogénico

Lesión miocárdica (infarto de miocardio, contusión).
Arritmias prolongadas.
Lesión valvular aguda, defecto del tabique ventricular.
Cirugía cardíaca.

Hipovolémico

Pérdida de sangre total.
Pérdida de plasma.
Pérdida de líquido extracelular.

Obstructivo

Incapacidad del corazón para llenarse de manera adecuada (taponamiento cardíaco).
Obstrucción del flujo de salida desde el corazón (embolia pulmonar, mixoma cardíaco, neumotórax o aneurisma disecante).

Distributivo

Pérdida del tono vasomotor simpático (*shock* neurogénico).
Presencia de sustancias vasodilatadoras en la sangre (*shock* anafiláctico).
Presencia de mediadores inflamatorios (*shock* séptico).

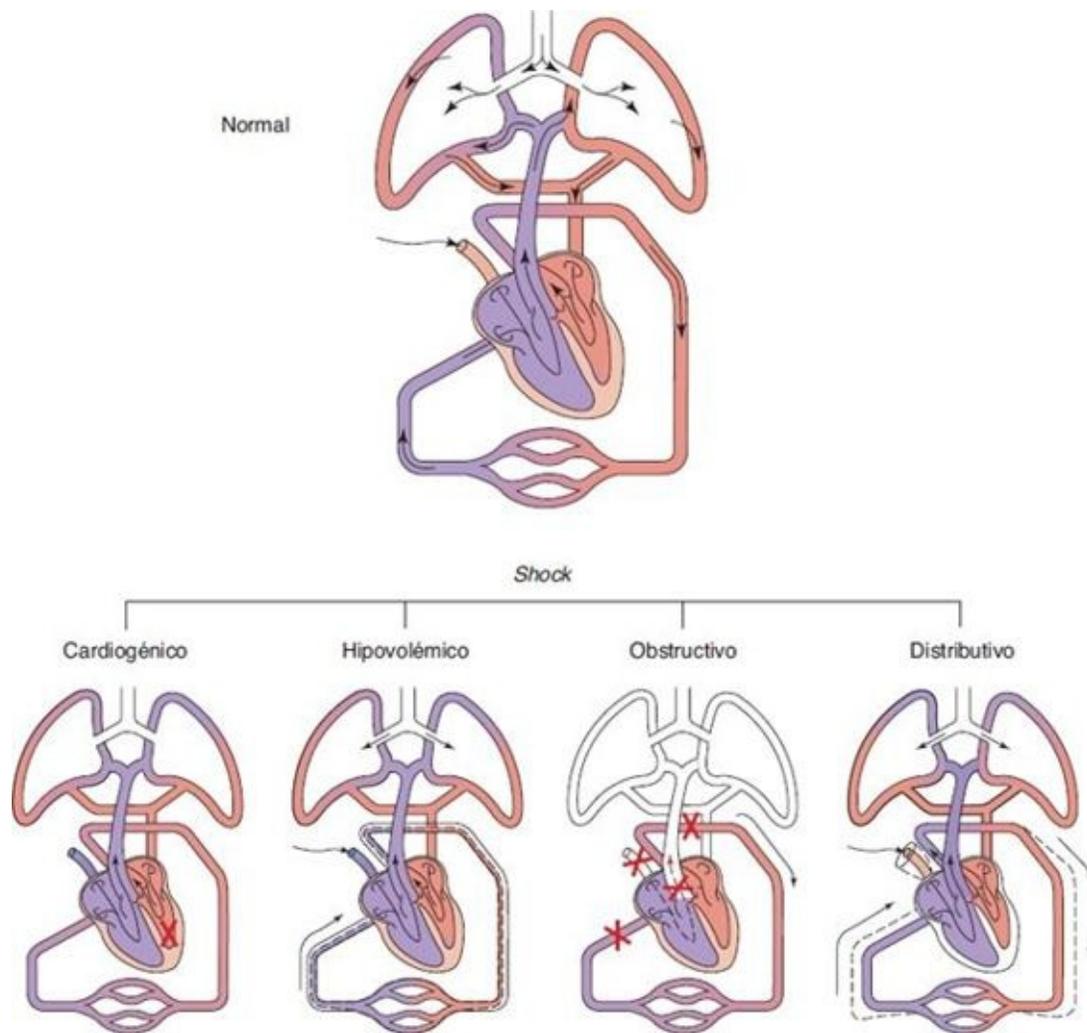


FIGURA 34-8 • Tipos de *shock*.

Fisiopatología del *shock* circulatorio

La insuficiencia circulatoria provoca hipoperfusión de los órganos y tejidos, lo que a su vez ocasiona un suministro insuficiente de oxígeno y nutrientes para la función celular. El cuerpo cuenta con respuestas fisiológicas compensatorias que con el tiempo descompensan en diversos estados de *shock* si el padecimiento no recibe el tratamiento adecuado en el momento apropiado. Los mecanismos compensatorios más inmediatos son los sistemas simpático y de renina, los cuales están diseñados para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial.

Hay 2 tipos de receptores adrenérgicos para el sistema nervioso simpático: α y β . Los β -receptores se subdividen en receptores β_1 y β_2 . La estimulación de los α -receptores ocasiona vasoconstricción; la estimulación de los β_1 -receptores,

un incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción miocárdica; y la de los β_2 -receptores, vasodilatación de los lechos de músculos esqueléticos y relajación de los bronquiolos. En el *shock* se observa un incremento del flujo simpático que produce un aumento de la liberación de adrenalina y norepinefrina, así como activación de los receptores α y β . De este modo, en casi todos los tipos de *shock* se encuentra un incremento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción. También hay un aumento de la liberación de renina, lo cual causa un incremento de angiotensina II que aumenta la vasoconstricción y provoca el incremento de la retención de agua y sodio mediado por aldosterona en los riñones. Además, hay liberación local de vasoconstrictores, incluidos norepinefrina, angiotensina II, vasopresina y endotelina, todas las cuales contribuyen a la vasoconstricción venosa y arterial.

Los mecanismos compensatorios que recluta el organismo no son efectivos a largo plazo y se tornan perjudiciales cuando el estado de *shock* es prolongado. La vasoconstricción intensa ocasiona la disminución de la perfusión y un suministro insuficiente de oxígeno para los tejidos. El metabolismo celular se altera, se liberan mediadores inflamatorios vasoactivos como histamina, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y el exceso de iones de hidrógeno y ácido láctico provoca acidez intracelular⁴. Cada uno de estos factores promueve la disfunción o la muerte celular. Si se restablece la función circulatoria, ya sea que el *shock* sea irreversible o el paciente sobreviva, queda determinado en gran parte a nivel celular.

Finalmente el *shock* ejerce sus efectos a nivel celular, con fallo de la circulación para proporcionar el oxígeno y los nutrientes necesarios para la producción de ATP en la célula. La célula utiliza ATP para diversos propósitos, incluida la operación de la bomba de sodio-potasio en la membrana que mueve el sodio hacia afuera y el potasio hacia dentro de la célula. Las células utilizan 2 rutas para convertir los nutrientes en energía. La primera es la ruta glucolítica anaeróbica (no depende de oxígeno), la cual se localiza en el citoplasma. La glucólisis convierte la glucosa en ATP y piruvato. La segunda ruta es aeróbica (dependiente de oxígeno), denominada ciclo del ácido cítrico, la cual se localiza en la mitocondria. Cuando se dispone de oxígeno, el piruvato de la ruta glucolítica se mueve hacia la mitocondria y entra al ciclo del ácido cítrico, donde se transforma en ATP y los subproductos metabólicos dióxido de carbono y agua. Cuando se carece de oxígeno, el piruvato no entra al ciclo del ácido cítrico; en cambio, se convierte en ácido láctico. La ruta anaeróbica, aunque permite la producción de energía para continuar en ausencia de oxígeno, es relativamente ineficiente y produce mucho menos ATP que la ruta aeróbica.

En el *shock* grave, los procesos metabólicos celulares son esencialmente anaeróbicos debido a la poca disponibilidad de oxígeno. Las cantidades excesivas de ácido láctico se acumulan en los compartimentos celular y extracelular, y se producen cantidades limitadas de ATP. Sin la suficiente producción de energía, la función celular normal no puede mantenerse. La bomba de sodio-potasio en la membrana se altera, lo que provoca un exceso de sodio dentro de las células y pérdida intracelular de potasio. El incremento de sodio intracelular ocasiona edema celular y permeabilidad de membrana aumentada. La actividad mitocondrial disminuye de modo importante y las membranas lisosómicas se rompen, con liberación de enzimas que provocan mayor destrucción intracelular. Esto va seguido de la muerte de la célula y liberación de contenido intracelular hacia el espacio extracelular. La destrucción de la membrana de la célula activa la cascada del ácido araquidónico, la liberación de mediadores inflamatorios y la producción de radicales libres de oxígeno, que extienden el daño celular.

La extensión de la lesión microvascular y la disfunción orgánica está determinada en gran parte por la extensión del estado de *shock* y su duración. Las intervenciones están dirigidas tanto a la prevención como a la intervención temprana, siempre que sea posible.

PUNTOS CLAVE

SHOCK CIRCULATORIO

- El *shock* circulatorio puede deberse al fallo del corazón como bomba, a la pérdida de líquido en el compartimento vascular (*shock* hipovolémico), a obstrucción del flujo a lo largo del compartimento vascular (*shock* obstructivo) o a un incremento del tamaño del compartimento vascular que interfiere con la distribución de la sangre (*shock* distributivo).
- Las manifestaciones del *shock* reflejan tanto una perfusión alterada de los tejidos corporales como el intento del organismo por mantener la perfusión de los tejidos mediante la conservación de agua por los riñones, la traslocación de líquido del compartimento extravascular al intravascular y la activación de mecanismos del sistema nervioso simpático que incrementan la frecuencia cardíaca y desvían la sangre de los tejidos corporales menos esenciales a los que lo son más.

Shock cardiogénico

El *shock* cardiogénico ocurre cuando el corazón tiene un fallo al bombear suficiente sangre para satisfacer la demanda corporal (figura 34-8). En lo clínico, se define como la disminución del gasto cardíaco, hipotensión, hipoperfusión e indicaciones de hipoxia de los tejidos, a pesar de un volumen intravascular adecuado²⁹. El *shock* cardiogénico puede presentarse de manera súbita debido a diversas causas, incluidos el infarto de miocardio, la contusión de miocardio, arritmias persistentes y cirugía cardíaca. El *shock* cardiogénico también puede presentarse como etapa terminal de la cardiopatía coronaria o de la cardiomiopatía.

Fisiopatología

La causa más frecuente del *shock* cardiogénico es el infarto de miocardio. La mayoría de las personas que fallece debido a *shock* cardiogénico tiene daño extenso del músculo de contracción del ventrículo izquierdo secundario a un infarto reciente o a una combinación de infartos recientes y antiguos³⁰. El *shock* cardiogénico puede ocurrir con otros tipos de *shock* debido a flujo sanguíneo inadecuado en las arterias coronarias.

Sin importar la causa, las personas con *shock* cardiogénico tienen una disminución del volumen latido y del gasto cardíaco, lo cual provoca una perfusión insuficiente para satisfacer las demandas celulares de oxígeno. El gasto cardíaco reducido es consecuencia de una menor contractilidad miocárdica, aumento de la poscarga y precarga excesiva²⁹. Los mediadores y neurotransmisores, incluida la norepinefrina, producen un aumento de la resistencia vascular sistémica, lo cual incrementa la poscarga y contribuye al deterioro de la función cardíaca. La precarga, o presión de llenado del corazón, se incrementa conforme la sangre regresa al corazón y se agrega a la sangre que no se bombeó con anterioridad, lo cual causa un aumento del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. La activación del mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona empeora tanto la precarga como la poscarga al producir un aumento de la retención de líquido mediada por aldosterona y un incremento de la vasoconstricción mediado por angiotensina II. La mayor resistencia (es decir, la poscarga) a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo, en combinación con una disminución de la contractilidad miocárdica, provoca el aumento del volumen ventricular telesistólico y de la precarga, lo cual altera aún más la capacidad del corazón para bombear de manera eficaz.

Con el tiempo, la perfusión de las arterias coronarias se altera debido al aumento de la precarga y la poscarga, y la función cardíaca disminuye gracias al

poco suministro de oxígeno miocárdico. Hay un incremento de las presiones intracardíacas debido a la sobrecarga de volumen y a la tensión de la pared ventricular tanto en la diástole como en la sístole. Las presiones excesivas disminuyen la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole y el aumento de la tensión de la pared reduce la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole. Si el tratamiento no tiene éxito, el *shock* cardiogénico puede provocar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Esto se evidencia por un aumento de la cuenta leucocitaria y de la temperatura, así como por liberación de marcadores inflamatorios como PCR²⁹.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del *shock* cardiogénico incluyen indicaciones de hipoperfusión con hipotensión, aunque el estado previo al *shock* de hipoperfusión puede ocurrir con una presión arterial normal. Los labios, lechos ungueales y piel se tornan cianóticos debido al estancamiento del flujo sanguíneo y al aumento de la extracción de oxígeno de la hemoglobina mientras pasa a través del lecho capilar. La presión arterial media y la presión arterial sistólica disminuyen debido a un menor volumen latido y hay una presión de pulso estrecha y una presión arterial diastólica casi normal gracias a la vasoconstricción arterial^{30, 31}. El gasto urinario disminuye debido a una menor presión de perfusión renal y al aumento de la liberación de aldosterona. La precarga aumentada se refleja en un incremento de PVC y PCPC. Pueden presentarse cambios neurológicos, como alteraciones de la cognición o del estado de alerta, debido a un menor gasto cardíaco y a la poca perfusión cerebral.

Tratamiento

El tratamiento del *shock* cardiogénico requiere un equilibrio precario y sorprendente entre la mejoría del gasto cardíaco, la disminución de la carga de trabajo y las necesidades de oxígeno del miocardio, además del aumento de la perfusión coronaria. El volumen de líquido debe regularse dentro del intervalo que mantiene la presión de llenado y optimiza el volumen latido en personas que no presentan sobrecarga de líquido. El edema pulmonar y las arritmias deben vigilarse, corregirse y prevenirse para incrementar el volumen latido y disminuir las demandas de oxígeno del corazón. La perfusión de las arterias coronarias se incrementa mediante la promoción de la vasodilatación de dichas arterias, con el aumento de la presión arterial y la disminución de la tensión de la pared ventricular y de las presiones intracardíacas.

El tratamiento farmacológico incluye el empleo de vasodilatadores como

nitroprusiato y nitroglicerina. Ambos medicamentos provocan dilatación de las arterias coronarias, lo cual incrementa la entrega miocárdica de oxígeno. Nitroprusiato produce dilatación arterial y venosa, con una disminución del retorno venoso al corazón y una reducción de la resistencia arterial contra la cual el corazón izquierdo debe bombear²⁹. En dosis bajas, los efectos principales de nitroglicerina se llevan a cabo en el lecho vascular venoso y en las arterias coronarias. En dosis elevadas, también dilata los lechos arteriales. Ambos medicamentos pueden producir un decremento de la presión arterial diastólica que ocasiona una menor resistencia vascular sistémica (poscarga). La presión arterial sistólica se mantiene a través de un incremento del volumen latido ventricular, el cual se eyecta contra una resistencia vascular sistémica reducida. La mejora de la función cardíaca incrementa el volumen latido y permite la redistribución de la sangre desde el lecho vascular pulmonar hacia la circulación sistémica.

Los fármacos inotrópicos positivos se utilizan para mejorar la contractilidad cardíaca. Tanto la dobutamina como la milrinona son medicamentos eficaces, ya que incrementan la contractilidad y la vasodilatación arterial. La dobutamina es un fármaco sintético que consiste en 2 isómeros, uno de los cuales es un agonista potente de los receptores β_1 -adrenérgicos y un antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos, además de ser un agonista débil de los receptores β_2 -adrenérgicos y de los receptores α_1 -adrenérgicos. La combinación tiende a producir vasodilatación y una actividad inotrópica positiva. La milrinona incrementa la contractilidad miocárdica mediante el incremento del transporte de Ca^{++} hacia las células miocárdicas durante un potencial de acción (figura 34-1). El aumento del volumen latido ocasiona una disminución del volumen telesistólico y de la precarga. Con la reducción de las presiones de precarga, mejora la perfusión de las arterias coronarias durante la diástole. De este modo, el volumen latido y el suministro miocárdico de oxígeno mejoran con un incremento mínimo de la demanda de oxígeno por el miocardio. Las catecolaminas aumentan la contractilidad cardíaca, pero deben utilizarse con extrema precaución debido a que además provocan constricción arterial y aumentan la frecuencia cardíaca, lo cual empeora el equilibrio entre el suministro y la demanda miocárdica de oxígeno.

La bomba con balón intraaórtica, también conocida como contrapulsación, refuerza la perfusión coronaria y sistémica, con lo que disminuye la poscarga y la demanda miocárdica de oxígeno.³² El dispositivo, que bombea en sincronía con el corazón, consiste en un balón de 25,4 cm de largo que se inserta a través de un catéter hacia la aorta descendente (figura 34-9). El balón se programa para

inflarse con la diástole ventricular y desinflarse justo antes de la sístole ventricular. La inflación diastólica crea una onda de presión en la aorta ascendente que aumenta el flujo sanguíneo en las arterias coronarias y una onda menos intensa en la región más inferior de la aorta que refuerza la perfusión de los órganos. La desinflación abrupta del balón al inicio de la sístole provoca el desplazamiento del volumen sanguíneo que disminuye la resistencia a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo. De este modo, aumenta la eficacia de bombeo del corazón y el suministro miocárdico de oxígeno mientras disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio.

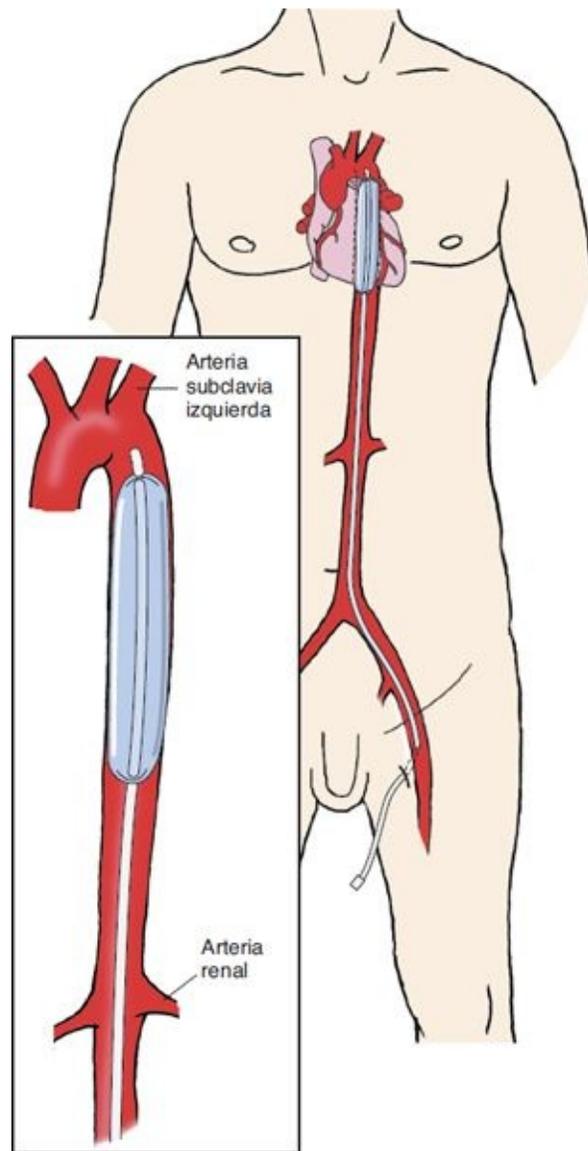


FIGURA 34-9 • Bomba aórtica con balón. Posición apropiada del catéter con balón; se ilustra su inserción percutánea (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9^a ed., p.

369). Philadelphia, PA: JB Lippincott).

Cuando el *shock* cardiogénico se debe a un infarto de miocardio, se utilizan diversas intervenciones agresivas con éxito. Pueden utilizarse tratamiento fibrinolítico, intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) para prevenir o tratar el *shock* cardiogénico³¹. Se espera que la reperfusión de las arterias coronarias mejore la función miocárdica.

Shock hipovolémico

El *shock* hipovolémico se caracteriza por un volumen sanguíneo disminuido, de tal manera que hay un llenado inadecuado del compartimento vascular^{3, 29, 33} (figura 34-8). Se presenta cuando hay una pérdida aguda del 15% al 20% del volumen sanguíneo circulante. La disminución puede ser consecuencia de una pérdida externa de sangre total (p. ej., hemorragia), plasma (p. ej., quemadura grave) o líquido extracelular (p. ej., deshidratación grave o pérdida gastrointestinal de líquido por vómito o diarrea). El *shock* hipovolémico también puede ser resultado de una hemorragia interna o pérdida en el tercer espacio, en la cual el líquido cambia desde el compartimento vascular al espacio o compartimento intersticial.

Fisiopatología

El *shock* hipovolémico, que es el tipo más estudiado de *shock*, con frecuencia se utiliza como prototipo para discusiones sobre las manifestaciones del *shock*. La figura 34-10 muestra el efecto de retirar sangre del sistema circulatorio durante alrededor de 30 min³. Puede retirarse cerca del 10% del volumen total de sangre sin cambiar el gasto cardíaco o la presión arterial. El donador de sangre promedio pierde cerca de 500 ml o el 10% de su sangre sin presentar efectos adversos. Conforme se retiran cantidades crecientes de sangre (10% a 25%), el volumen latido disminuye pero la presión arterial se mantiene gracias al incremento de la frecuencia cardíaca y de la vasoconstricción mediado por el sistema simpático. La vasoconstricción provoca una mayor presión diastólica y una presión de pulso estrecha. La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (presión arterial = gasto cardíaco × resistencia vascular sistémica). Un incremento de la resistencia vascular sistémica mantiene la presión arterial media durante un lapso breve a pesar de la disminución del gasto cardíaco. La perfusión de los tejidos y el gasto cardíaco disminuyen antes de que aparezcan los signos de hipotensión. El gasto cardíaco y la presión arterial se reducen a cero cuando alrededor del 30% al 40% del

volumen total de sangre se ha retirado^{3, 29}.

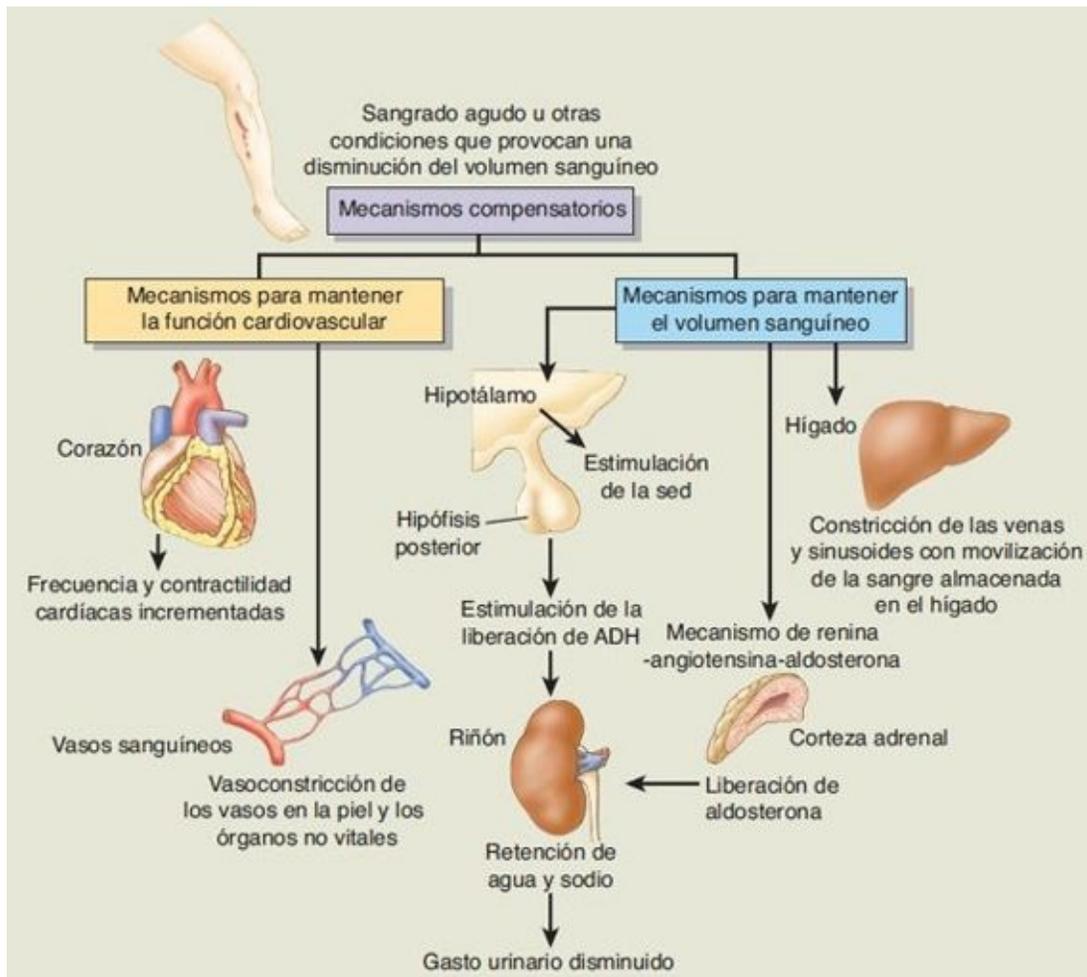


FIGURA 34-10 • Mecanismos compensatorios utilizados para mantener la función circulatoria y el volumen sanguíneo en el *shock* hipovolémico (HAD, hormona antidiurética).

Mecanismos compensatorios. Sin los mecanismos compensatorios para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial, la pérdida de volumen vascular tendría una progresión rápida desde las etapas del *shock* iniciales hasta las irreversibles. Los mecanismos compensatorios más inmediatos son las respuestas mediadas por el sistema simpático diseñadas para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial (figura 34-10). En un lapso de segundos después del inicio de la hemorragia o de la pérdida del volumen sanguíneo, aparecen taquicardia, contractilidad cardíaca incrementada, vasoconstricción y otros signos de actividad simpática y de la médula suprarrenal. La respuesta vasoconstrictora simpática también moviliza sangre que se ha almacenado en el lado venoso de la circulación como un medio para aumentar el retorno venoso

hacia el corazón. Se cuenta con una capacidad considerable para almacenar sangre en las grandes venas del abdomen, y cerca de 350 ml de sangre que puede movilizarse en el *shock* se almacena en el hígado³. La estimulación simpática no provoca constricción de los vasos coronarios y cerebrales al inicio, y el flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro se mantiene en un grado esencialmente normal mientras la presión arterial media permanezca por arriba de 70 mm Hg³.

Los mecanismos compensatorios diseñados para restaurar el volumen sanguíneo incluyen absorción de líquido de los espacios intersticiales, conservación de sodio y agua por los riñones y sed. El líquido extracelular se distribuye entre los espacios intersticiales y el compartimento vascular. Cuando hay una pérdida del volumen vascular, las presiones capilares disminuyen y el agua se retira hacia el compartimento vascular desde los espacios intersticiales. El mantenimiento del volumen vascular se refuerza aún más por mecanismos renales que conservan líquido. La reducción del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular ocasiona la activación del mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona, el cual produce un aumento de la reabsorción de sodio por los riñones. La disminución del volumen sanguíneo también estimula los centros del hipotálamo que regulan la liberación de hormona antidiurética (HAD) y la sed. La HAD, también conocida como vasopresina, constriñe las arterias y venas periféricas además de aumentar en gran medida la retención de agua por los riñones. A pesar de que el mecanismo de HAD es más sensible a los cambios en la osmolalidad sérica, una disminución del 10% al 15% del volumen sanguíneo funciona como un estímulo potente para la sed^{3, 29}.

Durante las etapas tempranas del *shock* hipovolémico, la vasoconstricción disminuye el tamaño del compartimento vascular e incrementa la resistencia vascular sistémica. Por lo general, esta respuesta es todo lo que se necesita cuando la lesión es leve y la pérdida de sangre es mínima. Conforme progresa el *shock* hipovolémico, la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que irrigan la piel, los músculos esqueléticos, riñones y órganos abdominales se torna más intensa, con una disminución adicional del flujo sanguíneo y conversión al metabolismo anaeróbico, que ocasiona lesión celular.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del *shock* hipovolémico dependen de su gravedad y tienen una relación estrecha con un flujo sanguíneo periférico disminuido y una estimulación simpática excesiva. Incluyen sed, frecuencia cardíaca aumentada, piel fría y pegajosa, presión arterial reducida, gasto urinario reducido y cambios del estado mental. Los estudios de laboratorio de hemoglobina y

hematocrito proporcionan información respecto a la intensidad de la pérdida de sangre y la hemoconcentración debida a deshidratación. El lactato sérico y el pH arterial proporcionan información sobre la gravedad de la acidosis debida al metabolismo anaeróbico. La acidosis metabólica revelada por la medición de los gases en sangre arterial es la prueba diagnóstica estándar de oro^{29, 33}. El *shock* hemorrágico fatal agudo se caracteriza por acidosis metabólica, coagulopatía e hipotermia, seguidas de insuficiencia circulatoria³³.

El aumento de la frecuencia cardíaca es un signo temprano de *shock* hipovolémico, ya que el organismo intenta mantener el gasto cardíaco a pesar de la disminución del volumen latido. Conforme el *shock* progresa, el pulso se torna débil y filiforme, lo cual indica vasoconstricción y llenado disminuido del compartimento vascular. La sed es un síntoma temprano de *shock* hipovolémico. A pesar de que la causa subyacente no se comprende del todo, es probable que se relacione con la disminución del volumen sanguíneo y el aumento de la osmolalidad sérica.

La presión arterial disminuye en el *shock* moderado a grave. Sin embargo, hay controversia respecto al valor de las mediciones de la presión arterial en el diagnóstico y manejo tempranos del *shock*. Esto se debe a que los mecanismos compensatorios tienden a preservar la presión arterial hasta que el *shock* se encuentra relativamente avanzado. Inclusive, una presión arterial normal no asegura una perfusión y oxigenación adecuadas de los órganos vitales a nivel celular. Esto no implica que la presión arterial no deba vigilarse de modo estrecho en personas en riesgo de desarrollar *shock*, sino que indica la necesidad de otras medidas de valoración.

Mientras el *shock* progresa, la respiración se vuelve más rápida y profunda, para compensar la producción incrementada de ácido y la disponibilidad reducida de oxígeno. El volumen intravascular reducido ocasiona un menor retorno venoso al corazón y una PVC disminuida. Cuando el *shock* se torna grave, las venas periféricas pueden colapsar. La estimulación simpática provoca vasoconstricción intensa de los vasos cutáneos, lo cual se traduce en una piel fría y pegajosa. En el *shock* hemorrágico, la pérdida de eritrocitos ocasiona palidez de la piel y de las membranas mucosas.

El gasto urinario disminuye con mucha rapidez en el *shock* hipovolémico. Los mecanismos compensatorios disminuyen el flujo sanguíneo renal como un medio de desviar el flujo de sangre hacia el corazón y el cerebro. La oliguria de 20 ml/h o menos indica perfusión renal inadecuada. La medición continua del gasto urinario es esencial para evaluar el estado circulatorio y de volumen de la persona en *shock*.

La inquietud, agitación y aprensión son frecuentes en etapas tempranas del *shock* debido a que el flujo simpático aumenta y a las cifras elevadas de adrenalina. Conforme el *shock* progresa y el flujo sanguíneo al cerebro disminuye, la inquietud puede reemplazarse por la alteración del estado mental y del despertar. La pérdida del estado de alerta y el coma pueden presentarse si la persona no recibe o responde al tratamiento.

Tratamiento

La duración y cantidad de pérdida de líquido tiene una relación directa con la mortalidad. Por lo tanto, el tratamiento del *shock* hipovolémico está dirigido a corregir y controlar la causa subyacente, así como a mejorar la perfusión de los tejidos. La pérdida en curso de sangre debe corregirse. Se administra oxígeno para aumentar la entrega de oxígeno a los tejidos. Por lo general, los medicamentos se administran por vía intravenosa. Las mediciones frecuentes del ritmo y de la frecuencia cardíacos, de la presión arterial y del gasto urinario se utilizan para evaluar la gravedad del compromiso circulatorio y para supervisar el tratamiento.

En el *shock* hipovolémico, el objetivo del tratamiento es restaurar el volumen vascular^{29, 33}. Esto puede lograrse mediante la administración intravenosa de líquidos y sangre. Los cristaloides (p. ej., solución salina isotónica y Ringer lactato) están disponibles con rapidez y son efectivos, por lo menos de manera temporal. Los expansores del volumen plasmático (p. ej., hidroxietilalmidón [pentastarch] y albúmina coloidal) tienen un alto peso molecular, no necesitan tipificación sanguínea y permanecen en el espacio vascular durante períodos más prolongados que los cristaloides, como la solución salina o de dextrosa. El empleo de cristaloides en lugar de coloides no se ha investigado en estudios clínicos grandes. Por lo tanto, el empleo de uno u otro para disminuir la morbilidad no se ha establecido²⁹. La sangre o los productos sanguíneos (paquetes globulares o eritrocitos congelados) se administran con base en los hallazgos hemodinámicos y en el hematocrito. Los líquidos y la sangre se administran mejor con base en los indicadores de volumen como la PVC y el gasto urinario.

Los medicamentos vasoactivos son sustancias capaces de constreñir o dilatar los vasos sanguíneos. Hay una controversia considerable sobre las ventajas o desventajas relacionadas con el consumo de estos fármacos. Como regla general, los medicamentos vasoconstrictores no se utilizan como la primera modalidad terapéutica en el *shock* hipovolémico y pueden ser nocivos. Estos compuestos se administran sólo cuando el déficit de volumen se ha corregido

pero la hipotensión persiste.

Shock distributivo

El *shock* distributivo o vasodilatador se caracteriza por la pérdida del tono de los vasos sanguíneos, el aumento de tamaño del compartimento vascular y el desplazamiento del volumen vascular lejos del corazón y de la circulación central^{29, 34}. En el *shock* distributivo, la capacidad del compartimento vascular se expande a tal grado que el volumen normal de la sangre no llena el sistema circulatorio (figura 34-8). Por lo tanto, este tipo de *shock* también se denomina *shock* normovolémico. La pérdida del tono vascular tiene 2 causas principales: una disminución del control simpático del tono vasomotor o la liberación de sustancias vasodilatadoras en exceso. También ocurre como una complicación de daño vascular resultado de hipotensión prolongada y grave debida a hemorragia, por lo que se conoce como *shock* hemorrágico en fase tardía o irreversible³⁴. Hay 3 estados de *shock* que comparten el patrón circulatorio básico del *shock* distributivo: el *shock* neurogénico, el *shock* anafiláctico y el *shock* séptico²⁹.

Shock neurogénico

El *shock* neurogénico es consecuencia de un control simpático disminuido del tono de los vasos sanguíneos debido a un defecto del centro vasomotor en el tallo cerebral o el flujo simpático hacia los vasos sanguíneos³. El término *shock* raquimedular o *shock* medular describe el *shock* neurogénico que ocurre en personas con lesión de la médula espinal. El flujo de salida del centro vasomotor puede interrumpirse por alguna lesión cerebral, la actividad depresora de ciertas drogas o fármacos, la anestesia general, hipoxia o ausencia de glucosa (p. ej., reacción a insulina). El desmayo debido a causas emocionales es una forma transitoria de un flujo simpático alterado. Numerosos fármacos anestésicos generales pueden provocar una reacción parecida a *shock* neurogénico, en especial durante la inducción, debido a interferencia con la función del sistema nervioso simpático. La anestesia espinal o la lesión de la médula espinal por arriba de la región torácica media pueden interrumpir la transmisión del flujo de salida desde el centro vasomotor. En contraste con otros estados de *shock* debidos a la pérdida de volumen de sangre o a una función cardíaca alterada, es común que la frecuencia cardíaca en el *shock* neurogénico sea más lenta de lo normal, y la piel se encuentra seca y tibia. Este tipo de *shock* distributivo es raro y, por lo general, es transitorio.

Shock anafiláctico

La anafilaxia es un síndrome clínico que representa la reacción alérgica sistémica más grave^{35 a 37}. El *shock* anafiláctico es resultado de una reacción mediada por mecanismos inmunitarios hacia la sangre. Estas sustancias ocasionan vasodilatación de las arteriolas y vénulas además de un incremento marcado de la permeabilidad capilar. Con frecuencia, la respuesta vascular en la anafilaxia se acompaña de edema laríngeo y broncospasmo que ponen en riesgo la vida, colapso circulatorio, contracción del músculo liso uterino y gastrointestinal y urticaria (ronchas) o angioedema.

Etiología. Entre las causas más frecuentes de *shock* anafiláctico se encuentran las reacciones a medicamentos, como a penicilina; a alimentos, como a nueces y mariscos; y a veneno de insectos. La causa más frecuente es la picadura de insectos del orden Hymenoptera (es decir, abejas, avispas y hormigas de fuego). La alergia al látex ocasiona anafilaxia que pone en riesgo la vida en un segmento creciente de la población. Los trabajadores al cuidado de la salud y otros expuestos al látex han desarrollado sensibilidad a este compuesto, que varía de una urticaria leve, dermatitis por contacto y dificultad respiratoria leve hasta *shock* anafiláctico³⁸. El inicio y la gravedad de la anafilaxia dependen de la sensibilidad de la persona y de la duración y cantidad de la exposición al antígeno.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas relacionados con *shock* anafiláctico inminente incluyen los siguientes:

- Cólicos abdominales.
- Aprensión.
- Sensación de calor o quemazón en la piel.
- Prurito.
- Urticaria (es decir, ampollas o ronchas).
- Tos.
- Asfixia.
- Sibilancias.
- Sensación de opresión torácica.
- Dificultad para respirar.

Después de que la sangre comienza a estancarse en la periferia, hay una disminución precipitada de la presión arterial y el pulso se torna tan débil que es difícil detectarlo. La obstrucción de la vía respiratoria que pone en riesgo la vida

puede presentarse como resultado de angioedema laríngeo o espasmo bronquial. Con frecuencia, el *shock* anafiláctico se desarrolla de modo súbito; la muerte puede ocurrir en un lapso de minutos a menos que se instituya la intervención médica adecuada con prontitud.

Tratamiento. El tratamiento incluye la discontinuación inmediata de la sustancia desencadenante o la institución de medidas para disminuir su absorción (p. ej., la aplicación de hielo en el sitio de una mordedura/picadura de insecto); la vigilancia estrecha de la función cardiovascular y respiratoria; y el mantenimiento del intercambio de gases respiratorios, el gasto cardíaco y la perfusión de los tejidos. Se administra adrenalina en una reacción anafiláctica debido a que constriñe los vasos sanguíneos y relaja el músculo liso en los bronquiolos, lo cual restaura la función cardíaca y respiratoria³⁶. Otras medidas terapéuticas incluyen la administración de oxígeno, fármacos antihistamínicos y corticosteroides. La persona debe situarse en posición supina. Esto tiene importancia extrema, ya que el retorno venoso puede comprometerse de manera grave en la posición sedente. A su vez, esto produce una contracción mecánica del corazón sin pulso y predispone a arritmias. En muchos casos, la muerte ha ocurrido de inmediato después de asumir la posición sedente³⁶.

Prevención. La prevención del *shock* anafiláctico es preferible al tratamiento. Una vez que una persona se ha sensibilizado a algún antígeno, el riesgo de reacciones anafilácticas repetitivas con la exposición subsecuente es alto. Todos los proveedores en atención a la salud deben cuestionar al paciente respecto a sus reacciones medicamentosas previas e informar el nombre del fármaco que recibirá antes de su administración o prescripción. Las personas con hipersensibilidades conocidas deben utilizar algún brazalete o dije de alerta médica y portar una tarjeta de identificación para alertar al personal médico en caso de encontrarse inconscientes o incapaces de proporcionar esta información. Los individuos en riesgo de anafilaxia deben recibir medicamentos de emergencia (p. ej., auto-inyectores de adrenalina) e instruirse sobre los procedimientos a seguir en caso de que se expongan de manera inadvertida al antígeno desencadenante³⁶.

Septicemia y shock séptico

El *shock* séptico, que es el tipo más frecuente de *shock* vasodilatador, se relaciona con una infección grave y con la respuesta sistémica a la infección (figura 34-11)^{39 a 41}. La septicemia se define en la actualidad como la sospecha o confirmación de una infección más un síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica (p. ej., fiebre, taquicardia, taquipnea, cuenta leucocitaria elevada, estado mental alterado e hiperglucemia en ausencia de diabetes)⁴². La septicemia grave se define como septicemia con disfunción orgánica (p. ej., hipotensión, hipoxemia, oliguria, acidosis metabólica, trombocitopenia u obnubilación)⁴². El *shock séptico* se define como septicemia grave con hipotensión, a pesar de la reanimación con líquidos⁴².

Se estima que la septicemia ocurre en 500 personas cada día en Estados Unidos⁴³. La incidencia creciente se ha atribuido a un mejor conciencia sobre el diagnóstico, al incremento de la cantidad de microorganismos resistentes, al número creciente de personas inmunocomprometidas y adultos de edad avanzada, y al mayor empleo de procedimientos invasivos. Con la intervención temprana y los avances en los métodos terapéuticos, la tasa de mortalidad ha disminuido. No obstante, la cantidad de fallecimientos ha aumentado debido a una mayor prevalencia⁴¹.

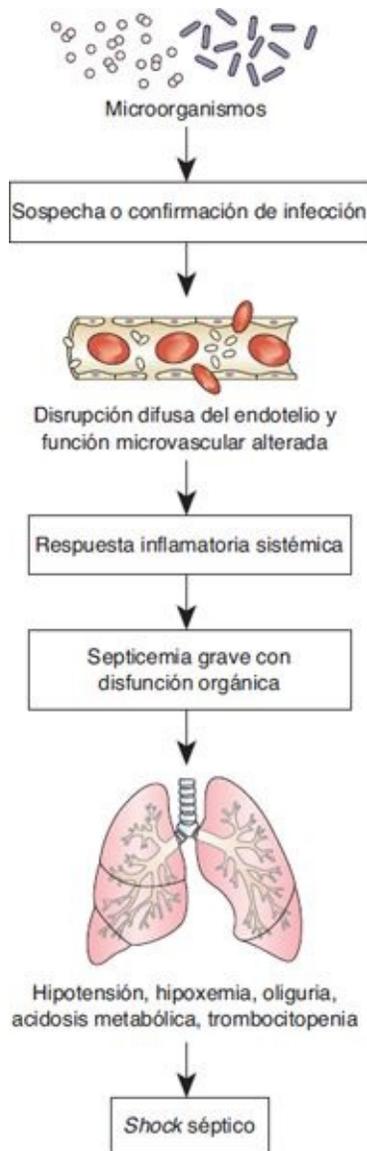


FIGURA 34-11 • Mecanismos patogénicos que provocan desde una infección hasta el *shock* séptico.

Fisiopatología. La patogénesis de la septicemia implica un proceso complejo de activación celular que ocasiona la liberación de mediadores proinflamatorios, como citocinas; el reclutamiento de neutrófilos y monocitos; la implicación de reflejos neuroendocrinos; y la activación de los sistemas fibrinolíticos, del complemento y de la coagulación. El inicio de la respuesta comienza con la activación del sistema inmune innato por receptores de reconocimiento de patrón (p. ej., receptores tipo *Toll* [RTT]) que interactúan con moléculas específicas presentes en los microorganismos. La unión de los RTT a los epítopes en los microorganismos estimula la transcripción y liberación de diversos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Dos de estos mediadores, FNT- α e

interleucina-1, están implicados en la adhesión leucocitaria, la inflamación local, la activación de neutrófilos, la supresión de la eritropoyesis, la generación de fiebre, taquicardia, acidosis láctica, anomalías de ventilación-perfusión y otros signos de septicemia que ya se señalaron con anterioridad. A pesar de que los neutrófilos eliminan microorganismos, también lesionan el endotelio mediante la liberación de mediadores que incrementan la permeabilidad vascular. Además, las células endoteliales activadas liberan óxido nítrico, un vasodilatador potente que actúa como mediador clave en el *shock* séptico.

Otro aspecto importante de la septicemia es una alteración del equilibrio entre procoagulación-anticoagulación con un incremento de los factores procoagulantes y una disminución de los factores anticoagulantes. El lipopolisacárido en la superficie de los microorganismos estimula las células endoteliales que recubren por dentro a los vasos sanguíneos para aumentar la producción del factor tisular, lo cual activa la coagulación⁴⁰. Entonces, el fibrinógeno se convierte en fibrina y promueve la formación de trombos microvasculares que amplifican la lesión de los tejidos. Además, la septicemia disminuye las concentraciones de proteína C, proteína S, antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular, sustancias que modulan e inhiben la coagulación. El lipopolisacárido y FNT- α también disminuyen la síntesis de trombomodulina y receptor endotelial de proteína C, lo que altera la activación de proteína C y aumenta la síntesis de inhibidor del activador de plasminógeno 1, que ocasiona la alteración de la fibrinólisis^{40, 44}.

Manifestaciones clínicas. De manera típica, la septicemia y el *shock* séptico se manifiestan como hipotensión y piel caliente y ruborizada. Mientras que otras formas de *shock* (es decir, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo) se caracterizan por un incremento compensatorio de la resistencia vascular sistémica, con frecuencia, el *shock* séptico se presenta con una disminución de la resistencia vascular sistémica. Hay hipovolemia secundaria a dilatación arterial y venosa, además de fuga de plasma hacia los espacios intersticiales. Los cambios abruptos de la cognición y el comportamiento se deben a un flujo sanguíneo cerebral disminuido y pueden ser indicaciones tempranas de *shock* séptico. Sin importar la causa subyacente, se encuentran fiebre y cuenta leucocitaria elevada. Un cifra alta de lactato en suero o acidosis metabólica indican metabolismo anaeróbico debido a hipoxia de los tejidos o a disfunción celular y metabolismo alterado en las células^{41, 45}. La hipoxia de los tejidos ocasiona la producción y activación continuas de mediadores inflamatorios, lo cual provoca un incremento adicional de la permeabilidad vascular, regulación vascular y hemostasia alteradas.

Tratamiento. El tratamiento de la septicemia y del *shock* séptico está enfocado en el control de la causa y el soporte de la circulación. El consumo temprano de antibióticos es esencial, seguido de tratamiento antibiótico específico para el microorganismo infeccioso^{44, 45}. Sin embargo, los antibióticos no tratan la respuesta inflamatoria de la infección. Por ello, el estado cardiovascular de la persona debe recibir soporte para incrementar la entrega de oxígeno a las células y prevenir el avance de la lesión celular. La administración rápida y agresiva de líquido es necesaria para compensar la formación del tercer espacio. De igual manera, el empleo agresivo de fármacos vasoconstrictores, como vasopresina, norepinefrina y fenilefrina, es necesario para contrarrestar la vasodilatación provocada por los mediadores inflamatorios. Un inotrópico positivo, como la dobutamina o la milrinona, puede utilizarse para aumentar el gasto cardíaco. La valoración continua de oxígeno, PVC, saturación de oxígeno venosa mixta o central, presión arterial media y gasto urinario, así como las mediciones por laboratorio de hemocultivos, lactato sérico, déficit de base y pH se utilizan para evaluar la progresión de la septicemia y la adecuación del tratamiento^{39 a 43, 45}.

Entre los avances más recientes en el tratamiento de la septicemia se encuentran el empleo de tratamiento intensivo con insulina para la hiperglucemia y la administración de proteína C activada recombinante humana⁴⁴. Se ha demostrado que el tratamiento intensivo con insulina que mantuvo las concentraciones de glucosa en sangre entre 80 mg/dl y 110 mg/dl (4,4 mmol/l a 6,1 mmol/l) provocó una menor mortalidad y morbilidad en comparación con la terapia convencional que mantuvo las cifras sanguíneas de glucosa entre 180 mg/dl y 200 mg/dl (10 mmol/l a 11 mmol/l)⁴⁴. La hiperglucemia tiene potencial lesivo debido a que actúa como procoagulante, induce apoptosis, altera la función de los neutrófilos, incrementa el riesgo de infecciones y afecta la recuperación de las heridas⁴⁰. La proteína C activada recombinante humana (drotrecogina α), un factor anticoagulante natural que actúa mediante inactivación de los factores de coagulación Va y VIII, es el primer compuesto que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la septicemia⁴⁰. Además de su actividad anticoagulante, la proteína C activada tiene propiedades antiinflamatorias, incluido el bloqueo de la producción de citocinas por los monocitos y el bloqueo de la adhesión celular. La proteína C activada también tiene actividad antiapoptótica que puede contribuir a su efectividad. El empleo de corticosteroides, otrora considerado la base del tratamiento de la septicemia, aún es controvertido. Se cuenta con poca o ninguna evidencia de que el empleo de corticosteroides pueda mejorar la evolución del paciente. Sólo debe considerarse cuando la reanimación con líquidos y el soporte vasoactivo no han

demostrado mejorar el estado de la persona con septicemia.

Shock obstructivo

El término *shock obstructivo* describe al *shock* circulatorio resultante de la obstrucción mecánica del flujo de sangre a través de la circulación central (grandes venas, corazón o pulmones; figura 34-8). El *shock* obstructivo puede ocasionarse por diversas condiciones, como un aneurisma aórtico disecante, taponamiento cardíaco, neumotórax, mixoma auricular y evisceración del contenido abdominal hacia la cavidad torácica debido a un hemidiafragma roto. La causa más frecuente de *shock* obstructivo es la embolia pulmonar.

El resultado fisiológico primordial del *shock* obstructivo es un incremento de la presión del corazón derecho secundario a función ventricular derecha alterada. Las presiones se encuentran elevadas a pesar de un retorno venoso alterado hacia el corazón. Se encuentran signos de insuficiencia cardíaca derecha, como elevación de PVC y distensión de las venas yugulares. Las modalidades terapéuticas se enfocan en la corrección de la causa del padecimiento, con frecuencia mediante intervenciones quirúrgicas como embolectomía pulmonar, pericardiocentesis (es decir, la eliminación de líquido del saco pericárdico) para taponamiento cardíaco o la inserción de un tubo torácico para corrección de un neumotórax a tensión o un hemotórax. En la embolia pulmonar grave o masiva, pueden utilizarse fármacos fibrinolíticos para degradar los coágulos que provocan la obstrucción.

Complicaciones del shock

El *shock* destruye diversos sistemas corporales. Las 5 complicaciones principales del *shock* grave son las siguientes:

1. Lesión pulmonar.
2. Insuficiencia renal aguda.
3. Ulceración gastrointestinal.
4. Coagulación intravascular diseminada (CID).
5. Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

Estas complicaciones del *shock* son graves y, con frecuencia, fatales.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

La lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (LPA/SDRA) es una forma potencialmente fatal de lesión pulmonar que puede ser causa o efecto del *shock*. El SDRA es un aspecto más grave de la LPA y se diferencia de manera primordial para propósitos de intervención temprana, prevención e investigación.

LPA/SDRA está marcada por el inicio rápido de disnea profunda que ocurre de modo usual 12 h a 48 h después del accidente inicial. La frecuencia y el esfuerzo respiratorios aumentan. El análisis de los gases en sangre arterial establece la presencia de hipoxemia profunda que es refractaria a la suplementación con oxígeno. La hipoxemia se debe a la alteración del equilibrio entre la ventilación y la perfusión, así como a una difusión muy reducida de los gases sanguíneos a través de las membranas alveolares engrosadas.

La causa exacta de LPA/SDRA se desconoce. Se piensa que los neutrófilos tienen un papel central en su patogénesis. Se considera que la activación y acumulación de neutrófilos mediada por citocinas en la vasculatura pulmonar y la lesión endotelial subsecuente ocasionan la fuga de líquido y de proteínas plasmáticas hacia el intersticio y los espacios alveolares^{46 a 47}. La fuga de líquido produce atelectasias, altera el intercambio de gases y causa rigidez pulmonar, por lo que son más difíciles de inflar. Las anomalías de la producción, composición y función del surfactante pueden contribuir al colapso alveolar y las anomalías del intercambio de gases. La vasodilatación inadecuada y la vasoconstricción empeoran la incompatibilidad entre ventilación y perfusión.

Las intervenciones para LPA/SDRA se enfocan en el incremento de la concentración de oxígeno en el aire inspirado y el soporte de la ventilación a través de medios mecánicos para optimizar el intercambio de gases mientras se evita la toxicidad por oxígeno y se previene un mayor daño pulmonar⁴⁷. A pesar de que la administración de concentraciones elevadas de oxígeno mediante soporte ventilatorio mecánico de presión alta y presión positiva al final de la espiración pueden corregir la hipoxemia, la tasa de mortalidad varía del 35% al 40%⁴⁸. Las causas principales son el incidente desencadenante y el fallo orgánico múltiple.

Insuficiencia renal aguda

Los túbulos renales poseen una vulnerabilidad particular a la isquemia y la insuficiencia renal aguda es un factor importante en la mortalidad debida a *shock* grave. La mayoría de los casos de insuficiencia renal aguda son secundarios a una perfusión renal alterada o a lesión directa de los riñones. El grado de daño renal se relaciona con la gravedad y duración del *shock*. En condiciones

normales, el riñón es capaz de tolerar la isquemia intensa durante 15 min a 20 min. Con mayor frecuencia, la disfunción renal se observada después de *shock* grave es la necrosis tubular aguda. Por lo general, la necrosis tubular aguda es reversible, aunque el retorno a una función renal normal puede requerir semanas o meses. La vigilancia continua del gasto urinario durante el *shock* proporciona un medio para evaluar el flujo sanguíneo renal. La vigilancia frecuente de las concentraciones séricas de creatinina y de nitrógeno ureico también proporcionan información valiosa respecto al estado renal.

Los mediadores implicados en el *shock* séptico son vasoconstrictores poderosos capaces de activar el sistema nervioso simpático y provocar coagulación intravascular. Se ha demostrado que desencadenan todos los mecanismos fisiológicos por separado que contribuyen al inicio de la insuficiencia renal aguda.

Complicaciones gastrointestinales

El tracto gastrointestinal también es vulnerable a la isquemia debido a los cambios en la distribución del flujo sanguíneo hacia su superficie mucosa. En el *shock*, hay una constricción diseminada de los vasos sanguíneos que irrigan el tracto gastrointestinal, lo cual provoca una redistribución del flujo sanguíneo y una disminución grave de la perfusión de la mucosa. Las personas pueden presentar pérdida del apetito, náuseas o vómito. Las lesiones superficiales de la mucosa del estómago y el duodeno pueden desarrollarse en un lapso de horas a partir de un traumatismo grave, septicemia o quemaduras. Puede haber obstrucción intestinal o sangrado después de la disminución de la perfusión en el *shock*. Por lo general, la hemorragia tiene su inicio entre los 2 y 10 días posteriores al episodio original y con frecuencia comienza sin advertencia. La poca perfusión del tracto gastrointestinal se agrava por la entrada de bacterias intestinales hacia el torrente sanguíneo, lo cual contribuye al desarrollo de septicemia y *shock*⁹.

Los antagonistas del receptor tipo 2 de histamina, los inhibidores de la bomba de protones o el sucralfato pueden administrarse de manera profiláctica para prevenir la ulceración gastrointestinal causada por el choque⁴⁴. Las sondas nasogástricas, cuando se añan a la succión intermitente, también ayudan a disminuir la acumulación de iones de hidrógeno en el estómago.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) se caracteriza por la activación extendida del sistema de coagulación con la formación resultante de coágulos de

fibrina y oclusión trombótica de los vasos de pequeño y mediano calibre. La formación sistémica de fibrina provoca un incremento de la generación de trombina, la supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos y la remoción retrasada de fibrina como consecuencia de una fibrinólisis alterada. En lo clínico se informa que la CID manifiesta se presenta en hasta 1 de cada 1 000 personas en Estados Unidos.⁵⁰ Con en otras respuestas inflamatorias sistémicas, se piensa que el desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis está mediado por mediadores inflamatorios y citocinas.

La contribución de CID a la morbilidad y mortalidad en la septicemia depende de la condición clínica subyacente y la intensidad de la alteración de la coagulación. La disminución de las plaquetas y los factores de coagulación incrementan el riesgo de sangrado. El depósito de fibrina en la vasculatura de los órganos contribuye al daño isquémico y el fallo orgánico. No obstante, aún es incierto si la CID es un factor predictivo de una evolución desfavorable o simplemente un marcador de la gravedad de la condición subyacente causante de CID.

El manejo de la CID inducida por septicemia se enfoca en el tratamiento del padecimiento subyacente y en las medidas para interrumpir el proceso de coagulación. Puede utilizarse el tratamiento anticoagulante, así como la administración de productos hemáticos⁵⁰.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) representa la presencia de una función orgánica alterada en un paciente con enfermedad aguda, de tal manera que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención. Como lo implica su nombre, es común que el SDOM afecte múltiples sistemas orgánicos, incluidos los riñones, pulmones, hígado, cerebro y corazón. El SDOM es una complicación que pone en riesgo la vida, en particular en el *shock*, de modo especial el *shock* séptico. Se ha informado que es la causa más frecuente de muerte en la unidad de cuidados intensivos. Las tasas de mortalidad varían entre el 30% y el 100%, según la cantidad de órganos implicados⁵¹. Las tasas de mortalidad se incrementan con el número creciente de órganos que fallan. Una tasa de mortalidad elevada se relaciona con fallo del cerebro, el hígado, los riñones y los pulmones. La patogénesis del SDOM no se ha comprendido por completo y, por lo tanto, el manejo actual es principalmente de soporte. Los factores de riesgo principales para el desarrollo del SDOM son el traumatismo grave, la septicemia, períodos prolongados de hipotensión, disfunción hepática, intestino infartado, edad avanzada y abuso de alcohol⁵¹. Las intervenciones para

fallo orgánico múltiple se enfocan en el soporte de los órganos afectados.

EN

RESUMEN

El *shock* circulatorio es una urgencia aguda en la cual los tejidos corporales quedan privados de oxígeno y nutrientes celulares o son incapaces de utilizar estos materiales en sus procesos metabólicos. El *shock* circulatorio puede desarrollarse debido a que el corazón es incapaz de bombear sangre de manera adecuada hacia el sistema circulatorio (*shock* cardiogénico), debido a que hay sangre insuficiente en el sistema circulatorio (es decir, *shock* hipovolémico), hay una distribución inadecuada de sangre por anomalías en la resistencia vascular (es decir, *shock* distributivo), o el flujo de sangre o el retorno venoso están obstruidos (es decir, *shock* obstructivo). 3 tipos de *shock* comparten el patrón circulatorio básico de *shock* distributivo: el *shock* neurogénico, el *shock* anafiláctico y el *shock*

séptico. La septicemia y el *shock* séptico, que es el más frecuente de los 3 tipos, se relacionan con una respuesta inflamatoria grave abrumadora y tiene una tasa de mortalidad elevada.

Las manifestaciones del *shock* hipovolémico, que funge como un prototipo para el *shock* circulatorio, se relacionan con una disminución del flujo sanguíneo periférico y la estimulación simpática excesiva. La disminución del flujo sanguíneo periférico provoca sed, cambios en la temperatura cutánea, presión arterial reducida, aumento de la frecuencia cardíaca, decrecimiento de la presión venosa y del gasto urinario, y cambios en el sensorio. La vasoconstricción intensa que sirve para mantener el flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro ocasiona una disminución de la perfusión de los tejidos, metabolismo celular alterado, liberación de ácido láctico y, con el tiempo, muerte celular. Si el *shock* es irreversible o el paciente sobrevive se determina en gran parte por los cambios que ocurren a nivel celular.

Las complicaciones del *shock* se deben a privación de flujo sanguíneo a los órganos o sistemas vitales, como los pulmones, los riñones, el tracto gastrointestinal y el sistema de coagulación sanguínea. El *shock* puede provocar o acompañarse de LPA/SDRA, que se caracteriza por cambios en la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar con desarrollo de edema intersticial e hipoxemia grave que no responde a tratamiento con oxígeno. Los túbulos renales muestran una vulnerabilidad particular a la isquemia y la insuficiencia renal aguda es una complicación importante del *shock*. La isquemia gastrointestinal puede provocar sangrado gastrointestinal y aumento de la permeabilidad vascular a bacterias intestinales, lo cual puede producir septicemia y *shock*. La CID se caracteriza por la formación de coágulos pequeños en la circulación. Se piensa que es consecuencia de la activación inadecuada de la cascada de coagulación

debido a toxinas u otros productos liberados como resultado del estado de *shock*. El fallo orgánico múltiple, quizá la complicación más ominosa del *shock*, agota con rapidez la capacidad corporal para compensar y recuperarse de un estado de *shock*.



INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS Y ADULTOS DE EDAD AVANZADA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las causas de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños.
- Explicar cómo el proceso de envejecimiento afecta la función cardíaca y predispone a disfunción ventricular.
- Identificar cómo los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca pueden diferir entre personas más jóvenes y adultos de edad avanzada.

Insuficiencia cardíaca en lactantes y niños

Como en los adultos, la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños es consecuencia de la incapacidad del corazón para mantener el gasto cardíaco requerido para satisfacer las demandas metabólicas⁵². No obstante, la etiología de la insuficiencia cardíaca es muy diferente entre niños y adultos. Los defectos cardíacos estructurales (congénitos) son la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca en niños. La corrección quirúrgica de los defectos cardíacos congénitos puede provocar insuficiencia cardíaca como resultado de la manipulación intraquirúrgica del corazón y la resección del tejido cardíaco, con alteraciones subsecuentes de las relaciones entre presión, flujo y resistencia. Por lo general, la insuficiencia cardíaca que se presenta es aguda y se resuelve después de que los efectos del procedimiento quirúrgico han disminuido. Otra causa de insuficiencia cardíaca en niños es la cardiomiopatía en relación con algún

padecimiento genético o hereditario, enfermedades infecciosas, fármacos/drogas, toxinas y enfermedad de Kawasaki⁵². El recuadro 34-2 lista algunas de las causas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca en niños, que incluyen lo siguiente:

- Padecimientos inflamatorios cardíacos (p. ej., miocarditis, fiebre reumática, endocarditis, enfermedad de Kawasaki).

RECUADRO 34-2

CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN NIÑOS

Período neonatal

Defectos cardíacos congénitos.

Alteraciones graves del flujo de salida del ventrículo izquierdo.

Corazón izquierdo hipoplásico.

Estenosis aórtica crítica o coartación de aorta.

Cortocircuitos (desviaciones) arteriovenosos grandes.

Defectos del tabique ventricular.

Conducto arterioso persistente.

Transposición de los grandes vasos

Disfunción del músculo cardíaco (secundaria).

Asfixia.

Septicemia.

Hipoglucemia.

Padecimientos hematológicos (p ej, anemia).

Lactantes de 1 a 6 meses

Cardiopatía congénita.

Cortocircuitos arteriovenosos grandes (defecto del tabique ventricular).

Disfunción del músculo cardíaco.

Miocarditis.

Cardiomiopatía.

Anomalías pulmonares.

Displasia broncopulmonar.

Hipertensión pulmonar persistente.

Preescolares, niños y adolescentes

Cardiopatía adquirida.
Cardiomiopatía.
Miocarditis viral.
Fiebre reumática.
Endocarditis.
Enfermedad sistémica.
Septicemia.
Enfermedad de Kawasaki.
Nefropatía.
Enfermedad de células falciformes.
Defectos cardíacos congénitos.
Padecimientos bajo tratamiento no quirúrgico.
Padecimientos bajo tratamiento quirúrgico.

- Cardiomiopatía.
- Enfermedades cardíacas congénitas.

Manifestaciones clínicas

Muchos de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en lactantes y niños son similares a aquellos en adultos. En niños, los síntomas manifiestos de insuficiencia cardíaca ocurren en etapas tardías del proceso patológico⁵³. La dificultad respiratoria, la taquipnea y la taquicardia percibida como palpitaciones son los síntomas más frecuentes⁵². Otros síntomas incluyen fatiga, intolerancia al esfuerzo, tos, anorexia y dolor abdominal. Un signo sutil de dificultad cardiorrespiratoria en lactantes y niños es un cambio en la disposición o respuesta, incluidos irritabilidad y letargo. La estimulación simpática produce vasoconstricción periférica y diaforesis. Con frecuencia, el flujo sanguíneo renal disminuido provoca una disminución del gasto urinario a pesar de una ingesta adecuada de líquido.

Cuando se afecta la función del ventrículo derecho, se desarrolla congestión venosa sistémica. Es frecuente que la hepatomegalia debida a congestión hepática sea uno de los primeros signos de congestión venosa sistémica en lactantes y niños. No obstante, el edema en declive o la ascitis se observa en raras ocasiones a menos que la PVC sea en extremo elevada. Debido a sus cuellos cortos y gruesos, la distensión venosa yugular es difícil de detectar en lactantes. No es un signo confiable hasta que el niño está en edad escolar o

mayor. Un tercer ruido cardíaco, o ritmo de galope, es un hallazgo frecuente en lactantes y niños con insuficiencia cardíaca. Es resultado del llenado rápido de un ventrículo no distensible. Sin embargo, es difícil distinguir con frecuencias cardíacas rápidas.

Con mayor frecuencia, los niños desarrollan edema pulmonar intersticial en lugar de edema pulmonar alveolar. Esto disminuye la distensibilidad pulmonar e incrementa el trabajo respiratorio, lo cual provoca taquipnea y un mayor esfuerzo respiratorio. Los niños de mayor edad presentan actividad de los músculos accesorios (es decir, escapulares y esternocleidomastoideos). El balanceo cefálico y el aleteo nasal pueden observarse en lactantes. Con frecuencia, los signos de dificultad respiratoria son la primera y más notable indicación de insuficiencia cardíaca en lactantes y niños pequeños. La congestión pulmonar puede confundirse con bronquiolitis o infecciones de las vías respiratorias inferiores. Es frecuente que el lactante o el niño pequeño con dificultad respiratoria «gruñe» con la espiración. Este esfuerzo de gruñido (en esencia, la exhalación contra una glotis cerrada) es un esfuerzo instintivo para incrementar las presiones al final de la espiración y prevenir el colapso de las vías respiratorias pequeñas y el desarrollo de atelectasias. Las crepitaciones respiratorias son poco frecuentes en lactantes y, por lo general, sugieren el desarrollo de una infección de las vías respiratorias. Pueden escucharse sibilancias, en particular si hay un cortocircuito grande de izquierda a derecha.

Es común que los lactantes con insuficiencia cardíaca muestran mayor taquipnea, fatiga y diaforesis durante la alimentación⁵². La ganancia ponderal es poca debido a los grandes requerimientos de energía y a la poca ingesta calórica. Se encuentra diaforesis (debido a un tono simpático incrementado), en particular en la cabeza y el cuello. Pueden presentar infecciones repetitivas de las vías respiratorias inferiores. Por lo general, la perfusión periférica es baja, con extremidades frías, la taquicardia es frecuente (frecuencia cardíaca en reposo >150 lpm); y la frecuencia respiratoria se encuentra incrementada (frecuencia en reposo >50 respiraciones/min)⁵².

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños se basa en la sintomatología, las radiografías torácicas, los hallazgos electrocardiográficos, las técnicas ecocardiográficas para evaluar las estructuras cardíacas y la función ventricular (es decir, los diámetros telesistólicos y telediastólicos), los gases en sangre arterial para determinar el cortocircuito intracardíaco y las desigualdades de ventilación-perfusión, y otros estudios de laboratorio para determinar anemia

y desequilibrios electrolíticos.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños incluye medidas dirigidas a mejorar la función cardíaca y eliminar el exceso de líquido intravascular. Debe brindarse soporte mediante la administración de oxígeno para satisfacer las demandas, controlarlas o minimizarlas. Siempre que sea posible, la causa del padecimiento debe corregirse (p. ej., tratamiento médico para septicemia y anemia, corrección quirúrgica de defectos cardíacos congénitos). Para las anomalías congénitas que son corregibles mediante cirugía, es frecuente que el tratamiento médico sea necesario durante cierto tiempo antes de la cirugía y, por lo general, se continúa durante el período postoperatorio inmediato. Para algunos niños, sólo puede proporcionarse manejo médico.

El manejo médico de la insuficiencia cardíaca en lactantes y niños es similar al de los adultos, aunque se individualiza según las necesidades especiales del desarrollo del niño. Los fármacos inotrópicos como los digitálicos se utilizan con frecuencia para incrementar la contractilidad cardíaca. Pueden administrarse diuréticos para disminuir la precarga y medicamentos vasodilatadores para manipular la poscarga. Las dosis farmacológicas deben individualizarse con cuidado para controlar el peso del niño y condiciones como una función renal disminuida. El pesaje diario y la medición precisa de los ingresos y egresos son imperativos durante los episodios agudos de insuficiencia. La mayoría de los niños se siente mejor en una posición semivertical. Un asiento infantil es útil para lactantes con insuficiencia cardíaca crónica. Por lo general, se diseñan restricciones de actividades para permitir al niño ser tan activo como sea posible dentro de los límites para su enfermedad cardíaca. Es frecuente que los lactantes con insuficiencia cardíaca tengan problemas para alimentarse. La alimentación en dosis pequeñas y frecuentes por lo general, es más exitosa que las comidas más abundantes con menor frecuencia. Los lactantes con enfermedad grave pueden carecer de la fuerza suficiente para succionar y pueden requerir una sonda para alimentación.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños debe diseñarse para permitir un desarrollo físico y psicosocial óptimo. Requiere la implicación completa de los padres, quienes, con frecuencia, son los proveedores primarios de cuidados. Por lo tanto, la educación de los padres y su apoyo son esenciales.

Insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada

La insuficiencia cardíaca es en gran medida una enfermedad del envejecimiento. Es una de las causas más frecuentes de discapacidad en adultos de edad

avanzada y es el diagnóstico más frecuente de admisión y alta hospitalarias en adultos de edad avanzada (aquellos mayores de 65 años de edad) en Estados Unidos y Canadá⁵⁴. Entre los factores que han contribuido a la mayor cantidad de adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca se encuentran los tratamientos mejorados para cardiopatía isquémica e hipertensiva⁵⁵. De este modo, las personas que hubiesen muerto por enfermedad miocárdica aguda 20 años atrás ahora sobreviven, pero con disfunción ventricular izquierda residual. Los avances en el tratamiento de otras enfermedades también han contribuido de manera indirecta a incrementar la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población de mayor edad.

La cardiopatía coronaria, la hipertensión, las arritmias y la cardiopatía valvular (en particular la estenosis aórtica y la regurgitación mitral) son causas frecuentes de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada⁵⁶. En contraste con la etiología en las personas de mediana edad con insuficiencia cardíaca, otros factores distintos a la insuficiencia sistólica contribuyen a la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada. La función preservada del ventrículo izquierdo puede observarse en el 40% al 80% de adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca⁵⁷. El envejecimiento se relaciona con un llenado ventricular izquierdo alterado debido a cambios en la relajación y distensibilidad miocárdicas. Estas alteraciones provocan un cambio en la relación presión-volumen del ventrículo izquierdo, de tal manera que pequeños incrementos del volumen de dicho ventrículo provocan un mayor aumento de la presión diastólica ventricular izquierda. Este aumento de la presión diastólica compromete aún más el llenado del ventrículo izquierdo y provoca incrementos de las presiones auricular izquierda, venosa pulmonar y capilar pulmonar, lo cual predispone a congestión pulmonar e insuficiencia cardíaca⁵⁸. A pesar de que la insuficiencia cardíaca diastólica comprende menos del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca en personas menores de 60 años de edad, comprende más del 50% de los casos después de los 75 años⁵⁸.

Hay diversos cambios relacionados con el envejecimiento que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca en personas mayores^{55, 56, 59}. Primero, la respuesta reducida a la estimulación β -adrenérgica limita la capacidad cardíaca para incrementar al máximo la frecuencia y contractilidad cardíacas. Un segundo efecto importante del envejecimiento es la mayor rigidez vascular, que provoca un incremento progresivo de la presión conforme avanza la edad que, a su vez, contribuye al desarrollo de hipertrofia y llenado diastólico alterado del ventrículo izquierdo. Tercero, además del incremento de la rigidez vascular, el corazón se torna más rígido y menos distensible con la edad. Los cambios en la rigidez

diastólica ocasionan alteraciones importantes en el llenado diastólico y la función auricular. Una disminución del llenado ventricular no sólo afecta el gasto cardíaco, sino que produce una elevación de la presión diastólica que se transmite de modo retrógrado hacia la aurícula izquierda, donde estira la pared muscular y predispone a latidos auriculares ectópicos y fibrilación auricular. El cuarto efecto importante del envejecimiento cardiovascular es el metabolismo miocárdico alterado en las mitocondrias. A pesar de que las mitocondrias de mayor edad pueden ser capaces de generar suficiente ATP para satisfacer las necesidades normales de energía del corazón, pueden no ser capaces de responder bajo estrés.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada con frecuencia se enmascaran por otros procesos patológicos². La nicturia y la incontinencia nocturna son síntomas tempranos, pero pueden ser consecuencia de otras afecciones como hipertrofia prostática. El edema de las extremidades inferiores puede reflejar insuficiencia venosa. La perfusión alterada del tracto gastrointestinal es una causa frecuente de anorexia y pérdida intensa de masa magra corporal. La pérdida de la masa magra corporal puede enmascarse por edema. La disnea de esfuerzo, la ortopnea y la tolerancia reducida al ejercicio son síntomas cardinales de insuficiencia cardíaca tanto en adultos de edad avanzada como más jóvenes con insuficiencia cardíaca. No obstante, conforme la edad aumenta y se acompaña de un estilo de vida más sedentario, la disnea de esfuerzo se torna menos prominente. En lugar de disnea, el signo notable puede ser la agitación. El recuadro 34-3 resume las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada.

RECUADRO 34-3

MANIFESTACIONES DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN ADULTOS DE EDAD AVANZADA

Síntomas

Nicturia o incontinencia nocturna.
Fatiga.

Alteraciones cognitivas (p. ej., resolución de problemas, toma de decisiones).

Depresión.

Agitación/delirio agudo.

Trastornos del sueño.

Antecedentes de caídas.

Pérdida del apetito.

Signos

Edema en declive (en los tobillos en posición sedente y edema sacro en posición supina).

Crepitaciones pulmonares (por lo general son un signo tardío).

Los signos físicos de insuficiencia cardíaca, como una presión venosa yugular incrementada, congestión hepática, galope por S3 y crepitaciones pulmonares, ocurren con menor frecuencia en adultos de edad avanzada, en parte debido a la mayor incidencia de insuficiencia diastólica, en la cual los signos de insuficiencia cardíaca derecha son manifestaciones tardías y es típico que un tercer ruido cardíaco esté ausente⁵⁹. En su lugar, los cambios conductuales y la alteración de la cognición como pérdida de memoria de corto plazo y la alteración para resolver problemas son más frecuentes. La depresión es común en adultos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca y comparte los síntomas de alteraciones del sueño, cambios cognitivos y fatiga².

Los adultos de edad avanzada también mantienen un equilibrio precario entre el manejo del estado sintomático y la exacerbación aguda de los síntomas. Durante el estado sintomático controlado, se encuentran relativamente libres de síntomas mientras se apegan al esquema terapéutico. Con frecuencia, la exacerbación aguda de los síntomas requiere tratamiento médico de urgencia, y puede precipitarse por condiciones al parecer menores, como la falta de apego a la restricción de sodio, alguna infección o estrés. No buscar atención médica con prontitud es una causa frecuente de aceleración progresiva de los síntomas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada se basa en la historia clínica, la exploración física, las radiografías torácicas y los hallazgos electrocardiográficos^{56, 60 a 63}. No obstante, los síntomas de presentación de la insuficiencia cardíaca con frecuencia son difíciles de evaluar. Es frecuente que los síntomas de disnea al ejercicio se interpreten como un signo

de «volverse viejo» o atribuirse a la pérdida de condición debido a otras enfermedades. El edema en los tobillos no es inusual en adultos de edad avanzada debido a la disminución de la turgencia de la piel y a la tendencia de los adultos de edad avanzada a ser más sedentarios con las piernas en una posición de declive.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en adultos de edad avanzada implica numerosos de los mismos métodos en personas de menor edad, con adaptación de las dosis de medicamentos para disminuir los accidentes adversos tóxicos y relacionados con la edad². Los inhibidores de ECA pueden proporcionar un beneficio particular para preservar la capacidad cognitiva y funcional². La actividad puede restringirse a tal grado que sea proporcional a la reserva cardíaca. En muy pocas ocasiones se recomienda el reposo en cama. Este tipo de reposo provoca pérdida rápida de condición de los músculos esqueléticos e incrementa el riesgo de complicaciones como hipotensión ortostática y tromboembolia. En su lugar, los programas de ejercicio prescritos con cuidado pueden ayudar a mantener la tolerancia a la actividad. Por lo general, incluso caminar alrededor de una habitación es preferible al reposo continuo en cama. Es usual que se restrinja el consumo de sodio. Dado que los adultos de edad avanzada tienen las tasas más elevadas de readmisión hospitalaria, la educación tiene importancia extrema y es imperativo que implique a los familiares y cuidadores en su manejo y tratamiento. También es importante contar con una estrategia multidisciplinaria para su cuidado con contacto frecuente, ya que presentarán otras comorbilidades y pueden deteriorarse con rapidez.



EN
RESUMEN

Los mecanismos de la insuficiencia cardíaca en niños y adultos de edad avanzada son similares a los encontrados en adultos. Sin embargo, las causas y manifestaciones pueden diferir debido a la edad. En niños, la insuficiencia

cardíaca se observa con mayor frecuencia durante la infancia e inmediatamente después de cirugía cardíaca. Puede ser consecuencia de defectos cardíacos congénitos o adquiridos, y se caracteriza por fatiga, intolerancia al esfuerzo, tos, anorexia, dolor abdominal y crecimiento alterado. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en niños incluye la corrección de la causa subyacente siempre que sea posible. Para las anomalías congénitas que son tratables mediante cirugía, con frecuencia es necesario el tratamiento médico durante cierto tiempo antes de llevar a cabo la cirugía y, por lo general, se continúa durante el período postoperatorio inmediato. Para numerosos niños, sólo puede proporcionarse tratamiento médico.

En adultos de edad avanzada, los cambios del funcionamiento cardiovascular relacionados con la edad contribuyen a la insuficiencia cardíaca, pero no son suficientes para causarla⁶⁴. Es frecuente que las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca

sean diferentes y se superpongan con otras condiciones patológicas. Por lo tanto, con frecuencia, la insuficiencia cardíaca es más difícil de diagnosticar en adultos de edad avanzada que en personas más jóvenes. Debido a que los adultos de edad avanzada son más susceptibles a reacciones medicamentosas tóxicas y adversas, las dosis farmacológicas deben adaptarse y vigilarse de manera más estrecha.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un hombre de 75 años de edad con hipertensión de larga evolución y angina debida a cardiopatía coronaria se presenta con edema en los tobillos, nicturia, dificultad respiratoria agravada con la actividad y tos crónica no productiva. Cuenta con el antecedente de haber fumado 2 cajetillas al día y es exalcohólico. Su presión arterial es de 170/80 y su frecuencia cardíaca es de 100. La electrocardiografía y la radiografía de tórax indican la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.
 - A. *Relacione la presencia de hipertensión descontrolada y cardiopatía coronaria con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en este hombre.*
 - B. *Explique la importancia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo como mecanismo compensatorio y mecanismo patológico en la progresión de la insuficiencia cardíaca.*
 - C. *Explique el manejo y tratamiento para este diagnóstico.*
2. Un hombre de 21 años de edad se admite al departamento de urgencias con pérdida profusa de sangre debida a una lesión automovilística. Se

encuentra alerta y ansioso, su piel está fría y húmeda, su frecuencia cardíaca es de 135 y su presión arterial es de 100/85. Recibe líquidos intravenosos, que se iniciaron en el lugar del accidente por un técnico médico en urgencias. Se le realizaron pruebas cruzadas y tipo de sangre para transfusión y se le colocó una sonda urinaria para vigilar su gasto urinario, el cual ha sido menor de 10 ml desde la admisión al hospital y su presión arterial a disminuido a 85/70. Los esfuerzos para controlar el sangrado han sido fallidos y se prepara para cirugía de emergencia.

A. *Utilice la información respecto a los mecanismos compensatorios en el shock circulatorio para explicar los síntomas de presentación de este hombre, incluido el gasto urinario.*

B. *El tratamiento del shock hipovolémico, por lo general, está dirigido a mantener el volumen circulatorio mediante la reanimación con líquidos en vez de mantener la presión arterial a través del empleo de medicamentos vasoactivos. Explique.*

Referencias

1. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H., et al. (2005). ACC/AHA 2005 guidelines for diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 112, e154–e235.
2. Jessup M., Abraham W. T., Casey P., et al. (2009). 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation* 119, 1977–2016.
3. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 101–113, 255–264, 273–282). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
4. Opie L. H., Hasenfuss G. (2012). Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 459–486). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
5. Greenburg B., Kahn A. M. (2012). Clinical assessment of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 505–517). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
6. Tzanetos K., DeLong D., Wu R. C. (2009). Office management of patients with diastolic heart failure. *Canadian Medical Association Journal* 180, 520–527.
7. Mann D. (2012). Management of heart failure with reduced ejection fraction. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 543–577). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
8. Haney S., Sur D., Xu Z. (2005). Diastolic heart failure: A review and primary care perspective. *Journal of the American Board of Family Practice* 18, 189–195.
9. Mann D. (2012). Pathophysiology of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 487–504). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Vieillard-Baron A., Jardin F. (2008). Acute right ventricular dysfunction: Focus on acute cor pulmonale. In *Contemporary cardiology: Pulmonary hypertension* (pp. 363–381). Totowa, NJ: Humana Press.
11. Soine L. A. (2010). Heart failure and cardiogenic shock. In Woods S. L., Froelicher E. S., Motzer S. U., et al. (Eds.), *Cardiac nursing* (6th ed., pp. 555–594). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

12. Chinali M., Joffe W., Aurigemma G. P., et al. (2010). Risk factors and comorbidities in a community-wide sample of patients hospitalized with acute systolic or diastolic heart failure: The Worcester Heart Failure Study. *Coronary Heart Disease* 21, 137–143.
13. Ambrosy A., Wilcox J., Nodan S., et al. (2011). Acute heart failure syndromes: Assessment and reconstructing the heart. *Journal of Cardiovascular Medicine* 12, 258–283.
14. Francis G. S., Wilson-Tang W. H., Walsh R. A. (2011). Pathophysiology of heart failure. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 719–738). New York: McGraw-Hill.
15. Halder M. K., Walsh R. A. (2011). Molecular and cellular biology of the normal, hypertrophied, and failing heart. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 138–152). New York: McGraw-Hill.
16. Filippatos G., Zannad F. (2007). An introduction to acute heart failure syndromes: Definition and classification. *Heart Failure Review* 12, 87–90.
17. Coons J. C., McGraw M., Murall S. (2011). Pharmacotherapy for acute heart failure syndromes. *American Journal of Health-System Pharmacists* 68, 21–35.
18. Follath F., Yilmaz M. B., Delgado J. F., et al. (2011). Clinical presentation, management and outcomes in the acute heart failure global survey of standard treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Medicine* 37, 619–626.
19. Piña H. L. (Chair, Writing Group). (2003). Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 107, 1210–1225.
20. Somberg J. C., Molnar J. (2009). The management of acute heart failure and diuretic therapy. *American Journal of Therapeutics* 16, 93–97.
21. Gheorghiade M., Filippatos G. S., Felker G. M. (2012). Diagnosis and management of acute heart failure syndromes. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 517–542). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
22. MERIT-HF Study Group. (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001–2007.
23. Abraham W. T., Hasan A. (2011). Diagnosis and management of heart failure. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 748–780). New York: McGraw-Hill.
24. Metra M., Teerlink J. R., Voors A. A., et al (2009). Vasodilators in the treatment of acute heart failure: what we know, what we don't. *Heart Failure Review* 14, 299–307.
25. Stoltzfus S. (2006). The role of noninvasive ventilation: CPAP and BiPAP in the treatment of congestive HF. *Dimensions of Critical Care Nursing* 25(2), 66–70.
26. Kerber R. E. (2011). The implantable cardioverter defibrillator. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1088–1093). New York: McGraw-Hill.
27. Acker M. A., Jessup M. (2012). Surgical management of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 601–616). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
28. Patel N. D., Barreiro C. J., Williams J. A., et al. (2005). Surgical ventricular remodeling for patients with clinically advanced congestive HF and severe left ventricular dysfunction. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 24, 2202–2210.
29. Moronville M., Mieure K., Santyana E. (2011). Evaluation and management of shock states: hypovolemic, distributive and cardiogenic shock. *Journal of Pharmacy Practice* 24, 44–60.
30. Yazdani S. K., Ladich E., Virmani R. (2011). Pathology of myocardial ischemia, infarction, reperfusion, and sudden death. In Fuster V., Walsh R. A., Harrington R. A., et al. (Eds.), *Hurst's the heart* (13th ed., pp. 1306–1313). New York: McGraw-Hill.
31. O'Donovan K. (2011). Cardiogenic shock: complicating myocardial infarction: an overview. *British Journal of Cardiac Nursing* 6, 280–285.
32. Mehra M., Griffith B. P. (2012). Assisted circulation in the treatment of heart failure. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*

- (9th ed., pp. 617–626). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
33. Dutton R. P. (2007). Current concepts in hemorrhagic shock. *Anesthesiology Clinics* 25, 23–34.
 34. Landry D. W., Oliver J. A. (2001). The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine* 345, 588–595.
 35. Lieberman P. (2006). Anaphylaxis. *Medical Clinics of North America* 90, 77–95.
 36. Brown S. G. A. (2007). The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 27, 165–175.
 37. Linton E., Watson D. (2010). Recognition, assessment, and management of anaphylaxis. *Nursing Standard* 24(46), 35–39.
 38. Pollart S. M., Warniment S., Mori T. (2009). Latex allergy. *American Family Physician* 80(12), 1413–1420.
 39. Nguyen H. B., Rivers E. P., Abrahamian F. M. (2006). Severe septicemia and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals of Emergency Medicine* 48, 28–54.
 40. Russell J. A. (2006). Management of septicemia. *New England Journal of Medicine* 355, 1699–1711.
 41. Vincent J. L., Taccone F., Schmit X. (2007). Classification, incidence, and outcomes of septicemia and multiple organ failure. *Contributions to Nephrology* 156, 64–74.
 42. Lovick K. (2009). Prompt and aggressive management of septicemia gives patients the best chance of survival. *Nursing Times* 47, 20–22.
 43. Goncalvez J. P., Lailier L. (2010). Evidence-based acute management of septicemia: Rapid intervention in critical hours. *Perioperative Nursing Clinics* 5, 189–202.
 44. Steen C. (2009). Developments in the management of patients with septicemia. *Nursing Standard* 23, 48–55.
 45. Reade M., Huang D. T., Bell D., et al. (2010). Variability in management of early severe septicemia. *Emergency Medical Journal* 27, 110–115.
 46. Abraham E. (2003). Neutrophils and acute lung injury. *Critical Care Medicine* 31, S195–S199.
 47. Bream-Rouwenhorst H. R., Beltz E. A., Ross M. B., et al. (2008). Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. *American Journal of Health-System Management* 65, 29–36.
 48. Rubenfeld G. D., Herridge M. S. (2007). Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 131, 554–562.
 49. Lu Q., Xu D., Sharpe S., et al. (2011). The anatomic sites of disruption of the mucus layer directly correlate with areas of trauma/hemorrhagic shock-induced gut injury. *Journal of Trauma* 70(3), 630–635.
 50. Levi M., Toh C. H., Thachil J., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology* 145(1), 24–33.
 51. Balk R. A. (2000). Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in acute septicemia and septic shock. *Critical Care Clinics* 16, 337–352.
 52. Bernstein D. (2004). Heart failure. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Nelson W., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (17th ed., pp. 1582–1587). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 53. Rosenthal D., Chrisant M., Edens E., et al. (2004). International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 23, 1313–1333.
 54. American Heart Association. (2011). Heart disease and stroke statistics: 2011 update at a glance [En línea]. Available: www.americanheart.org/downloadable/heart/.pdf. Acceso el 1 de octubre, 2011.
 55. Thomas S., Rich M. W. (2007). Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 23, 1–10.
 56. Schwartz J. B., Zipes D. P. (2012). Cardiovascular disease in the elderly. In Bonow R.O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp.

1727–1756). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

57. Chen M. A. (2009). Heart failure with preserved ejection fraction in older adults. *The American Journal of Medicine* 122, 713–723.
58. Dhesi P., Willix R. D., Phan A., et al. (2010). Heart failure in the elderly: diastolic failure, medical therapy, women and end-of-life. *Aging Health* 6(4), 429–437.
59. Rich M. W. (2011). Heart failure in older adults. *Medical Clinics of North America* 95(3), 439–461.
60. Ahmed A., Waagstein F., Pitt B. et al (2009). Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in digitalis investigation group trial. *American Journal of Cardiology* 103, 82–87.
61. Dhaliwal A. S., Bredikis A., Habib G., et al. (2008). Digoxin and clinical outcomes in systolic heart failure patients on contemporary background heart failure therapy. *American Journal of Cardiology* 102, 1356–1360.
62. Antman E. M., Morrow D. A. (2012). ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology, and clinical features; and ST-elevation myocardial infarction: Management. In Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., et al. (Eds.), *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (9th ed., pp. 1087–1110, 1111–1171). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
63. Cheng J. W., Ryback I. (2010). Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacology* 8, 419–427.
64. Imazio M., Cotroneo A., Gaschino G., et al. (2008). Management of heart failure in elderly people. *International Journal of Clinical Practice* 62, 270–280.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 9

Trastornos de la función respiratoria

La Sra. French, de 24 años de edad, se presenta en la unidad de urgencias con dificultad para respirar (DPR) y tos no productiva. Sus signos vitales son los siguientes: temperatura, 99,3 °F; frecuencia cardíaca, 132 lpm; frecuencia respiratoria, 20 lpm; presión arterial de 110/64 mm Hg y oximetría de pulso del 94% en aire ambiente. El examen físico revela sonidos respiratorios reducidos en el lado derecho, dolor torácico agudo con la inspiración y ardor en la pantorrilla derecha. La Sra. French ha tomado anticonceptivos orales a diario durante 6 años pero no toma otros medicamentos. Fuma una cajetilla de cigarros por día. No hay historial familiar significativo. Una electrocardiograma (ECG) muestra taquicardia sinusal. La radiografía torácica no es significativa. Una electrocardiografía axial computarizada (TC) revela un pequeño trombo en la arteria pulmonar principal derecha. Al momento de presentarse, los gases de la sangre arterial (GSA) son como sigue: pH, 7,47; PaCO₂, 31 mm Hg; PaO₂, 86 mm Hg; SaO₂, 93%; y HCO₃⁻, 24 mEq/l. Estos valores indican la presencia de alcalosis respiratoria. Los niveles séricos están dentro de los límites normales, excepto el dímero d, 0,7 mg/l (normal: <0,5 mg/l) y troponina I, 0,4 ng/ml (normal: <0,0 ng/ml a 0,2 ng/ml). A la Sra. French se le diagnostica embolismo pulmonar y se instituye tratamiento inmediato con heparina.

Hay más información de la Sra. French en los capítulos 35 y 37.

Estructura y función del sistema respiratorio

35

Sheila Grossman

ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Vías respiratorias de conducción

Vías respiratorias nasofaríngeas

Laringe

Árbol traqueobronquial

Pulmones y vías respiratorias

Lóbulos

Alvéolos

Vasculatura pulmonar y suministro linfático

Circulación pulmonar y bronquial

Circulación linfática

Inervación

Pleura

INTERCAMBIO DE GASES ENTRE LA ATMÓSFERA Y LOS PULMONES

Propiedades básicas de los gases

Ventilación y mecanismos de respiración

Presiones respiratorias

Caja torácica y músculos respiratorios

Distensibilidad pulmonar
Flujo de aire en las vías respiratorias

Volúmenes pulmonares
Estudios de la función pulmonar
Eficiencia y el trabajo de respirar

INTERCAMBIO Y TRANSPORTE DE GASES

Ventilación

Distribución de la ventilación
Espacio de aire muerto

Perfusión

Distribución del flujo sanguíneo
Vasoconstricción inducida por hipoxia
Derivación

Incompatibilidad de la ventilación y la perfusión Difusión

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono

Transporte de oxígeno Transporte de dióxido de carbono

CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Centro respiratorio

Regulación de la respiración

Quimiorreceptores
Receptores pulmonares

Reflejo tusígeno

Disnea

El sistema respiratorio comprende las vías respiratorias y los pulmones; su función principal es el intercambio de gas. El oxígeno del aire se transfiere a la sangre y el dióxido de carbono de la sangre se elimina hacia la atmósfera. Además del intercambio de gas, los pulmones sirven como una defensa del hospedero, al proporcionar una barrera entre el ambiente externo y el interior del cuerpo. Por último, el pulmón es también un órgano metabólico que sintetiza y metaboliza diferentes compuestos.

Este capítulo se centra en la organización estructural del sistema respiratorio, intercambio de gases entre la atmósfera y los pulmones; intercambio de gases en los pulmones y su transporte en la sangre, y control de la respiración.



ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Expresar la diferencia entre la conducción y las vías respiratorias.
- Describir el movimiento del aire por las vías respiratorias, comenzando en la nariz y la orofaringe, y moviéndose hacia los tejidos respiratorios del pulmón.
- Diferenciar la función de las circulaciones bronquial y pulmonar que suministran los pulmones.

El sistema respiratorio consiste en los pasajes de aire (2 pulmones) y los vasos sanguíneos que los alimentan. Consta también de las estructuras que proporcionan un mecanismo ventilador, es decir, la caja torácica y los músculos respiratorios, que incluyen el diafragma y el músculo respiratorio principal.

Los pulmones son órganos blandos, esponjosos, en forma de cono, localizados lado a lado en la cavidad torácica (figura 35-1). Están separados entre sí por el *mediastino* (es decir, el espacio entre los pulmones) y su contenido: el corazón, vasos sanguíneos, nodos linfáticos, fibras nerviosas, glándula del timo y esófago. La parte superior del pulmón, que descansa en la parte superior de la cavidad torácica, se llama *ápice*, y la parte inferior, que se apoya en el diafragma, se conoce como la *base*. Los pulmones se dividen en lóbulos, 3 en el pulmón derecho y 2 en el izquierdo.

Funcionalmente, el sistema respiratorio puede dividirse en 2 partes: las *vías respiratorias conductoras*, por las que se mueve el aire a medida que pasa entre la atmósfera y los pulmones, y los *tejidos respiratorios* de los pulmones, en donde tiene lugar el intercambio de gas.

PUNTOS CLAVE

VÍAS CONDUCTORAS Y RESPIRATORIAS

- La respiración requiere ventilación o movimiento de gases hacia y desde los pulmones; perfusión, o movimiento de sangre por los pulmones, y difusión de gases entre los pulmones y la sangre.

- La ventilación depende de las vías de conducción, que incluyen la nasofaringe y orofaringe, laringe y árbol traqueobronquial, que mueve el aire dentro y fuera de los pulmones pero sin participar en el intercambio de gas.
- El intercambio de gas tiene lugar en las vías respiratorias de los pulmones, en donde los gases se difunden por la membrana alveolar-capilar cuando se intercambian el aire en los pulmones y la sangre que fluye por los capilares pulmonares.

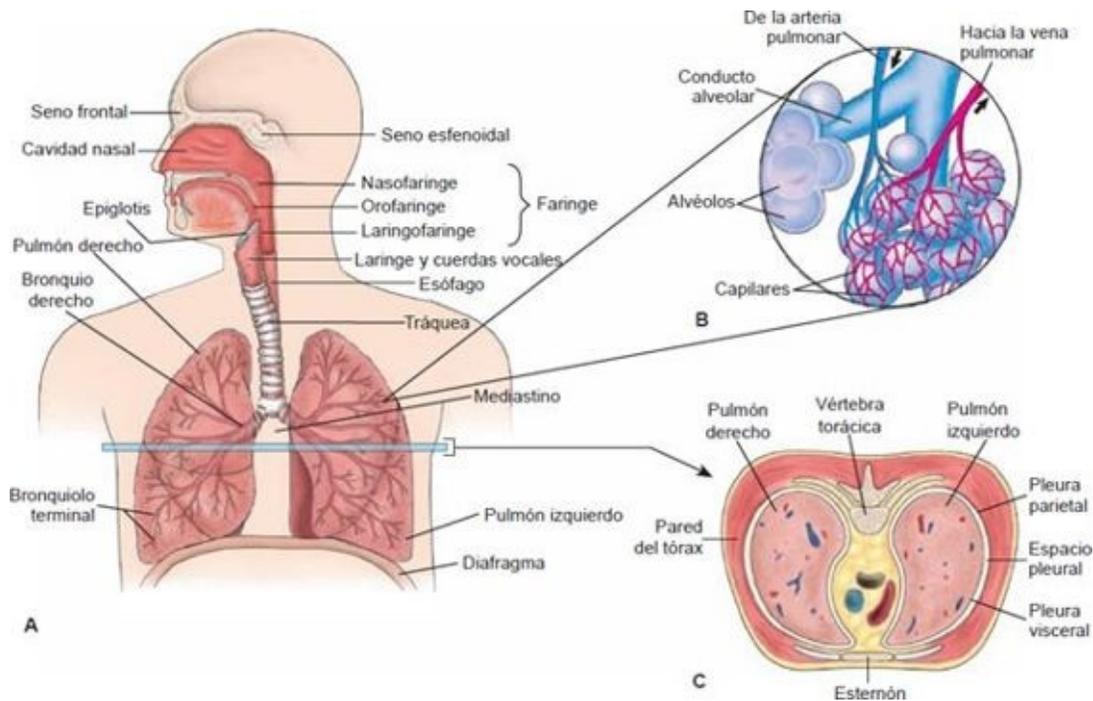


FIGURA 35-1 • El sistema respiratorio. (A) Estructura respiratoria superior y estructura del tórax, (B) alvéolos y (C) una sección transversal horizontal de los pulmones (de Smeltzer C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols., (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 488). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Vías respiratorias de conducción

Las vías respiratorias de conducción consisten en los pasajes nasales, boca y faringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos (figura 35-1). Además de funcionar como un conducto para flujo de aire, las vías respiratorias de conducción sirven para «acondicionar» el aire inspirado. El aire que respiramos se calienta, filtra y humedece a medida que se mueve por estas estructuras. El calor se transfiere al aire desde la sangre que fluye por las paredes de los pasajes

respiratorios. La capa mucociliar remueve materia extraña y el agua de las membranas mucosas se utiliza para humedecer el aire.

Una combinación de cartílago, fibras elásticas y de colágeno, y músculo liso da a las vías respiratorias la rigidez y flexibilidad necesarias para mantener la permeabilidad y asegurar un suministro ininterrumpido de aire. La mayor parte de las vías de conducción están revestidas con epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, que contiene un mosaico de glándulas que secretan mucosidad, células ciliadas con proyecciones parecidas al cabello, y glándulas serosas que secretan un líquido acuoso que contiene enzimas bacterianas (figura 35-2). Poco a poco, la capa epitelial se vuelve más delgada cuando se mueve desde el epitelio pseudoestratificado de los bronquios al epitelio cúbico de los bronquiolos y luego al epitelio escamoso de los alvéolos.

La mucosidad producida por las células epiteliales en las vías respiratorias conductoras forma una capa, llamada *manto mucociliar*, que protege el sistema respiratorio atrapando polvo, bacterias y otras partículas extrañas que entran a las vías respiratorias. Los cilios, que están en constante movimiento, mueven el manto mucociliar con sus partículas atrapadas como si fuese una escalera hacia la orofaringe. En este punto, el manto mucociliar se expectora o se traga. La función de los cilios en la limpieza de las vías respiratorias inferiores es óptima cuando existen niveles normales de oxígeno. La función se ve afectada cuando los niveles de oxígeno son más altos o más bajos de lo normal. Condiciones desecantes, como respirar aire caliente no humidificado durante los meses de invierno, afectan también el funcionamiento. Fumar cigarrillos desacelera o paraliza la motilidad de los cilios. Esta desaceleración permite que se acumulen residuos del humo del tabaco, polvo y otras partículas en los pulmones, lo que disminuye la eficiencia de este sistema de defensa pulmonar. Se cree que estos cambios contribuyen al desarrollo de bronquitis crónica y enfisema.

El agua contenida en las membranas mucosas de la vía respiratoria superior y el árbol traqueobronquial mantiene húmedas las vías respiratorias de conducción. La capacidad del aire para mantener la humedad sin condensación se incrementa cuando sube la temperatura. Así, el aire en los alvéolos, que se mantiene a la temperatura corporal, contiene por lo general una humedad mayor que el aire a temperatura atmosférica que respiramos. La diferencia entre la humedad contenida en el aire que respiramos y la que se encuentra en los alvéolos se extrae de la superficie húmeda de las membranas mucosas que revisten las vías respiratorias conductoras. Ésta es una fuente de pérdida de agua insensible. Cuando una persona tiene fiebre, el vapor de agua aumenta en los pulmones, lo que causa que se pierda más agua de la mucosa respiratoria.

También, a menudo la fiebre va acompañada de un incremento en la frecuencia respiratoria, de manera que más aire que necesita hidratarse para pasar por las vías respiratorias. Como resultado, las secreciones respiratorias se engrosan, evitan el libre movimiento de los cilios y afectan la función protectora del sistema de defensa mucociliar. Esto es particularmente cierto en personas cuya ingesta de líquidos es inadecuada o en quienes experimentan deshidratación debido a otra causa patológica.

Vías respiratorias nasofaríngeas

Durante la respiración normal, la nariz es la ruta preferida para la entrada de aire hacia el tracto respiratorio. A medida que éste pasa por los pasajes nasales, se filtra, entibia y humidifica. Los pasajes lineales externos están revestidos con vellosidades gruesas, que filtran y atrapan polvo y otras partículas grandes del aire. La porción superior de la cavidad nasal está revestida con una membrana mucosa que contiene una rica red de pequeños vasos sanguíneos. Esta porción de la cavidad nasal proporciona calor y humedad al aire que respiramos.

La boca sirve como una vía respiratoria alterna cuando los pasajes nasales se taponan o cuando hay necesidad de intercambiar grandes cantidades de aire (p. ej., durante el ejercicio). La orofaringe se extiende posteriormente del paladar blando a la epiglotis. La orofaringe es la única abertura entre la nariz, boca y pulmones. Tanto el alimento deglutido, en su camino al esófago, como el aire, en su trayecto a la laringe, pasan por ella. La obstrucción de la orofaringe ocasiona cese inmediato de la ventilación. El control neural de la lengua y los músculos faríngeos podrían verse afectados en el coma y otros trastornos neurológicos. En estas afecciones, la lengua retrocede hacia la faringe y obstruye las vías respiratorias, en particular si la persona está recostada sobre su espalda. La hinchazón de las estructuras faríngeas causada por lesión, infección, reacción alérgica grave o la presencia de un cuerpo extraño predispone también a la obstrucción de las vías respiratorias.

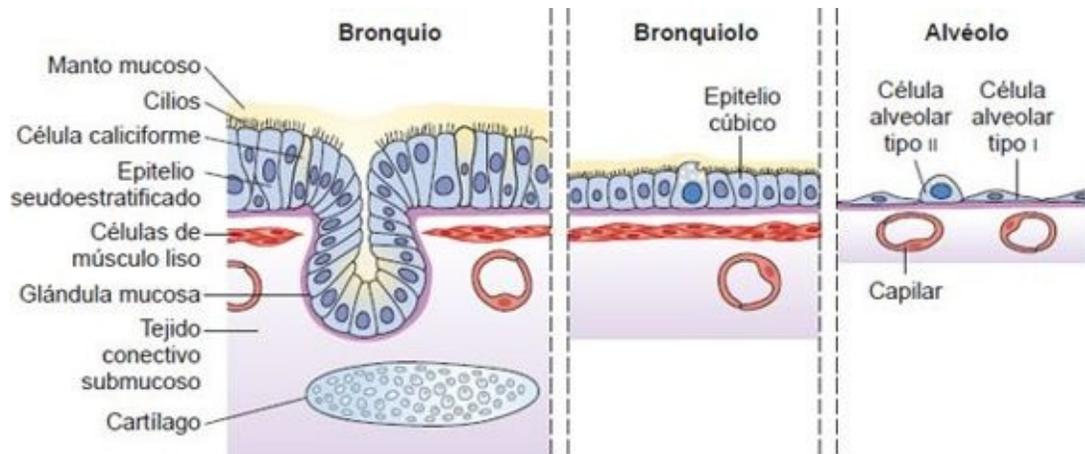


FIGURA 35-2 • Estructura de la pared de las vías respiratorias: bronquio, bronquiolo y alvéolo. La pared bronquial contiene epitelio pseudoestratificado, células de músculo liso, glándulas mucosas, tejido conectivo y cartilago. En los bronquiolos más pequeños se encuentra un epitelio simple, no hay cartilago y la pared es más delgada. La pared alveolar está diseñada para el intercambio de gas, en vez del soporte estructural (de Porth C. M. (2011). *Essentials of pathophysiology* (3^a ed., p. 515). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Laringe

La laringe conecta la orofaringe con la tráquea. Se localiza entre la vía respiratoria superior y los pulmones. Las paredes de la laringe están soportadas por estructuras cartilagosas firmes que evitan el colapso durante la inspiración. Las funciones de la laringe pueden dividirse en 2 categorías: las relacionadas con el habla y las que protegen a los pulmones de sustancias distintas al aire.

La cavidad de la laringe se divide en 2 pares de pliegues parecidos a estantes que se extienden del frente hacia atrás con una abertura en la línea media (figura 35-3). El par superior de pliegues, llamados *pliegues vestibulares*, tiene una función protectora. El par inferior de pliegues, llamados *pliegues vocales*, produce las vibraciones requeridas para producir sonidos vocales. Los pliegues vocales y la abertura alargada entre ellos se denominan *glotis*. Un conjunto complejo de músculos controla la abertura y el cierre de ésta. La *epiglotis*, que se localiza arriba de la laringe, es una pieza de cartilago en forma de hoja, grande, cubierta con epitelio. Cuando sólo fluye aire por la laringe, la entrada de ésta se abre y los bordes libres de la epiglotis apuntan hacia arriba. Durante la deglución, la laringe es jalada hacia arriba y los bordes libres de la epiglotis se mueven hacia abajo para cubrir la laringe, dirigiendo así los líquidos y alimentos hacia el esófago.

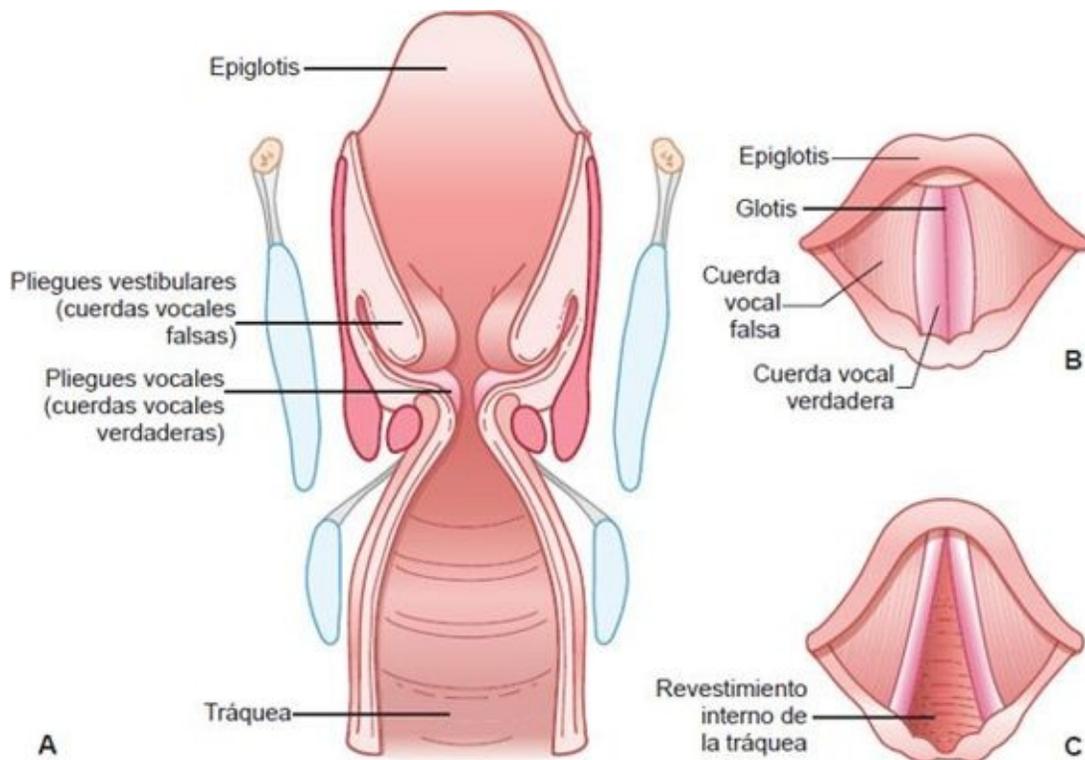


FIGURA 35-3 • (A) Sección coronal que muestra la posición de la epiglotis, los pliegues vestibulares (cuerdas vocales verdaderas), pliegues vocales (cuerdas vocales falsas) y la glotis. (B) Cuerdas vocales vistas desde arriba con la glotis cerrada y (C) con la glotis abierta.

Además de la abertura y cierre de la glotis para el habla, los pliegues vocales de la laringe pueden realizar una función de esfínter, cerrando las vías respiratorias. Cuando se confrontan con sustancias distintas al aire, los músculos de la laringe se contraen y cierran la vía respiratoria. Al mismo tiempo, se inicia el reflejo tusígeno, como un medio para eliminar una sustancia extraña de la vía respiratoria. Si el mecanismo de deglución está paralizado total o parcialmente, el alimento y los líquidos pueden entrar a las vías respiratorias en lugar del esófago cuando una persona intenta deglutir. Estas sustancias no son fácilmente removidas. Cuando son jaladas hacia los pulmones, pueden causar una afección inflamatoria grave llamada *neumonía por aspiración*.

Árbol traqueobronquial

El árbol traqueobronquial, que consiste en la tráquea, bronquios y bronquiolos, puede verse como un sistema de tubos ramificados que fluyen por los lóbulos de los pulmones. Existen cerca de 23 niveles de ramificación; comienzan con las vías conductoras y terminan con las vías respiratorias, en donde tiene lugar el intercambio de gas (figura 35-4).

La tráquea es un tubo continuo que une la laringe y los bronquios mayores

de los pulmones. Las paredes de la tráquea son soportadas por anillos en forma de herradura o C del cartílago hialino, que evitan que colapse cuando la presión en el tórax se vuelve negativa (figura 35-5). La parte abierta del anillo en C, que linda con el esófago, se une mediante el músculo liso. Ya que esta porción de la tráquea no es rígida, el esófago puede expandirse hacia adelante cuando el alimento deglutido pasa a través de él.

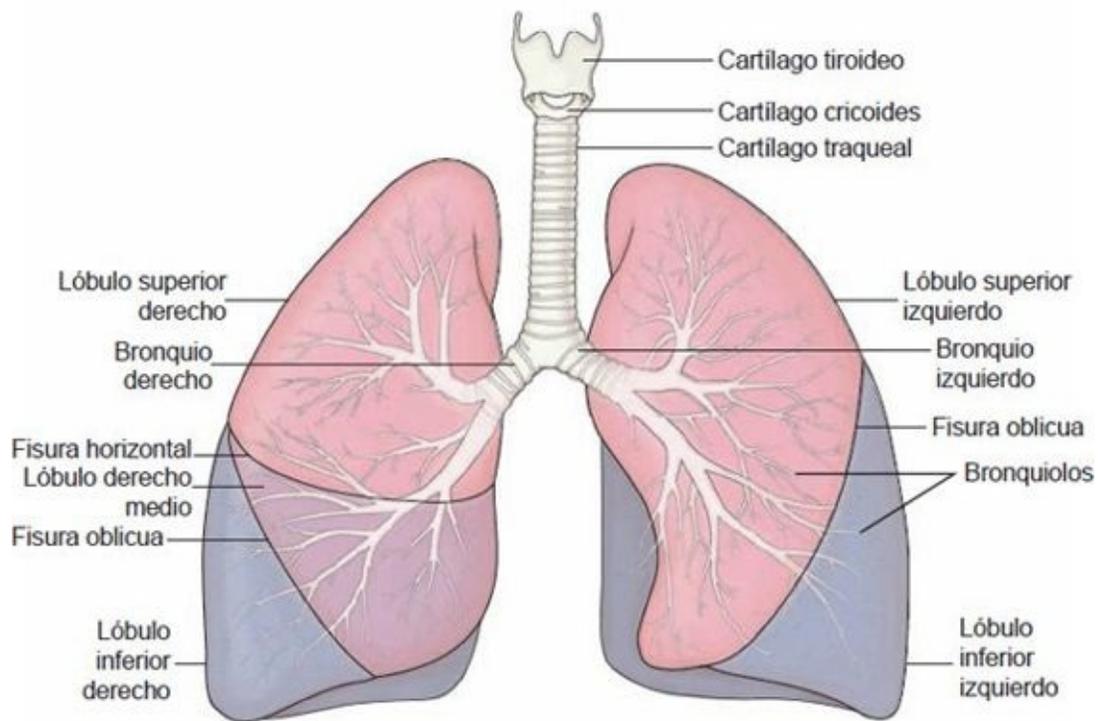


FIGURA 35-4 • Vista anterior de los pulmones. Los pulmones están constituidos por 5 lóbulos. El pulmón derecho tiene 3 lóbulos (superior, medio, inferior); el izquierdo tiene 2 (superior e inferior). Los lóbulos se subdividen además en fisuras. El árbol bronquial se infla con aire para llenar los lóbulos (de Smeltzer C., Bare B. G., Hinkle J. L., y cols., (2009). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 489). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La tráquea se extiende hasta el borde superior de la quinta vértebra torácica, donde se divide para formar los bronquios principales derecho e izquierdo. Entre los bronquios principales está un borde parecido a una quilla, llamado *carina* (figura 35-6). La mucosa de la carina es muy sensible. Por ejemplo, la tos violenta comienza cuando un objeto extraño (p. ej., una uva entera, un trozo grande de *hot dog* o incluso la punta del catéter de succión) hace contacto con ella. La estructura de los bronquios primarios es similar a la tráquea en tanto estas vías respiratorias están revestidas con una superficie mucosa y soportadas por anillos cartilagosos. Cada bronquio primario, acompañado de arterias

pulmonares, venas y vasos linfáticos, entra al pulmón por una rendija llamada *hilio*.

Al entrar a los pulmones, cada bronquio primario se divide en bronquios secundarios o lobulares que alimentan a cada uno de los lóbulos del pulmón, 3 en el pulmón derecho y 2 en el izquierdo (figura 35-6). El bronquio del lóbulo medio derecho es de un diámetro y longitud relativamente pequeño y, a veces, se curva de manera abrupta cerca de su bifurcación. Está rodeado por un collar de nodos linfáticos que drenan los lóbulos medio e inferior, y de manera particular está sujeto a obstrucción. A su vez, los bronquios secundarios se dividen para formar los bronquios segmentarios, que alimentan a los segmentos broncopulmonares del pulmón. La tráquea es la generación cero, los 2 bronquios del tallo principal son la primera generación y a medida que las vías respiratorias se hacen cada vez más pequeñas, se identifica su número de generación (figura 35-7).

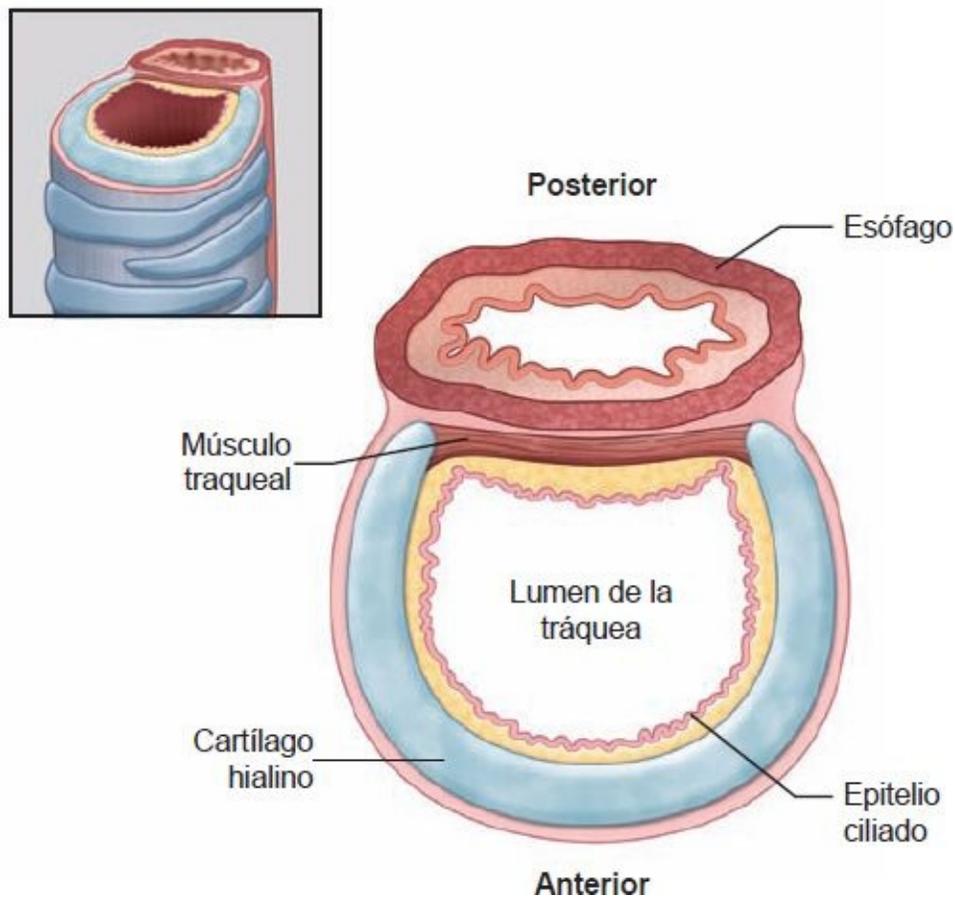


FIGURA 35-5 • Sección transversal de la tráquea que ilustra su relación con el esófago, la posición de los anillos de cartílago hialino de soporte en su pared y, el músculo traqueal que une los extremos libres de los anillos de cartílago.

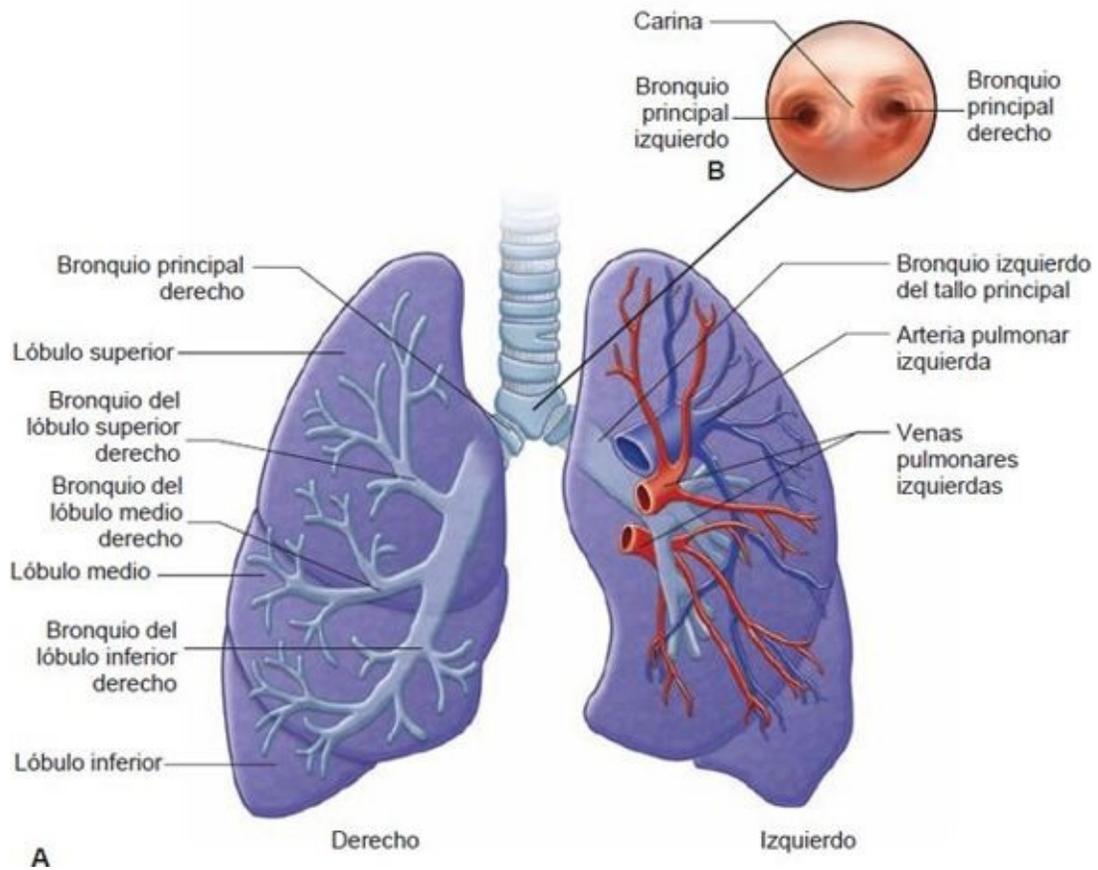


FIGURA 35-6 • (A) Vista anterior de las estructuras respiratorias que incluye los lóbulos del pulmón, la laringe, tráquea y los bronquios principales a la izquierda, y la arteria pulmonar principal y la vena a la derecha. **(B)** La carina se localiza en la bifurcación en los bronquios del tallo principal derecho e izquierdo.

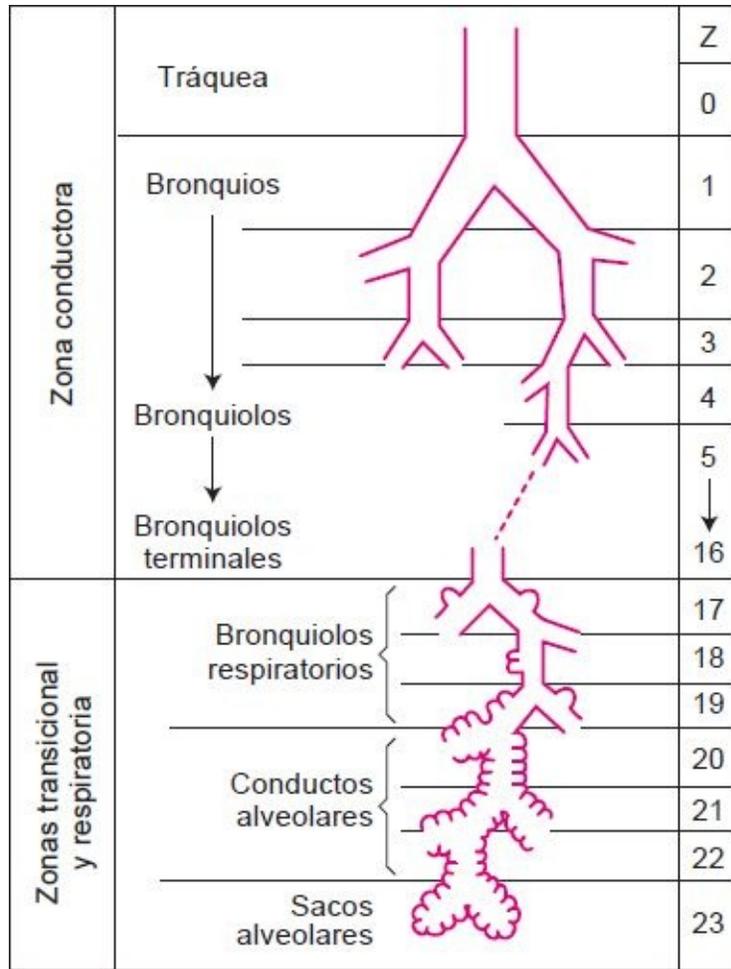


FIGURA 35-7 • Idealización de las vías respiratorias humanas. Las primeras 16 generaciones (Z) constituyen las vías respiratorias conductoras y las generaciones 17 a 23 constituyen las vías respiratorias. En la infancia, las vías respiratorias aumentan su diámetro y longitud, y el número y tamaño de los alvéolos se incrementa hasta la adolescencia, cuando el desarrollo respiratorio madura como el de un adulto (de West J. B. (2008) *Respiratory physiology: The essentials* (8^a ed., p. 6). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

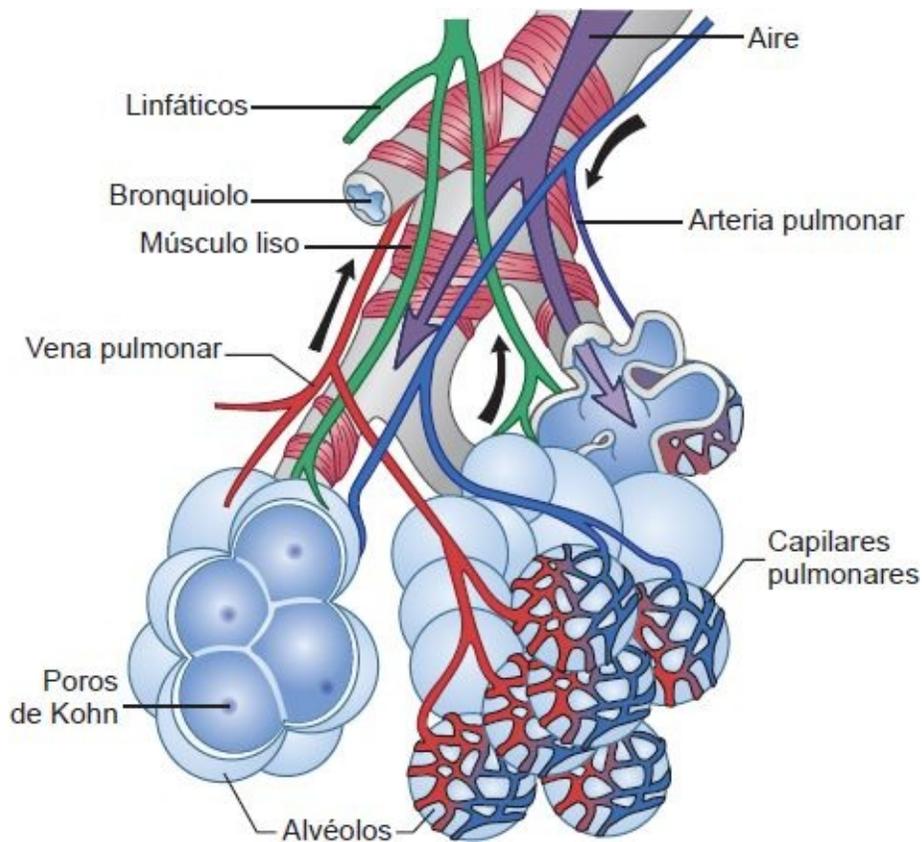


FIGURA 35-8 • Lóbulo del pulmón que muestra las fibras musculares lisas bronquiales, los vasos sanguíneos pulmonares y linfáticos.

Existen 10 segmentos en el pulmón derecho y 9 en el izquierdo; se identifican de acuerdo con su ubicación en el pulmón (p. ej., el segmento atípico del lóbulo superior derecho) y son las unidades más pequeñas nombradas en el pulmón. Los trastornos pulmonares como la atelectasia y la neumonía se localizan con frecuencia en un segmento broncopulmonar particular. La estructura de los bronquios secundarios y segmentarios es similar. Sin embargo, las placas irregulares de cartílago hialino que rodean por completo el lumen de los bronquios reemplazan los anillos de cartílago en forma de C. Además, hay 2 capas de músculo liso en espiral en direcciones opuestas (figura 35-8).

Los bronquios segmentarios continúan ramificándose, formando bronquios más pequeños, hasta que se convierten en bronquios terminales, la más pequeña de las vías respiratorias conductoras; a medida que se ramifican y se vuelven más pequeños, su estructura de pared cambia. El cartílago disminuye de manera gradual y hay un incremento en el músculo liso y el tejido elástico (con respecto al espesor de la pared). En el momento en que se llega a los bronquiolos no hay cartílago presente y sus paredes están compuestas sobre todo de músculo liso y fibras elásticas. El broncoespasmo, o contracción de estos músculos, causa

estrechamiento de los bronquiolos e impide el flujo de aire. Las fibras elásticas, que irradian desde la capa externa de la pared bronquial y conectan con las fibras elásticas que surgen de otras partes del árbol bronquial, ejercen tensión en las paredes bronquiales. Al jalar de manera uniforme en todas direcciones, las fibras elásticas ayudan a mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

Pulmones y vías respiratorias

Los pulmones son las estructuras funcionales del sistema respiratorio. Además de su función de intercambio de gas, inactivan sustancias vasoactivas como bradiquinina; convierten la angiotensina I en angiotensina II y sirven como un reservorio para el almacenamiento de sangre.

Lóbulos

La función de intercambio de gas del pulmón tiene lugar en los lóbulos, que son las unidades funcionales más pequeñas de los pulmones. Una rama de un bronquiolo terminal, una arteriola, los capilares pulmonares y una vénula alimentan a cada lóbulo (figura 35-8).

El intercambio de gas se da en los bronquiolos respiratorios pulmonares y los ductos, y sacos alveolares. La sangre entra a los lóbulos por una arteria pulmonar y sale por una vena pulmonar. Las estructuras linfáticas rodean el lóbulo y ayudan a la remoción de proteínas plasmáticas y otras partículas de los espacios intersticiales.

A diferencia de los bronquios más grandes, los bronquiolos respiratorios están revestidos con epitelio simple en vez de epitelio pseudoestratificado ciliado (figura 35-2); carecen también del soporte cartilaginoso de las vías respiratorias más grandes. En cambio, se unen al tejido elástico parecido a una esponja que contiene los espacios de aire alveolar.

Alvéolos

Los alvéolos son los espacios terminales del tracto respiratorio y los sitios reales de intercambio de gas entre el aire y la sangre. Cada alvéolo es una pequeña saculación de bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares (figura 35-8). Los sacos alveolares son estructuras de pared delgada en forma de taza que se separan entre sí por delgados tabiques alveolares. Una simple red de capilares ocupa la mayor parte de los tabiques; por tanto, la sangre está expuesta al aire en ambos lados. En el pulmón adulto existen cerca de 300 millones de alvéolos, con un área superficial total de 50 m² a 100 m² aproximadamente¹. A

diferencia de los bronquiolos, que son tubos con sus propias paredes separadas, los alvéolos son espacios interconectados que no tienen paredes separadas. Como resultado de esta configuración, hay una mezcla continua de aire en las estructuras alveolares. Pequeños orificios en las paredes alveolares, los poros de Kohn, contribuyen también a la mezcla de aire.

El epitelio alveolar está compuesto de 2 tipos de células: células alveolares tipo I y tipo II (figura 35-9). Los alvéolos contienen células cepillo y macrófagos. Se cree que las células cepillo, que son menos en número, actúan como receptores que monitorean la calidad del aire de los pulmones, mientras que los macrófagos, presentes en el lumen alveolar y el tabique de los alvéolos, sirven para remover material problemático del pulmón.

Células alveolares tipo I. Conocidas también como *neumocitos tipo II*, son células escamosas en extremo delgadas, con un citoplasma delgado y núcleo aplanado que ocupan cerca del 95% del área superficial de los alvéolos. Están unidas entre sí y a otras células mediante la obstrucción de uniones. Estas uniones forman una barrera efectiva entre el aire y los componentes de la pared alveolar. Las células alveolares tipo I son incapaces de división celular.

Células alveolares tipo II. Conocidas también como *neumocitos tipo II*, son pequeñas células cúbicas localizadas en las esquinas de los alvéolos. Las células tipo II son tan numerosas como las células tipo I, pero, dada su forma diferente, cubren sólo cerca del 15% del área superficial alveolar. Las células tipo II sintetizan tensoactivo pulmonar, una sustancia que disminuye la tensión superficial en los alvéolos y propicia una mayor facilidad de inflación pulmonar. Son también células progenitoras para las células tipo I. Después de la lesión pulmonar, proliferan y restauran las células alveolares tipo I y tipo II.

El tensoactivo pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se sintetizan en las células alveolares tipo II. Estas últimas son ricas en mitocondrias y, además, metabólicamente activas. Su citoplasma atípico contiene pilas de láminas de membrana paralelas o laminillas, llamadas cuerpos laminares. La secreción de tensoactivo tiene lugar por exocitosis. Dentro del pulmón, la principal ruta de eliminación de tensoactivo es a través de la recaptación mediante las células tipo II. Después de la recaptación, los fosfolípidos son reciclados o degradados y reutilizados en la síntesis de nuevos fosfolípidos.

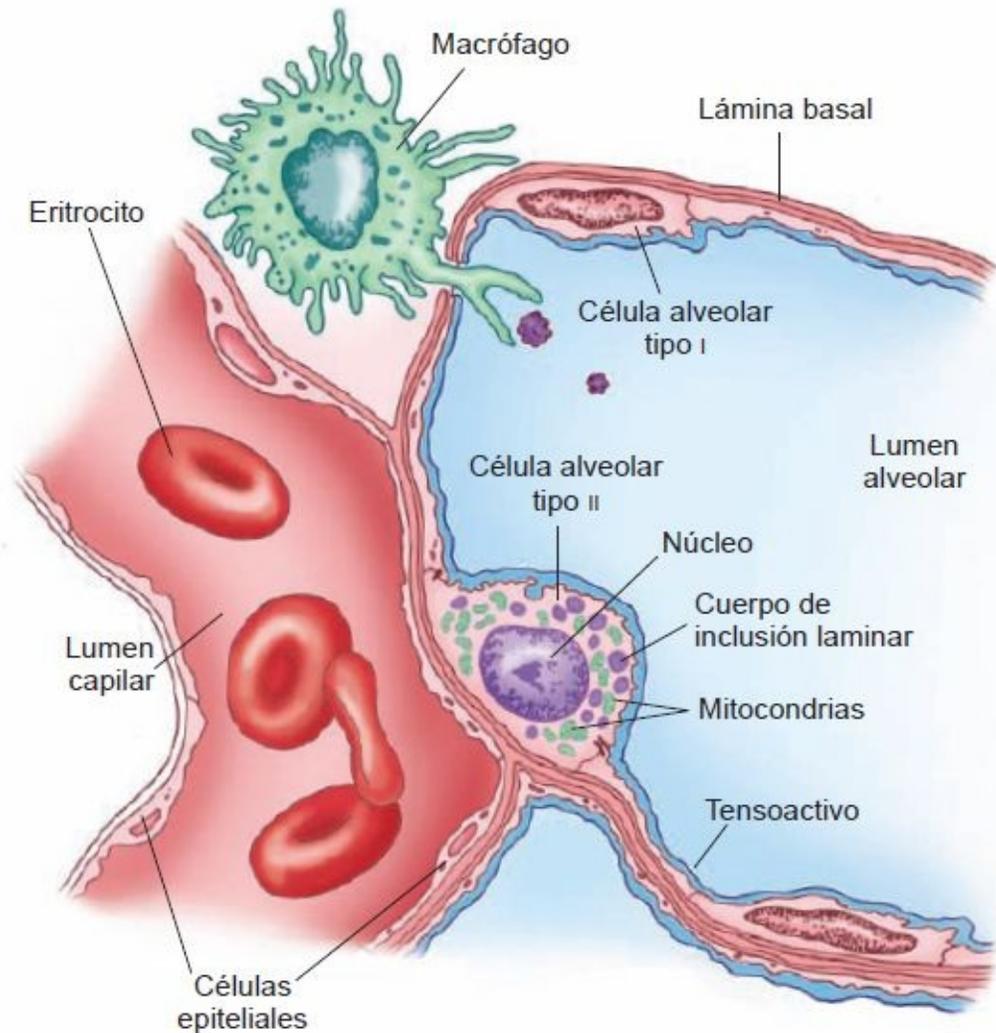


FIGURA 35-9 • Esquema de las células alveolares tipo I y tipo II y su relación con los alvéolos y capilares pulmonares. Las células alveolares tipo I constituyen la mayor parte de la superficie alveolar. Las células alveolares tipo II, que producen tensoactivo, se localizan en las esquinas, entre alvéolos adyacentes. Se muestran también las células endoteliales, que revisten los capilares pulmonares, y un macrófago alveolar.

Las moléculas de tensoactivo producidas por las células alveolares tipo II reducen la tensión superficial en la interfase aire-epitelio y modulan las funciones inmunes del pulmón. Existen 4 tipos de tensoactivo, cada uno con una estructura molecular diferente: apoproteínas tensoactivas A (SP-A), B (SP-B), C (SP-C) y D (SP-D). SP-B y SP-C reducen la tensión superficial en la interfase aire-epitelio e incrementan la distensibilidad pulmonar y facilidad de inflación del pulmón. SP-B es en especial importante para la generación de la película reductora de superficie que hace posible la expansión del pulmón. Por ejemplo, los trastornos por insuficiencia de SP-B son con frecuencia resultado de trastornos por un solo gen que causan disfunción respiratoria aguda o crónica².

SP-C es necesaria para disminuir la tensión superficial y detener el colapso alveolar expiratorio terminal³. SP-A y SP-D no reducen la tensión superficial, pero contribuyen con las defensas huésped que protegen contra patógenos que han entrado al pulmón. Son los miembros de la familia de la proteína colectina, que funciona como una parte del sistema inmune congénito. En conjunto opsonizan patógenos, incluso bacterias y virus, para facilitar la fagocitosis mediante macrófagos. Regulan también la producción de mediadores inflamatorios. SP-A y SP-D son directamente bactericidas, lo que significa que pueden matar bacterias en ausencia de células efectoras del sistema inmune. SP-D pueden utilizarse para predecir problemas con la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Ambas afecciones pueden predecirse mejor mediante una combinación de biomarcadores (SP-D, factor quimiotáctico de neutrófilos e interleucina-8) y predictores clínicos (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III [APACHE III]). Por consiguiente, resulta más significativo medir SP-D en personas que experimentan traumatismo torácico⁴.

Macrófagos alveolares. Los macrófagos están presentes en el tejido conectivo del tabique y en los espacios de aire de los alvéolos. Son responsables de la remoción de sustancias problemáticas de los alvéolos. En los espacios de aire barren la superficie para remover partículas inhaladas, como polvo y polen. Algunos macrófagos pasan al árbol bronquial en la mucosa y se eliminan mediante deglución o tosiendo cuando llegan a la faringe. Otros entran al tejido conectivo septal, donde, llenos de material fagocitado, permanecen de por vida. Así, en la autopsia, los residentes urbanos, así como los fumadores, muestran a menudo muchos macrófagos alveolares llenos de carbono y otras partículas contaminantes del ambiente. Los macrófagos alveolares fagocitan también agentes infecciosos insolubles, como *Mycobacterium tuberculosis*. Los macrófagos activados se agregan entonces para formar un granuloma encapsulado en fibrina, llamado *tubérculo*, para contener la infección. El bacilo tuberculoso puede permanecer inactivo en esta etapa o ser reactivado años después, cuando la tolerancia inmunitaria de la persona disminuye como resultado de la edad avanzada, enfermedad o tratamiento inmunosupresor.

Vasculatura pulmonar y suministro linfático

Circulación pulmonar y bronquial

Los pulmones se abastecen con una alimentación sanguínea dual, las circulaciones pulmonares y bronquial. La circulación pulmonar surge de la

arteria pulmonar y proporciona la función de intercambio de gas de los pulmones (figura 35-8). La sangre desoxigenada sale del corazón derecho por la arteria pulmonar. La arteria pulmonar se divide en una arteria pulmonar izquierda que entra al pulmón izquierdo, y una arteria pulmonar derecha que entra al pulmón derecho. El regreso de la sangre oxigenada al corazón se da mediante las venas pulmonares, que desembocan en la aurícula izquierda. Ésta es la única parte de la circulación en donde las arterias llevan sangre desoxigenada y las venas llevan sangre oxigenada.

La circulación bronquial distribuye sangre a las vías respiratorias conductoras y las estructuras de soporte del pulmón; tiene también una función secundaria: calentar y humidificar el aire entrante a medida que se mueve por las vías respiratorias conductoras. Las arterias bronquiales salen de la aorta torácica y entran a los pulmones con los bronquios mayores. Se dividen y subdividen junto con los bronquios a medida que se salen hacia los pulmones, proporcionando oxígeno a éstos y otras estructuras pulmonares. La sangre de los capilares en la circulación bronquial drena hacia las venas bronquiales, donde la sangre de las venas bronquiales más grandes desembocan en la vena cava. La sangre de las venas bronquiales más pequeñas se vacía en las venas pulmonares. Dado que la circulación bronquial no participa en el intercambio de gas, esta sangre se desoxigena. Como resultado, diluye la sangre oxigenada y vuelve al lado izquierdo del corazón por las venas pulmonares.

Los vasos sanguíneos bronquiales son los únicos que pueden experimentar angiogénesis (formación de nuevos vasos) y desarrollar circulación colateral cuando se obstruyen los vasos en la circulación pulmonar, como en el embolismo pulmonar. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos ayuda a mantener vivo el tejido pulmonar hasta que se restablece la circulación pulmonar.



¿Recuerda a la Sra. French, la persona con embolismo pulmonar a quien conoció al comienzo de la unidad? En el embolismo pulmonar, un área de la vasculatura pulmonar es obstruida por un émbolo, lo que afecta el flujo de sangre hacia los alvéolos e interfiere con el intercambio de gas.

Circulación linfática

Los pulmones son abastecidos también con drenaje linfático, que es análogo a su suministro sanguíneo dual. Un conjunto de vasos linfáticos, los vasos superficiales, drena la superficie del pulmón y viaja en el tejido conectivo de la pleura visceral. Un segundo conjunto de vasos, los vasos linfáticos profundos,

sigue las arterias pulmonares, venas pulmonares y árbol bronquial hacia abajo hasta el nivel de los bronquiolos respiratorios (figura 35-8). Ambos sistemas tienen numerosas interconexiones y forman redes que drenan hacia los nodos linfáticos hiliares en la base de cada pulmón. Las partículas que entran al pulmón se eliminan en parte en estos canales, como las proteínas plasmáticas que han escapado de los capilares pulmonares. Esta última función es en especial importante para mantener secos los pulmones y evitar la acumulación de líquido en la cavidad pleural.

Inervación

Las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo inervan el pulmón. Su estimulación parasimpática, a través del nervio vago, se encarga del tono del músculo liso ligeramente restringido en el pulmón normal en reposo. No hay inervación motora voluntaria del pulmón ni fibras de dolor. Las fibras de dolor se encuentran sólo en la pleura.

La estimulación del sistema nervioso parasimpático origina la constricción de las vías respiratorias y el incremento de la secreción glandular. La inervación parasimpática del pulmón surge de los núcleos vagales en la médula. Las fibras preganglionares de los núcleos vagales descienden en el nervio vago hacia ganglios adyacentes a las vías respiratorias y vasos sanguíneos del pulmón. Las fibras posganglionares de los ganglios completan la red que inerva el músculo liso, vasos sanguíneos y células epiteliales, incluso las células caliciformes y glándulas submucosas. Tanto las fibras preganglionares como las posganglionares contienen neuronas motoras excitatorias (colinérgicas) que responden a acetilcolina. La inervación parasimpática es mayor en las vías respiratorias grandes y disminuye hacia las vías respiratorias más pequeñas.

La estimulación del sistema nervioso simpático causa relajación de las vías respiratorias, constricción de vasos sanguíneos e inhibición de secreción glandular. La inervación simpática surge de los cuerpos celulares en los ganglios simpáticos paravertebrales. Los neurotransmisores del sistema nervioso simpático incluyen las catecolaminas noradrenalina y adrenalina.

Pleura

Una membrana serosa, delgada, transparente, de doble capa, llamada *pleura*, reviste la cavidad torácica y encierra a los pulmones (figura 35-10). La capa parietal externa cubre las cavidades pulmonares y se adhiere a la pared torácica,

el mediastino y el diafragma. La pleura visceral interna cubre estrechamente el pulmón y se adhiere a toda su superficie. Continúa en la pleura parietal y el hilio del pulmón, en donde el bronquio mayor y los vasos pulmonares entran y salen del pulmón. Una delgada película de líquido seroso separa las 2 capas pleurales, lo que permite que ambas capas se deslicen entre sí pero que se mantengan juntas. De este modo, no hay separación entre los pulmones y la pared torácica, que potencialmente permitiría que se acumulara el proceso infeccioso y afectara de modo negativo la expansión de la pared torácica. La cavidad pleural es un espacio potencial donde se puede acumular el líquido seroso o exudado inflamatorio. El término *efusión pleural* se emplea para describir una acumulación anómala de líquido o exudado en la cavidad pleural.

EN
RESUMEN

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 bradiginina; 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.

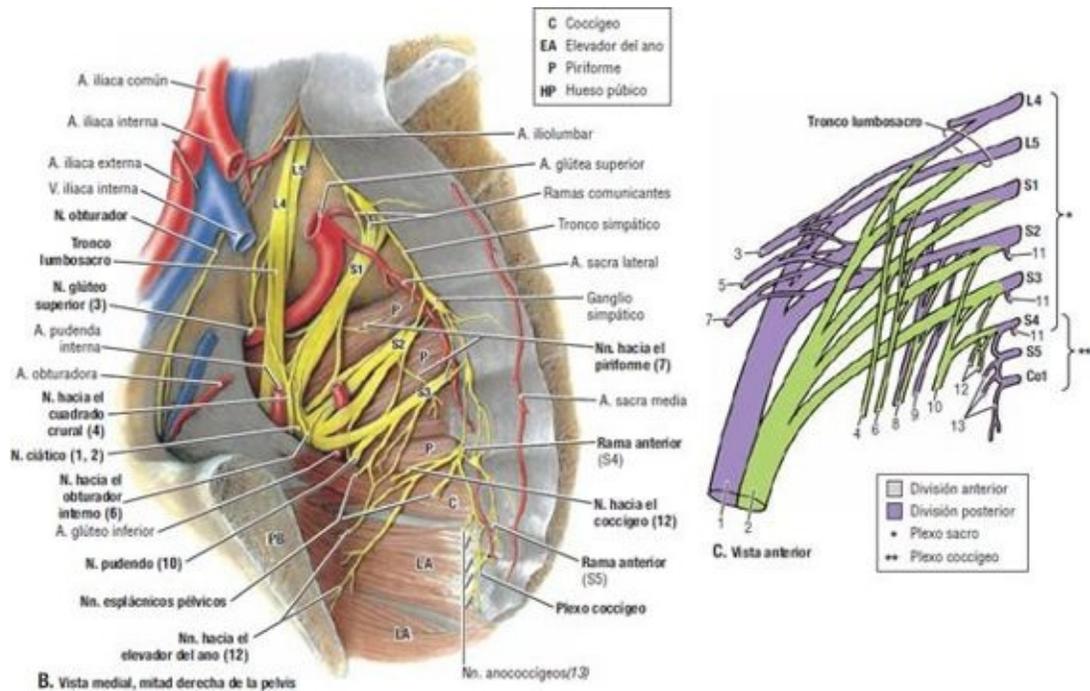


FIGURA 35-10 • La pleura y la cavidad pleural (de Agur A., Dalley A. (2008). *Grant's atlas of anatomy* (12^a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

INTERCAMBIO DE GASES ENTRE LA ATMÓSFERA Y LOS PULMONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las propiedades básicas de los gases en relación con sus presiones parciales y sus presiones en relación con el volumen y la temperatura.
- Expresar la definición de presiones intratorácica, intrapleural e intraalveolar; describir cómo cambia cada una de esas presiones en relación con la presión atmosférica durante la inspiración y expiración.
- Definir reserva inspiratoria, reserva espiratoria, capacidad vital, volumen pulmonar residual y VEF_{1,0}.

Propiedades básicas de los gases

El aire que respiramos está constituido por una mezcla de gases, sobre todo nitrógeno y oxígeno. Éstos, ejercen una presión combinada llamada *presión atmosférica* o *barométrica*. La presión a nivel del mar, que se define como 1 atmósfera, es 760 milímetros de mercurio (mm Hg o torr) o 6 kg por centímetro cuadrado (kg/cm^2). Al medir presiones respiratorias se asigna un valor de cero a la presión atmosférica. Una presión respiratoria de +15 mm Hg significa que la presión está 15 mm Hg arriba de la presión atmosférica y una presión respiratoria de -15 mm Hg es 15 mm Hg menor que la presión atmosférica. Con frecuencia, las presiones respiratorias se expresan en centímetros de agua (cm H₂O) debido a las pequeñas presiones en cuestión (1 mm Hg = 1,35 cm de presión de H₂O).

La presión ejercida por un solo gas en una mezcla se llama *presión parcial*. La letra mayúscula «P» seguida de un símbolo químico del gas (PO₂) se utiliza para denotar su presión parcial. La ley de las presiones parciales establece que la presión total de una mezcla de gases, como en la atmósfera, es igual a la suma de las presiones parciales de los diferentes gases en la mezcla. Si la concentración de oxígeno a 760 mm Hg (1 atmósfera) es del 20%, su presión parcial es 152 mm Hg ($760 \times 0,20$).

El aire se mueve entre la atmósfera y los pulmones debido a una diferencia de presión. De acuerdo con las leyes de la física, la presión de un gas varía inversamente al volumen de su recipiente, siempre que la temperatura permanezca constante. Si se depositan cantidades iguales de un gas en 2 recipientes de diferente tamaño, la presión del gas en el recipiente más pequeño sería mayor que la presión en el recipiente más grande. El movimiento de los gases es siempre del recipiente con la presión mayor al de la presión menor. La cavidad torácica puede verse como un contenedor de volumen. Durante la inspiración, el tamaño de la cavidad torácica se incrementa y el aire se mueve hacia los pulmones; durante la expiración, el aire sale de los pulmones a medida que disminuye el tamaño de la cavidad torácica.

Ventilación y mecanismos de respiración

La ventilación está relacionada con el movimiento de gases hacia y fuera de los pulmones. No hay nada complicado sobre la ventilación. Es un hecho mecánico que obedece las leyes de la física en cuanto a su relación con el comportamiento de los gases. Depende de un sistema de vías respiratorias abiertas y de las

presiones respiratorias creadas cuando los movimientos de los músculos respiratorios cambian el tamaño de la caja torácica. El grado al que se inflan y desinflan los pulmones depende de las presiones respiratorias que inflan el pulmón, la distensibilidad de los pulmones y la resistencia de las vías respiratorias.

PUNTOS CLAVE

VENTILACIÓN E INTERCAMBIO DE GAS

- La ventilación se refiere al movimiento de gases que entran y salen de los pulmones por un sistema de vías respiratorias abiertas y a lo largo de un gradiente de presión que resulta de un cambio en el volumen torácico.
- Durante la inspiración, el aire se extrae hacia los pulmones cuando los músculos respiratorios expanden la cavidad torácica; durante la expiración, el aire sale de los pulmones a medida que los músculos torácicos retroceden y la cavidad torácica se vuelve más pequeña.
- La facilidad con la que el aire entra y sale del pulmón depende de la resistencia de las vías respiratorias, la que se relaciona inversamente con la cuarta potencia del radio de las vías respiratorias, y la distensibilidad pulmonar o facilidad con que pueden inflarse los pulmones.

Presiones respiratorias

La presión dentro de las vías respiratorias y alvéolos de los pulmones se llama *presión intrapulmonar* o *presión alveolar*. En esta área de los pulmones los gases están en comunicación con la presión atmosférica (figura 35-11). Cuando se abre la glotis y el aire no entra ni sale de los pulmones, como sucede justo antes de la inspiración o expiración, la presión intrapulmonar es cero o igual a la presión atmosférica.

La presión en la cavidad pleural se llama *presión intrapleural*. La presión intrapleural de un pulmón inflado normal es siempre negativa en relación con la presión alveolar, aproximadamente 4 mm Hg entre respiraciones cuando la glotis está abierta y los espacios alveolares están abiertos a la atmósfera. Los pulmones y la pared torácica tienen propiedades elásticas, cada uno jalando en dirección opuesta. Si se removieran del tórax, los pulmones se contraerían a un tamaño

más pequeño, y si se liberaran de los pulmones, la pared torácica se expandiría. Las fuerzas opuestas de la pared torácica y los pulmones crean un tirón contra las capas visceral y parietal de la pleura; esto hace que la presión en la cavidad pleural sea negativa. Durante la inspiración se incrementa el retroceso elástico de los pulmones, lo que provoca que la presión intrapleural se vuelva más negativa que durante la expiración. Sin la presión intrapleural negativa que mantiene a los pulmones contra la pared torácica, sus propiedades de retroceso elásticas causarían su colapso. Aunque la presión intrapleural es negativa en relación con la presión alveolar, podría volverse positiva en relación con la presión atmosférica (p. ej., durante la expiración forzada y tos). La *presión transpulmonar* (*trans* = «a través de») es la diferencia entre las presiones alveolar e intrapleural y se utiliza para determinar la distensibilidad pulmonar.

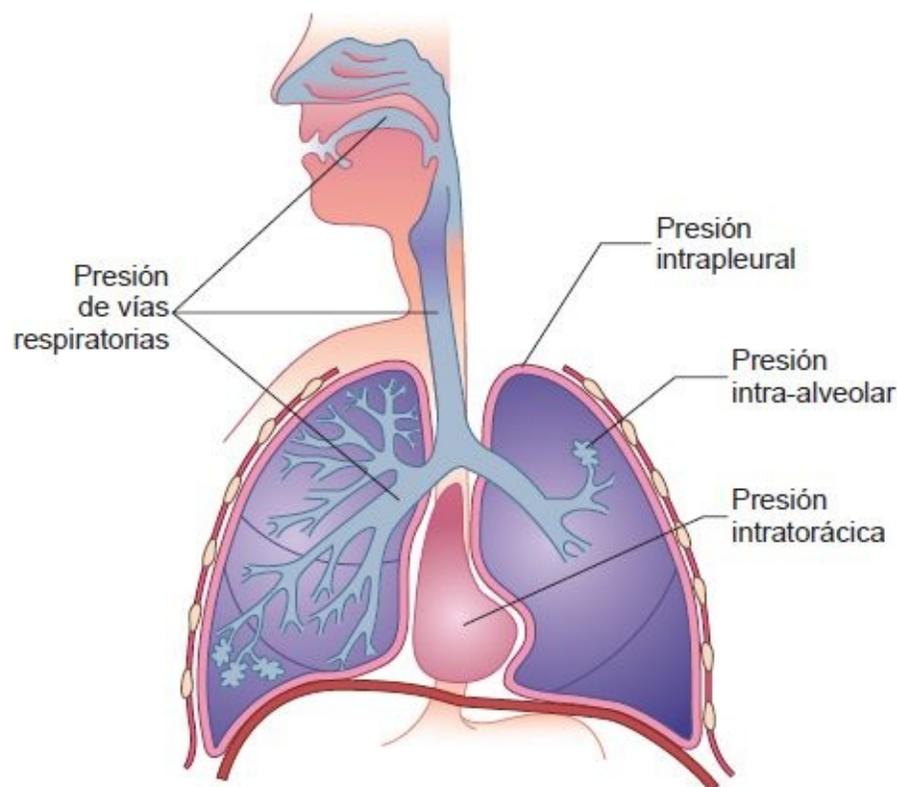


FIGURA 35-11 • Partición de las presiones respiratorias.

La *presión intratorácica* es la presión en la cavidad torácica. Es igual a la presión intrapleural y es la presión a la que se exponen los pulmones, el corazón y los grandes vasos. La expiración forzada contra una glotis cerrada, como sucede durante la defecación y la maniobra de Valsalva, produce un marcado incremento en la presión intratorácica e impide el retorno venoso a la aurícula derecha.

Caja torácica y músculos respiratorios

Los pulmones y las vías respiratorias comparten la cavidad torácica con el corazón, grandes vasos y el esófago. La cavidad torácica es un compartimento cerrado, unido en la parte superior por los músculos del cuello y en el fondo por el diafragma. Las paredes externas de la cavidad torácica se forman por 12 pares de costillas, el esternón, las vértebras torácicas y los músculos intercostales que yacen entre las costillas. Mecánicamente, el acto de respirar depende del hecho de que la cavidad torácica es un compartimento cerrado, cuya única abertura a la atmósfera externa es por la tráquea.

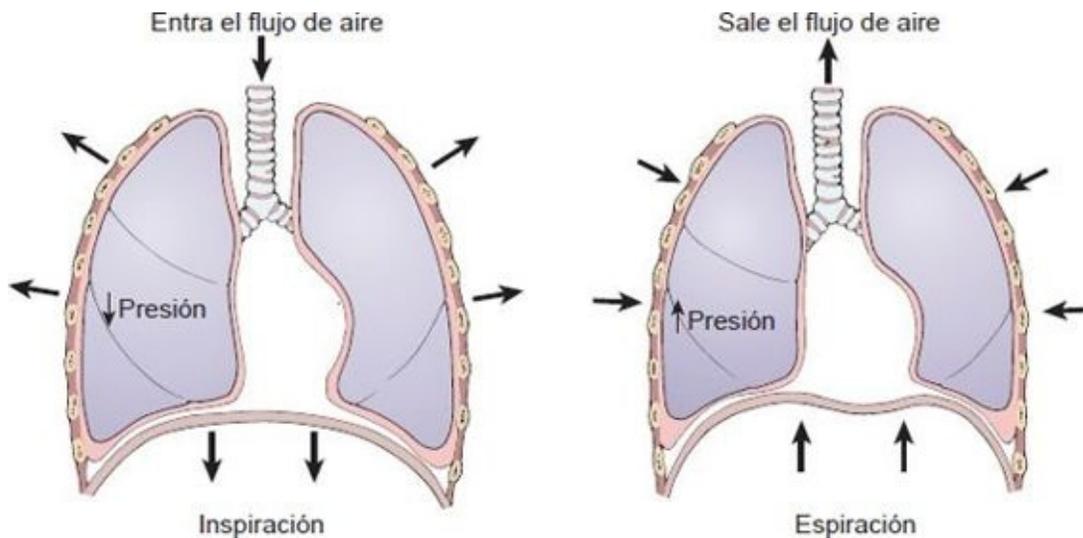


FIGURA 35-12 • Movimiento del diafragma y cambios en el volumen torácico y presión durante la inspiración y espiración. Durante la inspiración, la contracción del diafragma y expansión de la cavidad torácica producen una disminución de la presión intratorácica, lo que provoca que el aire se mueva hacia los pulmones. Durante la espiración, la relajación del diafragma y la cavidad torácica produce un incremento de la presión intratorácica, causando que el aire salga de los pulmones.

La ventilación consiste en la inspiración y espiración. Durante la *inspiración* se incrementa el tamaño de la cavidad torácica, la presión intratorácica se vuelve negativa y el aire se extrae hacia los pulmones. La *espiración* tiene lugar cuando los componentes elásticos de la pared torácica y las estructuras pulmonares que se estiraron durante la inspiración retroceden, y causan que el tamaño de la cavidad torácica disminuya y que se incremente la presión en ésta.

El diafragma es el principal músculo de inspiración. Cuando se contrae, el contenido abdominal es forzado hacia abajo y se expande el tórax desde la parte superior hasta el fondo (figura 35-12). Durante los niveles normales de inspiración, el diafragma se mueve cerca de 1 cm, pero esto puede incrementarse

a 10 cm de inspiración forzada. El diafragma es innervado por las raíces nerviosas frénicas, que provienen del nivel cervical de la médula espinal, sobre todo de C4 pero también de C3 y C5. Las personas con lesión de la médula espinal arriba de C3 pierden la función del diafragma y requieren ventilación mecánica. La parálisis de un lado del diafragma causa que el tórax se mueva hacia arriba de ese lado en lugar de hacia abajo durante la inspiración, como resultado de la presión negativa en el tórax. Esto se llama *movimiento paradójico*.

Los músculos intercostales externos, que también ayudan en la inspiración, conectan con las costillas y se inclinan hacia abajo y hacia adelante (figura 35-13). Cuando se contraen, elevan las costillas y las hacen girar ligeramente para que el esternón sea empujado hacia adelante. Esto alarga el tórax de lado a lado y del frente hacia atrás. Los músculos intercostales reciben su innervación de los nervios que salen del sistema nervioso central en el nivel torácico de la médula espinal. Por lo general, la parálisis de estos músculos no tiene efecto grave alguno en la respiración debido a la efectividad del diafragma.

Los músculos accesorios de inspiración incluyen los escalenos y los esternocleidomastoideos. Los músculos escalenos elevan las 2 primeras costillas y los esternocleidomastoideos elevan el esternón para aumentar el tamaño de la cavidad torácica. Estos músculos contribuyen poco a la respiración tranquila pero se contraen en forma vigorosa durante el ejercicio. Para que los músculos accesorios ayuden en la ventilación, deben estabilizarse de alguna manera. Por ejemplo, las personas con asma bronquial a menudo sujetan un objeto firme durante un ataque de asma como medio para estabilizar sus hombros, de modo que los músculos accesorios puedan ejercer su efecto completo en la ventilación. Es usual que la cabeza se curve hacia atrás para que los músculos escalenos y esternocleidomastoideos puedan elevar las costillas de manera más efectiva.

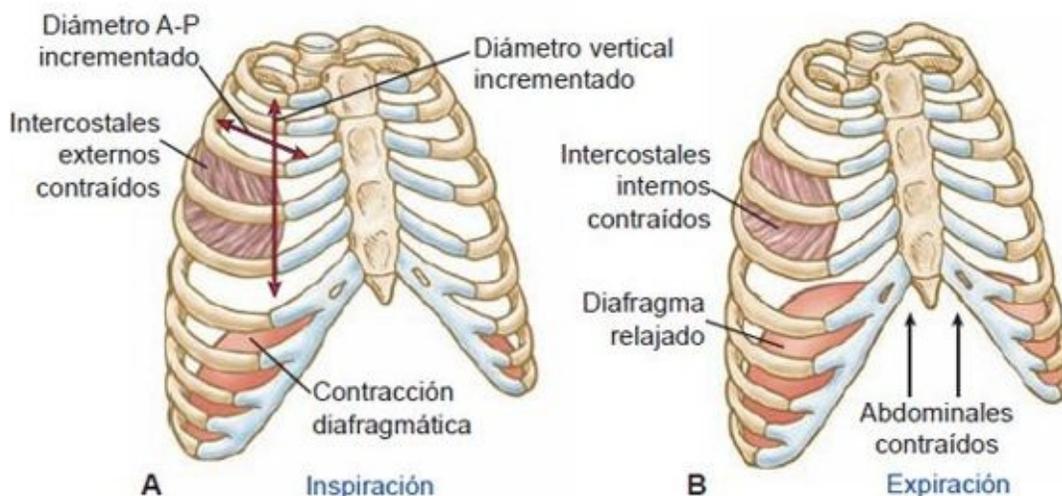


FIGURA 35-13 • Expansión y contracción de la caja torácica durante la espiración e inspiración, que demuestra en particular la contracción del diafragma, elevación de la caja torácica y función de los intercostales externos (A) e internos (B).

La espiración es en gran medida pasiva. Tiene lugar cuando los componentes elásticos de la pared torácica y las estructuras pulmonares que se estiraron durante la inspiración retroceden, lo que causa que el aire salga de los pulmones cuando se incrementa la presión intratorácica. Cuando se requiere, los músculos abdominales y los músculos intercostales internos pueden utilizarse para incrementar el esfuerzo espiratorio (figura 35-13B). El incremento de la presión intra-abdominal que acompaña a la contracción enérgica de los músculos abdominales empuja el diafragma hacia arriba y produce un aumento en la presión intratorácica. Los músculos intercostales internos se mueven hacia adentro, lo que jala el tórax hacia abajo e incrementa el esfuerzo espiratorio.

Distensibilidad pulmonar

La distensibilidad pulmonar se refiere a la facilidad con que los pulmones pueden inflarse; puede apreciarse comparando la facilidad de inflar un globo nuevo no elástico, que es rígido y resistente, con uno elástico, que ha sido inflado previamente y es fácil inflar. De manera específica, la distensibilidad pulmonar (C) describe el cambio en el volumen pulmonar (ΔV) que puede lograrse con un cambio dado en la presión respiratoria (ΔP); así, $C = \Delta V / \Delta P$. Se necesita más presión para mover la misma cantidad de aire hacia un pulmón no distensible que hacia uno distensible.

La distensibilidad pulmonar se determina mediante las fibras de elastina y colágeno del pulmón, su contenido de agua y tensión superficial. Depende también de la distensibilidad de la caja torácica. Disminuye por las afecciones que reducen la elasticidad natural del pulmón, bloquean los bronquios o vías respiratorias más pequeñas, incrementan la tensión superficial en los alvéolos o impiden la flexibilidad de la caja torácica.

Elastina y fibras de colágeno. El tejido pulmonar está constituido de fibras de elastina y colágeno. Las primeras se estiran fácilmente e incrementan la facilidad de inflación del pulmón, mientras que las fibras de colágeno resisten el estiramiento y hacen la inflación pulmonar más difícil. En las enfermedades pulmonares, como la enfermedad pulmonar intersticial y la fibrosis pulmonar, los pulmones se vuelven rígidos e inelásticos cuando las fibras de elastina son reemplazadas con tejido cicatricial. La congestión pulmonar y el edema producen una disminución reversible en la distensibilidad pulmonar.

La *retracción elástica* describe la capacidad de los componentes elásticos

del pulmón para retroceder a su posición original después de haber sido estirado. Estirar demás los tejidos pulmonares, como sucede con el enfisema, provoca que los componentes elásticos del pulmón pierdan su capacidad de retracción, hacen que el pulmón se infle con mayor facilidad pero que sea más difícil desinflarlo, dada su incapacidad para retraerse.

Tensión superficial. Un factor importante en la distensibilidad pulmonar es la *tensión superficial* o fuerzas de atracción de las moléculas superficiales en los alvéolos. Los alvéolos están revestidos con una delgada película de líquido y es en la interfase entre esta película líquida y el aire alveolar que la tensión superficial se desarrolla. Esto, porque las fuerzas que mantienen juntas las moléculas de agua de la película líquida son más fuertes que las que mantienen juntas a las moléculas de aire en los alvéolos. En éstos, el exceso de tensión superficial ocasiona que se contraigan las moléculas de agua en la película líquida, lo que dificulta la inflación pulmonar.

Las unidades de tensión superficial son las de fuerza por unidad de longitud. La relación entre la presión dentro de una esfera tal como un alvéolo y la tensión en la pared puede describirse por medio de la ley de Laplace (presión = $2 \times$ tensión superficial/radio)⁵. Si la tensión superficial fuese igual en los pulmones, los alvéolos con los radios más pequeños tendrían la mayor presión y esto causaría que se vaciaran en los alvéolos más grandes (figura 35-14A). La razón de que esto no suceda se debe a las moléculas que disminuyen la tensión superficial, llamadas *tensoactivo*, que revisten la superficie interna de los alvéolos.

El tensoactivo pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se sintetizan en las células alveolares tipo II. Las sustancias denominadas tensoactivos consisten en 2 partes con propiedades opuestas que se unen entre sí de modo irreversible. Una parte es polar y busca líquido o superficies hidrófilas (que atraen el agua); la otra es no polar y busca el aceite, aire o superficies hidrófobas (que repelen el agua) (figura 35-14B). El tensoactivo pulmonar forma una monocapa, con su superficie hidrófoba de frente hacia los gases en el aire alveolar. Es esta monocapa la que interrumpe la tensión superficial que se desarrolla en la interfase aire-líquido en los alvéolos.

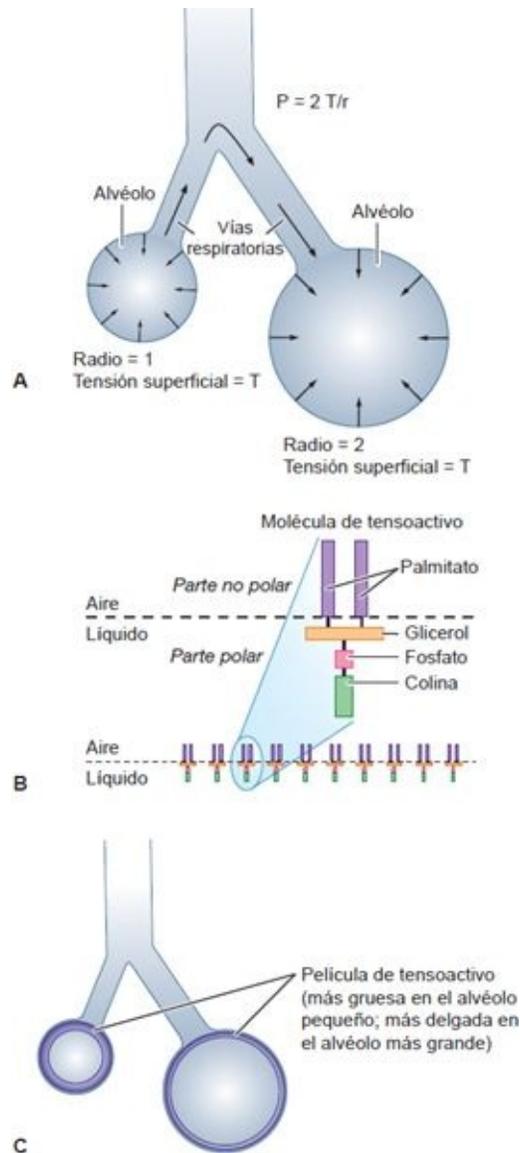


FIGURA 35-14 • (A) El efecto de la tensión superficial (fuerzas generadas en la interfase líquido-aire) y radio sobre la presión y movimiento de gases en las estructuras alveolares. De acuerdo con la ley de Laplace ($P = 2T/r$, P = presión, T = tensión, r = radio), la presión generada dentro de la esfera es inversamente proporcional al radio. El aire se mueve desde los alvéolos con un pequeño radio y presión más alta hacia los alvéolos con el radio más grande y presión más baja. **(B)** Moléculas de tensoactivo, que muestran sus cabezas hidrófilas unidas al revestimiento líquido de los alvéolos y sus extremos hidrófobos orientados hacia la interfase de aire. **(C)** Las moléculas de tensoactivo de una monocapa (sombreada en azul) que perturba las fuerzas intermoleculares y disminuye la tensión superficial, más en los alvéolos pequeños con su concentración más alta de tensoactivo, que en el alvéolo más grande con la concentración más baja.

El tensoactivo pulmonar, en particular SP-B, ejerce varios efectos importantes en la inflación del pulmón. Disminuye la tensión superficial e incrementa la distensibilidad pulmonar y la facilidad de inflación del pulmón². Sin tensoactivo, la inflación pulmonar sería en extremo difícil. Además, ayuda a

mantener secos los alvéolos y evitar el edema pulmonar. Esto, porque el agua es extraída de los capilares pulmonares hacia los alvéolos cuando el aumento de tensión superficial causa la contracción de los alvéolos. El tensoactivo proporciona también estabilidad e inflación más uniforme de los alvéolos. Los alvéolos, excepto los que se encuentran en la superficie pleural, están rodeados por otros alvéolos. Así, la tendencia de un alvéolo a colapsar se contrarresta por la tracción ejercida por el alvéolo circundante. Las moléculas tensoactivas están también más densamente empaçadas en alvéolos pequeños que en alvéolos grandes (figura 35-14C). En personas en estado postoperatorio y postradas en cama, la respiración poco profunda y tranquila afecta con frecuencia la diseminación del tensoactivo. Alentarlas a toser y a respirar profundo mejora la diseminación del tensoactivo. Esto permite una distribución más uniforme de la ventilación y la prevención de atelectasia.

Las células alveolares tipo II que producen tensoactivo no comienzan a madurar sino hasta la semana 26 a 27 de gestación; en consecuencia, muchos lactantes prematuros tienen dificultad para producir cantidades suficientes de tensoactivo, lo que puede causar colapso alveolar y dificultad respiratoria grave. Esta afección, llamada *síndrome de dificultad respiratoria del lactante*, es la causa simple más común de enfermedad respiratoria en lactantes prematuros. La disfunción de tensoactivo también es posible en el adulto y, por lo general, se presenta como resultado de lesión grave o infección y puede contribuir al desarrollo de una afección llamada *síndrome de dificultad respiratoria aguda*.

Flujo de aire en las vías respiratorias

El volumen de aire que entra y sale de la porción de intercambio de aire de los pulmones se relaciona en forma directa con la diferencia de presión entre los pulmones y la atmósfera. Se relaciona inversamente con la resistencia que encuentra el aire cuando se mueve por las vías respiratorias. Según la velocidad y patrón del flujo, el flujo de aire puede ser laminar o turbulento.

El *flujo de aire laminar* o *aerodinámico* tiene lugar en flujos bajos en los que la corriente de aire es paralela a los lados de la vía respiratoria. Con el flujo laminar, el aire en la periferia debe vencer la resistencia a fluir y, como resultado, el aire en el centro de la vía respiratoria se mueve más rápido. El *flujo de aire turbulento* es flujo desorganizado en el que las moléculas del gas se mueven de manera lateral, colisionan entre sí y cambian sus velocidades. El desarrollo de turbulencia depende del radio de las vías respiratorias, la interacción de las moléculas de gas y la velocidad del flujo de aire. Es más probable que tenga lugar cuando el radio de las vías respiratorias es grande y la velocidad del flujo es alta. Por lo regular, el flujo turbulento se presenta en la

tráquea. La turbulencia del flujo de aire explica los sonidos respiratorios que se escuchan durante la auscultación (es decir, escuchar los sonidos del tórax por medio de un estetoscopio). En el árbol bronquial, con sus muchas ramificaciones, el flujo de aire laminar se da quizá sólo en las vías respiratorias muy pequeñas, donde la velocidad del flujo es baja.

Resistencia del aire. Es la relación de la inspiración o expiración impulsora de presión al flujo de aire. El médico francés Jean Léonard Marie Poiseuille fue quien describió primero las características de presión-flujo del flujo laminar en un tubo circular recto, una correlación que se conoce como la *ley de Poiseuille*. De acuerdo con ésta, la resistencia al flujo se relaciona de manera inversa con la cuarta potencia del radio ($R = 1/r^4$). Si el radio se reduce a la mitad, la resistencia se incrementa 16 veces ($2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$).

La resistencia de las vías respiratorias difiere en las vías respiratorias grandes (p. ej., tráquea y bronquios), medianas (p. ej., segmentarias) y pequeñas (p. ej., bronquiolos). Por tanto, la resistencia de las vías respiratorias es igual a la suma de las resistencias en estos tipos de vías respiratorias. A lo largo del árbol bronquial, el sitio de mayor resistencia es el de los bronquios de tamaño medio, donde las vías respiratorias más pequeñas contribuyen muy poco a la resistencia total de las vías respiratorias⁶. Esto es así porque la mayoría de estas vías respiratorias están dispuestas en paralelo y sus resistencias se suman como recíprocos (es decir, resistencia combinada total = $1/R + 1/R$, etc.). Aunque la resistencia de cada bronquiolo individual podría ser relativamente alta, su gran número produce una gran área total de sección transversal, lo que causa que su resistencia total sea baja. Muchas enfermedades de las vías respiratorias, como enfisema y bronquitis crónica, comienzan en las vías respiratorias pequeñas. La detección temprana de éstas es con frecuencia difícil dado que debe estar presente un daño considerable antes de que puedan detectarse las mediciones usuales de la resistencia de las vías respiratorias.

La resistencia de las vías respiratorias es afectada en gran medida por los volúmenes pulmonares. Es menor durante la inspiración que en la expiración debido a que las fibras elásticas conectan el exterior de las vías respiratorias con los tejidos pulmonares circundantes. Como resultado, estas vías respiratorias se abren cuando se expanden los pulmones durante la inspiración, y se vuelven más estrechas cuando se desinflan los pulmones durante la expiración (figura 35-15). Ésta es una de las razones por las que las personas con afecciones que incrementan la resistencia de las vías respiratorias, como el asma (vías respiratorias reactivas), tienen por lo general respiración menos difícil durante la inspiración que durante la expiración.

La resistencia de las vías respiratorias es también afectada por el tono del músculo liso bronquial que controla el diámetro de las vías respiratorias. Los músculos lisos en las vías respiratorias, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, están bajo el control del sistema nervioso autónomo. La estimulación del sistema nervioso parasimpático causa restricción bronquial, así como aumento en la secreción de moco. La estimulación simpática tiene el efecto opuesto.

Compresión de las vías respiratorias durante la expiración forzada. La resistencia de las vías respiratorias no cambia mucho durante la respiración normal tranquila. Sin embargo, se incrementa de manera significativa durante la expiración forzada, como en el ejercicio vigoroso. El flujo de aire por las vías respiratorias plegables en los pulmones depende de las presiones de distensión (intrapulmonares) de las vías respiratorias que las mantienen abiertas y las presiones externas (intrapleural o intratorácica) que rodean y comprimen las vías respiratorias. La diferencia entre estas 2 presiones (presión intratorácica menos presión de la vía respiratoria) se llama *presión transpulmonar*. Para que el flujo de aire tenga lugar, la presión de distensión dentro de las vías respiratorias debe ser mayor que la presión de compresión fuera de las vías respiratorias.

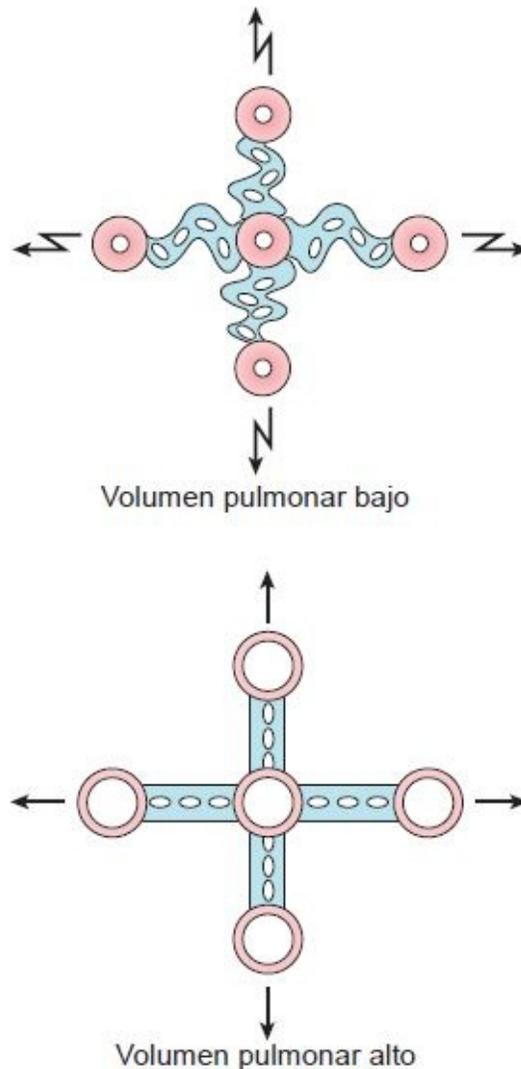


FIGURA 35-15 • Interacción de las fuerzas tisulares en las vías respiratorias durante los volúmenes pulmonares bajo y alto. En volúmenes pulmonares bajos, las fuerzas tisulares tienden a plegarse y ponen menos tensión en las vías respiratorias, que se vuelven más pequeñas; durante los volúmenes pulmonares altos, las fuerzas tisulares se estiran y abren las vías respiratorias.

Durante la expiración forzada, la presión transpulmonar disminuye debido a un incremento desproporcionado en la presión intratorácica comparada con la presión de las vías respiratorias. La resistencia que encuentra el aire cuando sale de los pulmones provoca una caída adicional de la presión de las vías respiratorias. Si ésta es lo suficientemente grande, la presión intratorácica circundante comprime las vías respiratorias plegables (es decir, las que carecen de soporte cartilaginoso), lo que causa que se interrumpa el flujo de aire y quede atrapado en las vías respiratorias terminales (figura 35-16).

Este tipo de compresión de vías respiratorias se ve de manera habitual sólo durante la expiración forzada en personas con función respiratoria normal. Sin

embargo, podría presentarse durante la respiración normal en personas con enfermedades pulmonares. Por ejemplo, en padecimientos que incrementan la resistencia de las vías respiratorias, como el enfisema, crece la caída de presión a lo largo de las vías respiratorias más pequeñas, y se requiere un aumento de la presión dentro de las vías respiratorias para mantener la distensibilidad de éstas. Medidas como la respiración con los labios fruncidos incrementan la presión de las vías respiratorias y mejoran los flujos espiratorios en quienes presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto es también la base para utilizar la presión espiratoria terminal positiva en personas que son ventiladas de manera mecánica. Los lactantes con problemas para respirar, gruñen para incrementar sus presiones espiratorias y mantener abiertas sus vías respiratorias.

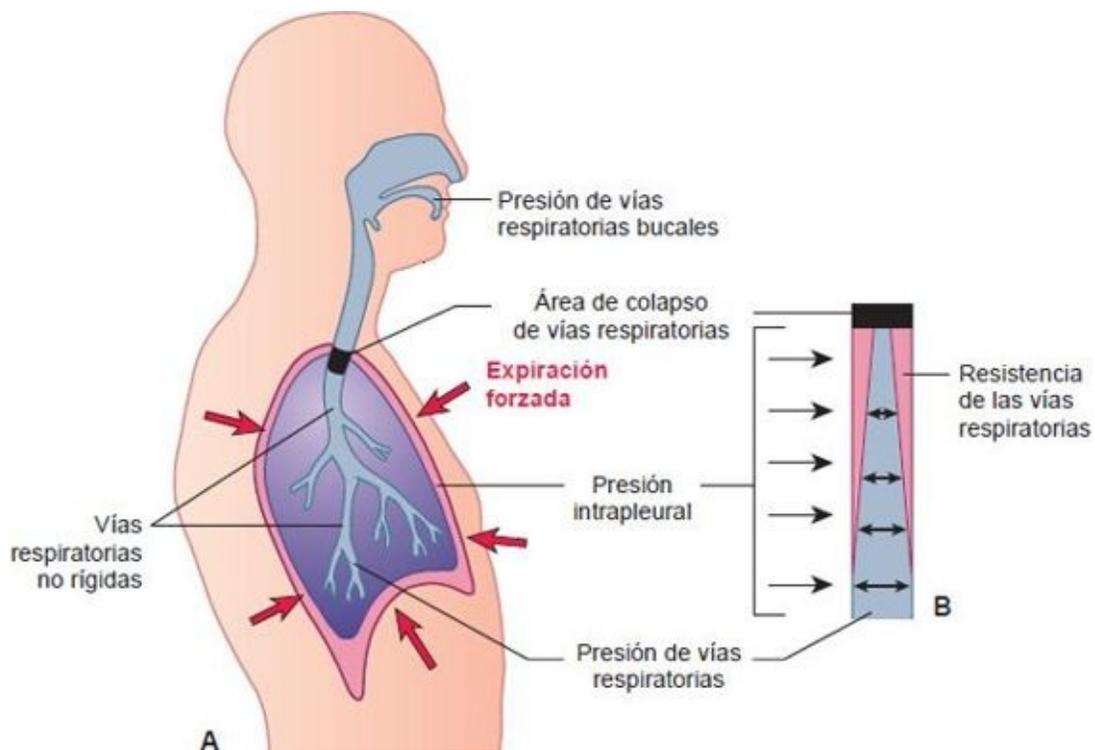


FIGURA 35-16 • Mecanismo que limita el flujo espiratorio máximo. **(A)** La permeabilidad de las vías respiratorias y flujo de aire en las vías respiratorias no rígidas de los pulmones dependen de un gradiente de presión transpulmonar en el que la presión de las vías respiratorias es mayor que la presión intrapleural. **(B)** La resistencia de las vías respiratorias produce por lo regular una caída en la presión de las vías respiratorias cuando el aire sale de los pulmones. La presión intrapleural incrementada, que se presenta con la espiración forzada, produce colapso de las vías respiratorias en las vías no rígidas, en el punto donde la presión intrapleural excede a la presión de las vías respiratorias.

Volúmenes pulmonares

Los volúmenes pulmonares, o la cantidad de aire intercambiado durante la

ventilación, puede subdividirse en 3 componentes: (1) volumen corriente, (2) volumen de reserva inspiratorio y (3) volumen de reserva espiratorio (figura 35-17). El *volumen corriente* (V_T) es el volumen de aire inspirado (o exhalado) con cada respiración; varía con la edad, sexo, posición corporal y la actividad metabólica. Por lo general, es aproximadamente 500 ml en el adulto de estatura media y cerca de 3 ml/kg a 5 ml/kg en niños. La cantidad máxima de aire que puede inspirarse en exceso del V_T normal se llama *volumen de reserva inspiratorio* (VRI) y la cantidad máxima que puede exhalarse en exceso del V_T normal es el *volumen de reserva espiratorio* (VRE). Cerca de 1 200 ml del aire siempre permanecen en los pulmones después de la espiración forzada; este aire es el *volumen residual* (VR); se incrementa con la edad debido a que hay más captura de aire en los pulmones al final de la espiración. Estos volúmenes pueden medirse con un instrumento llamado *espirómetro*.

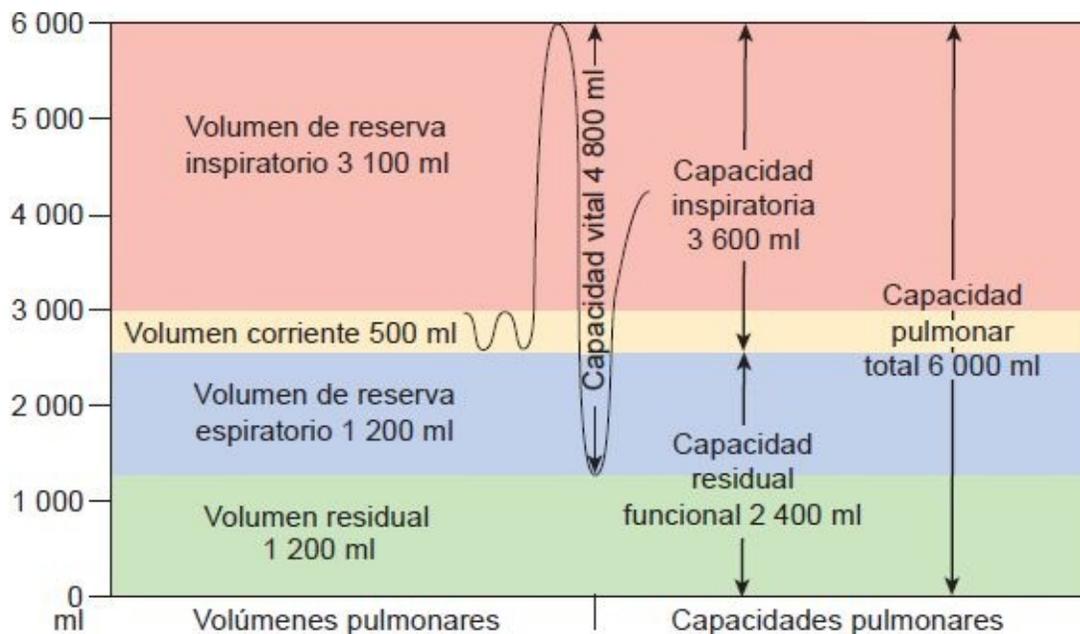


FIGURA 35-17 • Trazos de los volúmenes respiratorios (**izquierda**) y capacidades pulmonares (**derecha**) como se verían si se hicieran con un espirómetro. El volumen corriente (*amarillo*) representa la cantidad de aire inhalado y exhalado durante la respiración normal; el volumen de reserva inspiratorio (*rosa*), la cantidad máxima de aire en exceso del volumen corriente que puede inhalarse de manera forzada; la reserva espiratoria máxima (*azul*), la cantidad máxima de aire que puede exhalarse en exceso del volumen corriente, y el volumen residual (*verde*), el aire que continúa quedando en el pulmón después del esfuerzo espiratorio máximo. La capacidad inspiratoria representa la suma del volumen de reserva inspiratorio y el volumen corriente; la capacidad residual funcional, la suma de la reserva espiratoria máxima y los volúmenes residuales; y la capacidad pulmonar total, la suma de todos los volúmenes.

Las capacidades pulmonares incluyen 2 o más volúmenes pulmonares. La *capacidad vital* es igual al VRI, más el V_T , más el VRE. Ésta es la cantidad de

aire que puede exhalarse desde el punto de inspiración máxima. La *capacidad inspiratoria* es igual al V_T más el VRI. Es la cantidad de aire que una persona puede respirar comenzando en el nivel espiratorio normal y distendiendo los pulmones hasta la cantidad máxima. La *capacidad residual funcional* es la suma del VR y el VRE. Es el volumen de aire que permanece en los pulmones al final de la expiración normal. La *capacidad pulmonar total* es la suma de los volúmenes en los pulmones. El VR no puede medirse con el espirómetro, ya que este aire no puede ser expulsado de los pulmones. Se mide mediante métodos indirectos, como el método de dilución de helio, método de lavado de nitrógeno o pletismografía corporal⁵. Los volúmenes y capacidades pulmonares se resumen en la tabla 35-1.

VOLUMEN	SÍMBOLO	MEDICIÓN
Volumen corriente (cerca de 500 ml en reposo)	V_T	Cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con cada respiración
Volumen de reserva inspiratorio (cerca de 3000 ml)	VRI	Cantidad máxima de aire que puede inhalarse desde el punto de máxima expiración
Volumen de reserva espiratorio (cerca de 1100 ml)	VRE	Volumen máximo de aire que puede exhalarse desde el nivel respiratorio termina en reposo
Volumen residual (cerca de 1200 ml)	VR	Volumen de aire restante en los pulmones después de la expiración máxima. Este volumen no puede medirse con el espirómetro. Se mide de modo indirecto por medio de métodos como el de dilución de helio, la técnica de lavado de nitrógeno o la pletismografía corporal
Capacidad residual funcional (cerca de 2300 ml)	CRF	Volumen de aire restante en los pulmones en la expiración terminal (suma de VR y VRE)
Capacidad inspiratoria (cerca de 3500 ml)	CI	Suma de VRI y V_T
Capacidad vital (cerca de 4600 ml)	CV	Cantidad máxima de aire que puede exhalarse a la fuerza desde el punto de máxima inspiración
Capacidad pulmonar total (cerca de 5800 ml)	CPT	Cantidad total de aire que pueden mantener los pulmones. Es la suma de los componentes de volumen después de la inspiración máxima. Este valor es aproximadamente del 20% al 25% menor en mujeres que en varones

Estudios de la función pulmonar

Los volúmenes y capacidades pulmonares antes descritas son medidas anatómicas o estáticas determinadas por volúmenes pulmonares y medidas sin relación con el tiempo. El espirómetro se emplea también para medir la función pulmonar dinámica (es decir, ventilación con respecto al tiempo). Con frecuencia, estas pruebas se emplean para evaluar la función pulmonar. Las medidas de función pulmonar incluyen ventilación voluntaria máxima, capacidad vital forzada, volúmenes espiratorios forzados y tasas de flujo, y flujos inspiratorios forzados (tabla 35-2). La función pulmonar se mide para varios fines clínicos, lo que incluye el diagnóstico de enfermedad respiratoria, evaluación quirúrgica preoperatoria y de riesgo anestésico; valoración de

síntomas y discapacidad para fines legales o de seguro. Las pruebas se utilizan también para evaluar disnea, tos, sibilancia y hallazgos radiológicos o de laboratorio anómalos.

TABLA 35-2 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR		
PRUEBA	SÍMBOLO	MEDICIÓN*
Ventilación voluntaria máxima	VVM	Cantidad máxima de aire que puede respirarse en un tiempo determinado
Capacidad vital forzada	CVF	Cantidad máxima de aire que puede exhalarse de manera rápida y forzada a la fuerza desde los pulmones después de la inspiración completa. El volumen espirado se grafica contra el tiempo
Volumen espiratorio forzado alcanzado en 1 segundo	VEF _{1.0}	Volumen de aire espirado en el primer segundo de la CVF
Porcentaje de la CVF	VEF _{1.0} /CVF%	Volumen de aire espirado en el primer segundo, expresado como un porcentaje de la CVF
Flujo espiratorio medio forzado	FEF _{25%-75%}	El flujo espiratorio medio forzado determinado localizando los puntos en el registro de la curva volumen-tiempo obtenido durante la CVF correspondiente al 25% y al 75% de la CVF y dibujando una línea recta por estos puntos. La pendiente de esta recta representa la tasa media del flujo espiratorio medio.
Flujo inspiratorio forzado	FIF _{25%-75%}	El FIF es el volumen inspirado desde el VR en el punto de medición. El FIF _{25%-75%} es la pendiente de una recta entre los puntos en el trazo de la presión volumétrica que corresponde al 25% y al 75% del volumen inspirado

*Por convención, todos los volúmenes y flujos pulmonares se expresan en términos de la temperatura y la presión corporal, y saturados con vapor de agua (TPCS), lo que permite una comparación de los datos de la función pulmonar de laboratorios con diferentes temperaturas ambiente y altitudes.

La *ventilación voluntaria máxima* mide el volumen de aire que una persona puede meter y sacar de los pulmones durante el esfuerzo máximo, que dura 12 s a 15 s. Por lo regular, esta medición se convierte a litros por minuto. La *capacidad vital forzada* (CVF) conlleva inspiración total para la capacidad pulmonar total, seguida de espiración máxima forzada. La obstrucción de las vías respiratorias produce una CVF menor a la observada con mediciones de capacidad vital realizadas lentamente. El *volumen espiratorio forzado* (VEF) es el volumen espiratorio alcanzado en un tiempo determinado. El VEF_{1.0} es el VEF que puede exhalarse en 1 s; se expresa con frecuencia como un porcentaje de la CVF. El VEF_{1.0} y la CVF se utilizan en el diagnóstico de trastornos pulmonares obstructivos.

El *flujo vital inspiratorio forzado* (FIF) mide la respuestas respiratoria durante una inspiración máxima rápida. El cálculo del flujo de aire durante la media mitad de la inspiración (FIF_{25%-75%}) respecto al flujo espiratorio forzado medio (FIF_{25%-75%}) se emplea como una medida de la disfunción del músculo respiratorio, porque el flujo inspiratorio depende más de un esfuerzo que de la espiración^{1, 5}.

Eficiencia y el trabajo de respirar

El *volumen respiratorio por minuto*, o ventilación total, es la cantidad de aire que se intercambia en 1 min. Se determina por las necesidades metabólicas del cuerpo. El volumen respiratorio por minuto es igual al V_T multiplicado por la frecuencia respiratoria, la que en condiciones normales es cerca de 6 000 ml ($500 \text{ ml } V_t \times \text{frecuencia respiratoria de 12 respiraciones/minuto}$) en el adulto de complejión media durante actividad normal. La eficiencia de respiración se determina al comparar el V_T y la frecuencia respiratoria de una manera que proporciona un volumen respiratorio por minuto óptimo mientras se reduce el trabajo de respirar.

El trabajo de respirar se determina por la cantidad de esfuerzo requerido para mover aire por las vías conductoras y por la facilidad de expansión pulmonar, o distensibilidad. La expansión de los pulmones es difícil para personas con pulmones rígidos no elásticos. Por lo regular, encuentran más fácil respirar si mantienen su V_T bajo y respiran a una frecuencia más rápida (p. ej., $300 \times 20 = 6\ 000 \text{ ml}$) para alcanzar su volumen respiratorio por minuto y satisfacer sus necesidades de oxígeno. En contraste, las personas con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias a menudo encuentran menos dificultad para inflar sus pulmones, pero gastan más energía para mover aire por las vías respiratorias. Como resultado, estas personas toman respiraciones más profundas y respiran a una frecuencia más lenta (p. ej., $60 \times 10 = 6\ 000 \text{ ml}$) para satisfacer sus necesidades de oxígeno.

EN

RESUMEN

El movimiento del aire entre la atmósfera y los pulmones sigue las leyes de la física en cuanto a su relación con los gases. El aire en los alvéolos contiene una mezcla de gases, que incluye nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono y vapor

de agua. Con excepción del vapor de agua, cada gas ejerce una presión que se determina por la presión atmosférica y la concentración del gas en la mezcla. La presión de vapor de agua es afectada por la temperatura pero no por la presión atmosférica. El aire se mueve hacia los pulmones a lo largo de un gradiente de presión. La presión dentro de las vías respiratorias y los alvéolos de los pulmones se llama *presión intrapulmonar* (o *alveolar*); la presión en la cavidad pleural se conoce como *presión pleural* y la presión en la cavidad torácica se denomina *presión intratorácica*.

La respiración es el movimiento de gases entre la atmósfera y los pulmones. Requiere un sistema de vías respiratorias abiertas y cambios de presión que resultan de la acción de los músculos respiratorios para cambiar el volumen de la caja torácica. El diafragma es el músculo principal de inspiración, asistido por los músculos intercostales externos. Los músculos escaleno y

esternocleidomastoideo elevan las costillas y actúan como músculos accesorios para inspiración. La espiración es en gran medida pasiva, auxiliada por el retroceso elástico de los músculos respiratorios que se estiran durante la inspiración. Cuando es necesario, los músculos abdominales e intercostales internos pueden utilizarse para incrementar el esfuerzo espiratorio.

La distensibilidad pulmonar describe la facilidad con que los pulmones pueden inflarse. Las fibras elásticas y de colágeno del pulmón, el contenido de agua, la tensión superficial de los alvéolos y la distensibilidad de la pared torácica determinan esta condición. La distensibilidad pulmonar refleja también la tensión superficial y la interfase aire-epitelio de los alvéolos. Las moléculas tensoactivas, producidas por las células alveolares tipo II, reducen la tensión superficial en los pulmones y, por tanto, incrementan la distensibilidad pulmonar.

El volumen de aire que entra y sale de la porción de

intercambio de aire se relaciona de manera directa con la diferencia de presión entre los pulmones y la atmósfera, y se relaciona inversamente con la resistencia que encuentra el aire cuando se mueve por las vías respiratorias. Dependiendo de la velocidad y patrón de flujo, el flujo de aire puede ser laminar o turbulento. La resistencia de las vías respiratorias se refiere al impedimento a fluir que encuentra el aire cuando se mueve por estas vías. Difiere del tamaño de las vías respiratorias; es mayor en los bronquios de tamaño medio y menor en los bronquiolos más pequeños.

Los volúmenes y capacidades pulmonares reflejan la cantidad de aire que se intercambia durante la respiración normal y forzada. El volumen corriente (V_T) es la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones durante la respiración normal. El volumen de reserva inspiratorio (VRI) es la cantidad máxima de aire que puede inspirarse en exceso del V_T normal. El

volumen de reserva espiratorio (VRE) es la cantidad máxima que puede exhalarse en exceso del V_T normal. El volumen residual (VR) es la cantidad de aire que permanece en los pulmones después de la espiración forzada. Las capacidades pulmonares incluyen 2 o más volúmenes pulmonares. La capacidad vital es igual al VRI, más el V_T , más el VRE y es la cantidad de aire que puede exhalarse desde el punto de inspiración máxima. El volumen respiratorio por minuto, que se determina mediante las necesidades metabólicas del organismo, es la cantidad de aire que se intercambia en 1 minuto (es decir, frecuencia respiratoria y V_T).

INTERCAMBIO Y TRANSPORTE DE GASES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre ventilación pulmonar y alveolar
- Explicar o por qué la ventilación y la perfusión deben ser compatibles.
- Citar la diferencia entre espacio de aire muerto y derivación.
- Explicar la importancia de un cambio a la derecha y un cambio a la izquierda en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.

Las funciones primarias de los pulmones son la oxigenación de la sangre y la remoción de dióxido de carbono. De manera convencional, el intercambio de gas pulmonar se divide en 3 procesos:

- Ventilación-flujo de gases hacia dentro y fuera de los alvéolos pulmonares.
- Perfusión-flujo de sangre en los capilares pulmonares adyacentes.
- Difusión-transferencia de gases entre los alvéolos y los capilares pulmonares.

La eficiencia del intercambio de gas requiere que la ventilación alveolar se dé de manera adyacente a los capilares pulmonares perfundidos.

Ventilación

La ventilación se refiere al intercambio de gases en el sistema respiratorio. Existen 2 tipos de ventilación: pulmonar y alveolar. La *ventilación pulmonar* alude al intercambio total de gases entre la atmósfera y los pulmones. La *ventilación alveolar* es el intercambio de gases dentro de la porción de intercambio de los pulmones. La ventilación requiere un sistema de vías respiratorias abiertas y una diferencia de presión que mueva el aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones. Se ve afectada por la posición corporal y el volumen pulmonar; también, por las condiciones de enfermedad relacionadas con el corazón y el sistema respiratorio.

Distribución de la ventilación

La distribución de la ventilación entre el ápice y la base del pulmón varía con la posición del cuerpo y los efectos de la gravedad sobre la presión intrapleural (figura 35-18). Cuando la persona está sentada o de pie, la gravedad ejerce un empuje hacia abajo sobre el pulmón, lo que causa que la presión intrapleural en el ápice del pulmón se vuelva más negativa que en la base del pulmón. Como resultado, los alvéolos en el ápice del pulmón están más expandidos que los de la base del mismo. Lo mismo se cumple para porciones dependientes del pulmón en la posición supina o lateral. En la primera, la ventilación en las partes más bajas (posteriores) del pulmón excede la de las partes más altas (anteriores). En la posición lateral (es decir, recostado de lado), el pulmón dependiente se ventila mejor.

Los volúmenes pulmonares afectan también la distribución de la ventilación. La distensibilidad refleja el cambio de volumen que tiene lugar con

un cambio de presión. Es menor en alvéolos completamente expandidos, que tienen dificultad de acomodar más aire y mayor en alvéolos que están menos inflados. Durante la inspiración total en la posición sentada o de pie, las vías respiratorias se abren y el aire entra a las porciones más elásticas del pulmón inferior. En volúmenes pulmonares bajos, sucede lo opuesto. En este caso, la presión pleural en la base del pulmón excede la presión de las vías respiratorias que las comprime, por lo que se reduce mucho la ventilación. Además, en la parte superior del pulmón las vías respiratorias permanecen abiertas para que esta parte se ventile mejor que el fondo.

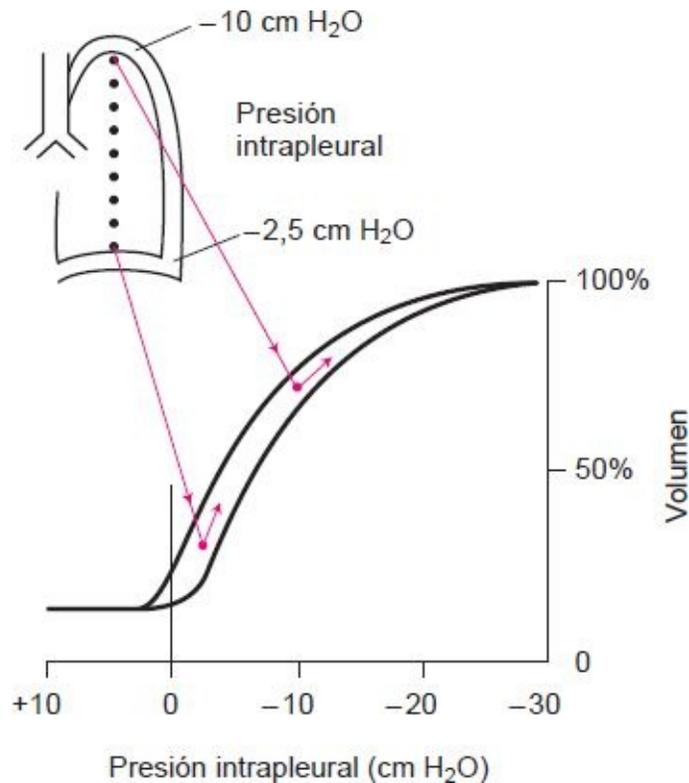


FIGURA 35-18 • Explicación de las diferencias regionales en la ventilación por el pulmón; la presión intrapleural es menos negativa en la base que en el ápice. Como consecuencia, el pulmón basal está relativamente comprimido en su estado de reposo, pero se expande más en la inspiración que el ápice (de West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8^a ed., p. 104). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Incluso a volúmenes pulmonares bajos cierta cantidad de aire permanece en los alvéolos de la porción inferior de los pulmones, evitando así su colapso. De acuerdo con la ley de Laplace, la presión necesaria para vencer la tensión en la pared de una esfera o un tubo elástico es inversamente proporcional a su radio. Por tanto, las vías respiratorias pequeñas cierran primero, capturando algo de gas en los alvéolos. Podría haber un aumento de captación de aire en los alvéolos de

la parte inferior de los pulmones en personas mayores y en aquellas con enfermedad pulmonar (p. ej., enfisema). Se cree que esta afección resulta de una pérdida en las propiedades de retroceso elásticas de los pulmones, de modo que la presión intrapleurales, creada por el retroceso elástico del pulmón y la pared torácica, se vuelve negativa. En estas personas, el cierre de las vías respiratorias se presenta al final de los volúmenes pulmonares normales, en vez de los volúmenes pulmonares bajos, lo que permite capturar mayores cantidades de aire, con un incremento resultante en el volumen pulmonar residual.

Espacio de aire muerto

El espacio muerto se refiere al aire que debe ser movido con cada respiración pero que no participa en el intercambio de gas. El movimiento de aire por el espacio muerto contribuye al trabajo de respirar pero no de intercambiar gas. Existen 2 tipos de espacio muerto:

- Espacio muerto anatómico, es aquel contenido en las vías respiratorias conductoras.
- Espacio muerto alveolar, es aquel contenido en la porción respiratoria del pulmón.

El volumen del espacio muerto de las vías respiratorias anatómicas se fija en cerca de 150 ml a 200 ml, según el tamaño corporal. Constituye el aire contenido en la nariz, faringe, tráquea y bronquios. La práctica de una traqueostomía (abertura quirúrgica en la tráquea) disminuye la ventilación del espacio muerto anatómico porque el aire no tiene que moverse por las vías respiratorias nasal y bucal. El espacio muerto alveolar, por lo regular 5 ml a 10 ml, constituye el aire alveolar que no participa en el intercambio de gas. Cuando los alvéolos son ventilados pero desprovistos del flujo sanguíneo, no contribuyen al intercambio de gas y, por tanto, conforman el espacio muerto alveolar.

El *espacio muerto fisiológico* incluye el espacio muerto anatómico, más el espacio muerto alveolar. En personas con función respiratoria normal, el espacio muerto fisiológico es casi el mismo que el espacio muerto anatómico. Sólo en la enfermedad pulmonar se incrementa el espacio muerto fisiológico. La ventilación alveolar es igual a la ventilación por minuto, menos la ventilación del espacio muerto fisiológico.

PUNTOS CLAVE

COMPATIBILIDAD DE LA VENTILACIÓN Y LA PERFUSIÓN

- El intercambio de gases entre el aire en los alvéolos y la sangre en los capilares pulmonares requiere compatibilidad de la ventilación y la perfusión.
- El espacio muerto se refiere al volumen de aire que se mueve con cada respiración pero que no participa en el intercambio de gas. El espacio muerto anatómico es el que está contenido en las vías respiratorias conductoras que por lo regular no participa en el intercambio de gas. El espacio muerto alveolar resulta de alvéolos que son ventilados pero no perfundidos.
- Derivación se refiere a la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación sin ser oxigenada. Con una derivación anatómica, la sangre se mueve del lado venoso al arterial de la circulación sin pasar por los pulmones. La derivación fisiológica resulta de la sangre que se mueve por partes no ventiladas del pulmón.

Perfusión

Las funciones primarias de la circulación pulmonar consisten en perfundir o proporcionar flujo sanguíneo a la porción de intercambio de gas del pulmón y facilitar el intercambio de gas. Además del intercambio de gas, desempeña otras funciones importantes: filtra la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación, elimina la mayoría de los tromboémbolos que podrían formarse y sirve como un reservorio de sangre para el lado izquierdo del corazón.

La función de intercambio de gas de los pulmones requiere un flujo continuo de sangre por la porción respiratoria pulmonar. La sangre desoxigenada entra al pulmón por la arteria pulmonar, que tiene su origen en el lado derecho del corazón y entra al pulmón en el hilio, junto con el bronquio primario. Las arterias pulmonares se ramifican de una manera similar a la de las vías respiratorias. Las arterias pulmonares pequeñas acompañan a los bronquios a medida que se mueven por los lóbulos y se ramifican para alimentar la red capilar que rodea a los alvéolos (figura 35-8). La sangre capilar oxigenada se recolecta en las pequeñas venas pulmonares de los lóbulos. Luego, se mueve a las venas más grandes para ser recolectada en las 4 venas pulmonares grandes que descargan en la aurícula izquierda.

Los vasos sanguíneos pulmonares son más delgados, más elásticos y

ofrecen menor resistencia al flujo que los de la circulación sistémica. Además, las presiones en el sistema pulmonar son mucho más bajas (p. ej., 22/8 mm Hg contra 120/70 mm Hg de presión en la circulación sistémica). La presión y resistencia bajas de la circulación pulmonar acomodan la entrega de diversas cantidades de sangre de la circulación sistémica sin producir signos ni síntomas de congestión. En la circulación pulmonar el volumen es de aproximadamente 500 ml; cerca de 100 ml de este volumen se localiza en el lecho capilar pulmonar. Cuando la entrada de sangre del corazón derecho y la salida de sangre hacia el corazón izquierdo son iguales, el flujo de sangre pulmonar es constante. Pequeñas diferencias entre la entrada y salida pueden producir grandes cambios en el volumen pulmonar si éstas continúan durante muchos latidos. El movimiento de sangre por el lecho capilar pulmonar requiere que la presión arterial pulmonar media sea mayor que la presión venosa pulmonar media. La presión venosa pulmonar se incrementa en la insuficiencia cardíaca lateral izquierda. Esto permite que la sangre se acumule en el lecho capilar pulmonar y cause edema pulmonar.

Distribución del flujo sanguíneo

Como con la ventilación, la distribución del flujo de sangre pulmonar es afectada por la posición corporal y la gravedad. En posición recta, la distancia de los ápices superiores del pulmón arriba del nivel del corazón podría exceder las capacidades de perfusión de la presión arterial pulmonar media (cerca de 12 mm Hg). Por tanto, el flujo sanguíneo en la parte superior de los pulmones es menor que en la base o fondo de los pulmones (figura 35-19). En la posición supina, los pulmones y el corazón están al mismo nivel, y el flujo de sangre hacia los ápices y la base de los pulmones se vuelve más uniforme. En esta posición el flujo de sangre hacia las porciones posteriores o dependientes (p. ej., el fondo del pulmón al recostarse de lado) excede el flujo en el interior o porciones no dependientes de los pulmones.

Vasoconstricción inducida por hipoxia

En la circulación pulmonar los vasos sanguíneos son muy sensibles a los niveles de oxígeno alveolar y experimentan vasoconstricción marcada cuando se exponen a hipoxia. El mecanismo preciso para esta respuesta no está claro. Cuando los niveles de oxígeno alveolar caen abajo de 60 mm Hg, podría presentarse vasoconstricción marcada.

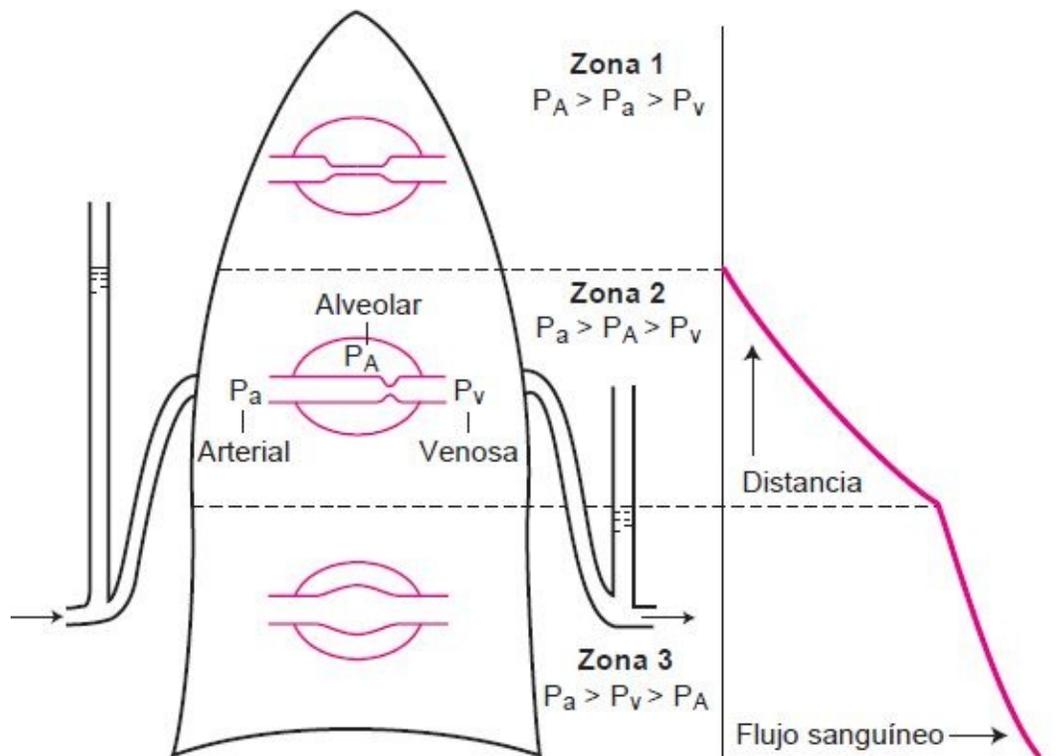


FIGURA 35-19 • La distribución no uniforme del flujo sanguíneo en el pulmón resulta de diferentes presiones que afectan a los capilares que son afectados por la posición corporal y la gravedad (de West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8^a ed., p. 44). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En niveles de oxígeno muy bajos, el flujo local podría casi abolirse. En hipoxia regional, que se presenta con atelectasia, la vasoconstricción se localiza en una región específica del pulmón. En este caso, tiene como efecto dirigir el flujo sanguíneo lejos de las regiones hipóxicas de los pulmones. Cuando la hipoxia alveolar desaparece, se restablece el flujo sanguíneo.

La hipoxia generalizada, que se presenta a gran altura y en personas con hipoxia crónica debido a enfermedad pulmonar, causa vasoconstricción en el pulmón. La hipoxia prolongada puede provocar hipertensión pulmonar y mayor carga de trabajo en el corazón derecho, lo que genera cardiopatía pulmonar. Un pH sanguíneo bajo tiene un efecto similar, en particular cuando se presenta hipoxia alveolar (p. ej., durante el *shock* circulatorio).

Derivación

El término derivación se refiere a la sangre que se mueve del lado derecho al lado izquierdo de la circulación sin ser oxigenada. Como con el espacio de aire muerto, existen 2 tipos de derivaciones: fisiológica y anatómica. En una *derivación anatómica* la sangre se mueve del lado venoso al lado arterial de la

circulación sin pasar por los pulmones. La derivación intracardíaca anatómica de la sangre se presenta con los defectos cardíacos congénitos. En una *derivación fisiológica* hay incompatibilidad de la ventilación y la perfusión dentro del pulmón. Esto produce ventilación insuficiente para proporcionar el oxígeno necesario para oxigenar la sangre que fluye por los capilares alveolares. Por lo regular, la derivación fisiológica de sangre resulta de enfermedad pulmonar destructiva que deteriora la ventilación o de insuficiencia cardíaca que interfiere con el movimiento de sangre a través de las secciones pulmonares.

Incompatibilidad de la ventilación y la perfusión

Las propiedades del intercambio de gas del pulmón dependen de la compatibilidad de la ventilación y la perfusión, asegurando que cantidades iguales de aire y sangre entren a la porción respiratoria de los pulmones. El espacio de aire muerto y la derivación producen una incompatibilidad de la ventilación y la perfusión, como se ilustra en la figura 35-20. Con la derivación (ilustrada a la izquierda), hay perfusión sin ventilación, lo que da como resultado una relación de ventilación-perfusión baja. Se presenta en afecciones como atelectasia en la que existe obstrucción de las vías respiratorias. Con el espacio de aire muerto (ilustrado a la derecha), hay ventilación sin perfusión, lo que produce una relación de ventilación-perfusión alta. Tiene lugar en afecciones como embolismo pulmonar, que afecta el flujo sanguíneo hacia una parte del pulmón. La sangre arterial que sale de la circulación pulmonar refleja la mezcla de sangre de áreas ventiladas y perfundidas del pulmón, así como de áreas que no son ventiladas (espacio de aire muerto) o perfundidas (derivación). Muchas de las afecciones que causan incompatibilidad de ventilación y perfusión tienen que ver con el espacio de aire muerto y la derivación. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, podría alterarse la ventilación en un área del pulmón y afectarse la perfusión en otra.

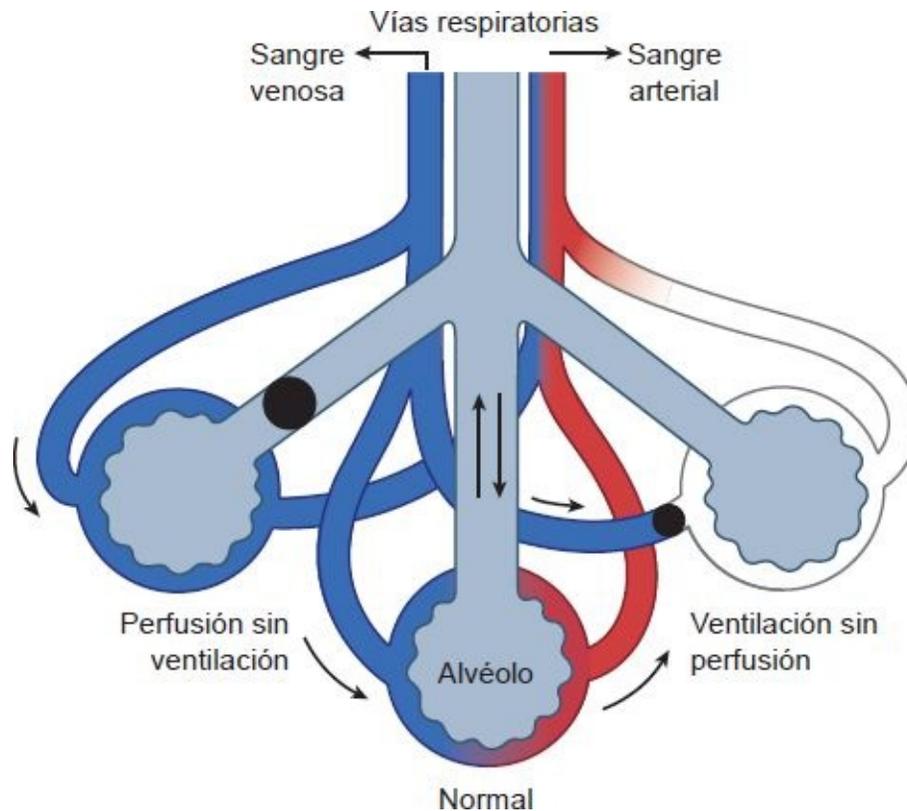


FIGURA 35-20 • Compatibilidad de la ventilación y la perfusión. (**centro**) Compatibilidad normal de la ventilación y la perfusión; (**izquierda**) perfusión sin ventilación (es decir, derivación); (**derecha**) ventilación sin perfusión (es decir, espacio de aire muerto).



En una persona con embolismo pulmonar como la Sra. French, la incompatibilidad de ventilación/perfusión tiene lugar porque está afectado el flujo sanguíneo a parte del pulmón. El incremento de la frecuencia respiratoria de la Sra. French es una manifestación clínica de su intercambio de gas afectado de la incompatibilidad de ventilación/perfusión.

Difusión

La difusión tiene lugar en las porciones respiratorias del pulmón y se refiere al movimiento de gases en la membrana alveolar-capilar. La *ley de Fick de difusión* describe la difusión de gas en el pulmón. Esta ley establece que el volumen de un gas (V_{gas}) que se difunde a través de la membrana por unidad de tiempo es directamente proporcional a la diferencia de presión parcial del gas ($P_1 - P_2$), el área superficial (AS) de la membrana y el coeficiente de difusión (D), y es inversamente proporcional al espesor (E) de la membrana (figura 35-21)¹.

Varios factores influyen en la difusión de gases en el pulmón. La administración de concentraciones altas de oxígeno incrementa la diferencia de presión parcial entre los 2 lados de la membrana y aumenta la difusión del gas. Las enfermedades que destruyen el tejido pulmonar (es decir, el área superficial para difusión) o incrementan el espesor de la membrana alveolar-capilar afectan de modo adverso la capacidad de difusión de los pulmones.

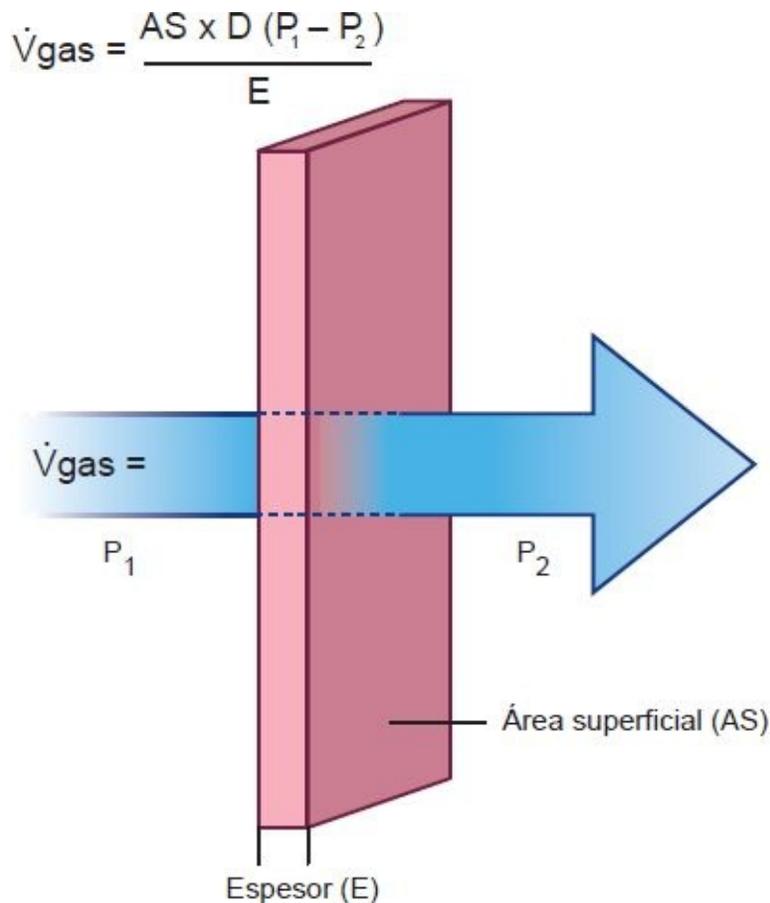


FIGURA 35-21 • La ley de Fick de la difusión establece que la difusión de un gas (V_{gas}) a través de la hoja de tejido se relaciona con el área superficial (AS) del tejido, la constante de difusión (D) del gas y la diferencia de presión parcial ($P_1 - P_2$) en cualquier lado del tejido, y es inversamente proporcional al espesor (E) del tejido.

La remoción de un pulmón, por ejemplo, reduce a la mitad la capacidad de difusión. El espesor de la membrana alveolar-capilar y la distancia para difusión se incrementan en personas con edema pulmonar o neumonía. Las características del gas y su peso molecular y solubilidad constituyen el coeficiente de difusión y determinan qué tan rápido se difunde un gas por las membranas respiratorias. Por ejemplo, el dióxido de carbono se difunde 20 veces más rápido que el oxígeno como resultado de su mayor solubilidad en las membranas respiratorias.

La capacidad de difusión proporciona una medida de la tasa de transferencia de gas en los pulmones por gradiente de presión parcial. Dado que no puede medirse la diferencia inicial alveolar-capilar para el oxígeno, se utiliza el monóxido de carbono (CO) para determinar la capacidad de difusión. Medir CO tiene varias ventajas:

- Su captación no está limitada por la difusión o el flujo sanguíneo.
- En esencia, no hay CO en la sangre venosa.
- Su afinidad hacia la hemoglobina es 210 veces la del oxígeno, lo que asegura que su presión parcial será esencialmente cero en el capilar pulmonar.

La técnica más común para realizar esta medición es la *prueba de respiración simple*, que consiste en respirar CO diluido una sola vez y mantener la respiración 10 segundos. La capacidad de difusión puede calcularse mediante el volumen pulmonar y el porcentaje de CO en los alvéolos al comienzo y al final de haber mantenido la respiración por 10 segundos.

Transporte de oxígeno y dióxido de carbono

Aunque los pulmones se encargan del intercambio de gases con el medio externo, es la sangre la que transporta estos gases entre los pulmones y los tejidos corporales. La sangre lleva oxígeno y dióxido de carbono en estado disuelto físicamente y en combinación con hemoglobina. El dióxido de carbono se convierte también en bicarbonato y se transporta en esa forma.

El oxígeno y dióxido de carbono disueltos ejercen una presión parcial que se designa de la misma manera que las presiones parciales en el estado gaseoso. En el entorno clínico, las mediciones de gas sanguíneo se emplean para determinar la presión parcial del oxígeno (PO_2) y dióxido de carbono (PCO_2) en la sangre. En general, la sangre arterial se utiliza para medir gases sanguíneos. La sangre venosa no se utiliza porque los niveles venosos de oxígeno y dióxido de carbono reflejan las demandas metabólicas de los tejidos y no la función de intercambio de gas de los pulmones. Por lo general, la PO_2 de la sangre arterial está arriba de 80 mm Hg, mientras que la PCO_2 está en un intervalo de 35 mm Hg a 45 mm Hg (tabla 35-3). En general, los GSA son lo mismo o casi lo mismo que la presión parcial de los gases en los alvéolos. La PO_2 arterial se escribe con frecuencia como PaO_2 y la PO_2 alveolar como PAO_2 , con los mismos tipos de designaciones que se utilizan para PCO_2 . En este texto se emplean PO_2 y PCO_2

para designar los niveles arterial y alveolar de los gases.

PARÁMETRO	INTERVALO
1. pH = ácido o base	7,35–7,45
2. PCO_2 = presión parcial de dióxido de carbono	35–45 mm Hg
3. HCO_3^- = bicarbonato	22–26 mEq/l
4. PO_2 = presión parcial de oxígeno	80–100 mm Hg

Transporte de oxígeno

El oxígeno se transporta en 2 formas:

- En combinación química con hemoglobina.
- En estado disuelto.

La hemoglobina lleva cerca del 98% al 99% del oxígeno en la sangre y es el principal transportador de oxígeno. Del 1% al 2% restante del oxígeno se lleva en estado disuelto. Sólo la forma disuelta del oxígeno pasa por la pared capilar, se difunde por la membrana celular y se hace a sí mismo accesible para el empleo en el metabolismo celular. El contenido de oxígeno (medido en ml/100 ml) de sangre incluye el oxígeno llevado por la hemoglobina y el que está en estado disuelto.

Transporte de hemoglobina. La hemoglobina es un portador de oxígeno muy eficiente. La hemoglobina con oxígeno ligado se llama *oxihemoglobina*. Cuando se elimina el oxígeno, se llama *hemoglobina desoxigenada* o *reducida*. Cada gramo de hemoglobina lleva cerca de 1,34 ml de oxígeno cuando está saturada del todo. Ésto significa que una persona con un nivel de hemoglobina de 14 g/100 ml lleva 18,8 ml de oxígeno por 100 ml de sangre.

En los pulmones, el oxígeno se mueve por la membrana alveolar-capilar, a través del plasma y hacia los eritrocitos, en donde forma un enlace débil y reversible con la molécula de hemoglobina. En los pulmones normales, este proceso es rápido. Por tanto, incluso con una frecuencia cardíaca rápida, la hemoglobina está casi completamente saturada con oxígeno durante el poco tiempo que pasa en los capilares pulmonares. Cuando el oxígeno sale de los capilares en respuesta a las necesidades de los tejidos, la saturación de hemoglobina disminuye. Cuando la sangre sale del lado izquierdo del corazón está saturado cerca del 95% al 97%. Luego, cuando la sangre venosa mixta

regresa al lado derecho del corazón, decrece a alrededor del 75% de saturación.

Oxígeno disuelto. La presión parcial del oxígeno representa el nivel de oxígeno disuelto en el plasma. La cantidad de oxígeno disuelto depende de su presión parcial y su solubilidad en el plasma. En el pulmón normal a 760 mm Hg de presión atmosférica, la PO_2 de la sangre arterial es aproximadamente 100 mm Hg. La solubilidad del oxígeno en el plasma es fija y muy pequeña. Por cada 1 mm Hg de PO_2 presente, 0,003 ml de oxígeno se disuelven en 100 ml de plasma. Esto significa que a una PO_2 arterial normal de 100 mm Hg, la sangre lleva sólo 0,3 ml de oxígeno disuelto en cada 100 ml de plasma. Esta cantidad (cerca del 1%) es muy pequeña, comparada con la que puede llevarse en una cantidad igual de sangre cuando el oxígeno se une a hemoglobina.

Sin embargo, esta pequeña cantidad puede volverse un modo de transporte decisivo en casos de intoxicación por CO, cuando la mayor parte de los sitios de hemoglobina están ocupados por CO y no están disponibles para transportar oxígeno. La utilización de una cámara hiperbárica, en la que el 100% de oxígeno puede administrarse a presiones atmosféricas altas, incrementa la cantidad de oxígeno que puede llevarse en estado disuelto y se utiliza en personas con quemaduras graves, en especial las que impactan el sistema respiratorio, y en aquellas que presentan múltiples tipos de heridas, como las inmunodeprimidas o que tienen diabetes con problemas de cicatrización.

Afinidad de enlace de la hemoglobina con el oxígeno. La eficiencia del sistema de transporte de hemoglobina depende de la capacidad de la molécula de hemoglobina para unirse al oxígeno en los pulmones y liberarlo cuando se requiera en los tejidos. El oxígeno que permanece unido a la hemoglobina no participa en el metabolismo tisular. El término *afinidad* alude a la capacidad de la hemoglobina para unirse al oxígeno. La hemoglobina se une al oxígeno con más facilidad cuando se incrementa su afinidad y se libera más fácilmente cuando disminuye su afinidad.

La molécula de hemoglobina se compone de 4 cadenas polipeptídicas con un grupo hem que contiene hierro. Dado que el oxígeno se une al átomo de hierro, cada molécula de hemoglobina puede enlazarse a 4 moléculas de oxígeno cuando se satura por completo. El oxígeno se une beneficiando a los grupos hem en la molécula de hemoglobina. Después que la primera molécula de oxígeno se une a la hemoglobina, la molécula experimenta un cambio en su forma. Como resultado, la segunda y tercera moléculas se unen más fácilmente, y el enlace de la cuarta molécula es aún más fácil. De un modo similar, la descarga de la primera molécula de oxígeno mejora la descarga de la siguiente molécula, y así

sucesivamente. De este modo, la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno cambia con la saturación de hemoglobina.

La afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno se ve afectada también por el pH, la concentración del dióxido de carbono y la temperatura corporal. Se une al oxígeno más fácilmente en condiciones de pH incrementado (alcalosis), concentración reducida de dióxido de carbono y temperatura corporal reducida, y se libera con mayor facilidad si se reduce el pH (acidosis), aumenta la concentración de dióxido de carbono y si hay fiebre. Por ejemplo, el metabolismo tisular incrementado genera dióxido de carbono y ácidos metabólicos, y por tanto, disminuye la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. El calor es también un subproducto del metabolismo tisular, lo que explica el efecto de la fiebre en el enlace de oxígeno.

Los eritrocitos contienen un intermediario metabólico llamado *2,3-difosfoglicerato* (*2,3-DFG*) que afecta asimismo la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. Un incremento en *2,3-DFG* mejora la descarga de oxígeno de la hemoglobina en el nivel tisular. Las condiciones que incrementan *2,3-DFG* son el ejercicio, la hipoxia que se presenta a gran altitud y la enfermedad pulmonar crónica¹.

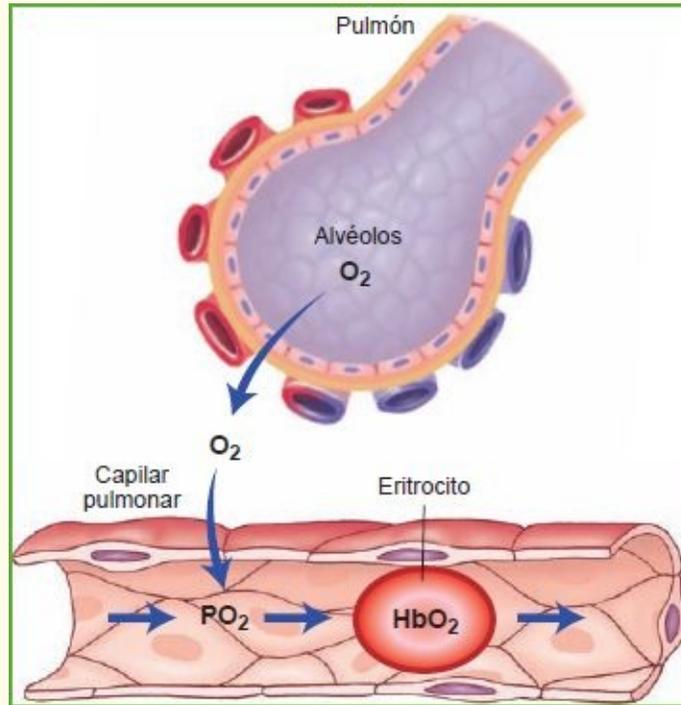
Curva de disociación del oxígeno. La relación entre el oxígeno transportado en combinación con hemoglobina y la PO_2 de la sangre se describe mediante la *curva de disociación oxígeno-hemoglobina*, que se muestra en la figura 35-22. El eje de las x de la gráfica ilustra la PO_2 u oxígeno disuelto. Refleja la presión parcial del oxígeno en los pulmones (es decir, la PO_2 es aproximadamente 100 mm Hg cuando se respira aire ambiente, pero puede subir a 200 mm Hg o más cuando se respira aire enriquecido con oxígeno). El eje y izquierdo ilustra la saturación de hemoglobina o la cantidad de oxígeno que se lleva en la hemoglobina. El eje y derecho ilustra el contenido de oxígeno o cantidad total del contenido de oxígeno que se lleva en la sangre.

Comprensión

El transporte de oxígeno

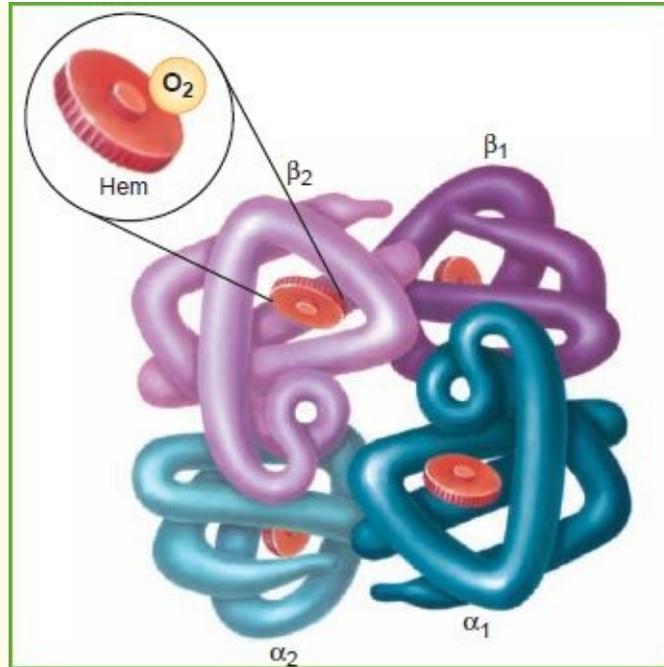
Todos los tejidos corporales dependen del oxígeno (O_2) que es transportado en la sangre para satisfacer sus necesidades metabólicas. El oxígeno se lleva en 2 formas: disuelto y unido a hemoglobina. Cerca de un 98% del O_2 se transporta en la hemoglobina y el 2% restante en estado disuelto. El oxígeno disuelto es la única forma que se difunde a través de las membranas celulares

y produce una presión parcial (PO_2) que, a su vez, impulsa la difusión. El transporte de O_2 conlleva (1) transferencia desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares en el pulmón, (2) enlace de hemoglobina y transporte, y (3) la disociación de hemoglobina en los capilares tisulares.



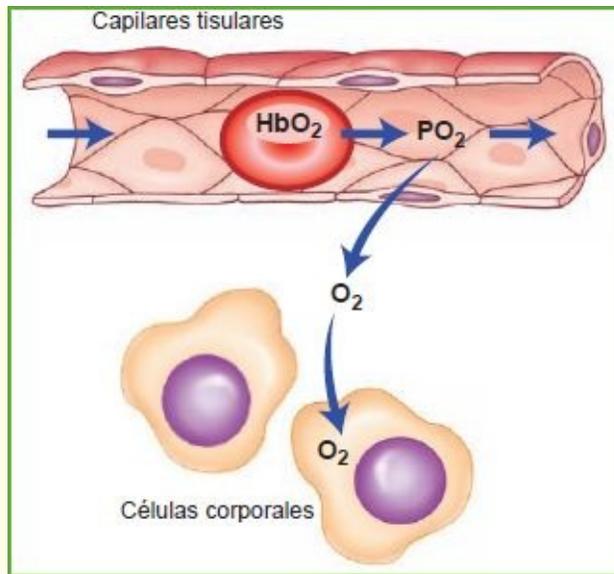
Transferencia de alvéolos a capilares

En el pulmón, el O_2 se mueve de los alvéolos a los capilares pulmonares cuando se disuelve un gas. Su movimiento tiene lugar a lo largo de un gradiente de concentración. Se mueve desde los alvéolos, en donde la presión parcial de PO_2 es aproximadamente 100 mm Hg, hasta el extremo venoso de los capilares pulmonares con su concentración de O_2 más baja y menor PO_2 . El O_2 disuelto se mueve con tal rapidez entre los alvéolos y los capilares pulmonares, que en el extremo arterial del capilar la PO_2 es casi la misma que en los alvéolos, si no es que exactamente la misma.



Enlace y transporte de hemoglobina

El oxígeno, que es relativamente soluble en plasma, depende de la hemoglobina para transportarse en la sangre. Una vez que se ha difundido el oxígeno en los capilares pulmonares, se mueve con rapidez hacia los eritrocitos y se une de manera reversible a la hemoglobina para formar HbO₂. La molécula de hemoglobina contiene 4 unidades hem, cada una capaz de unirse a una molécula de oxígeno. La hemoglobina está 100% saturada cuando las 4 unidades están ocupadas y, en general, está cerca de un 97% saturada en la sangre arterial sistémica. La capacidad de la sangre para llevar O₂ depende de las concentraciones de hemoglobina y la capacidad de los pulmones para oxigenar ésta.



Disociación de oxígeno en los pulmones

La disociación o liberación de O₂ de la hemoglobina tiene lugar en los capilares tisulares en donde PO₂ es menor que la de la sangre arterial. Cuando el oxígeno se disocia de la hemoglobina, se disuelve en el plasma y luego se mueve hacia los tejidos donde la PO₂ es menor que en los capilares. La afinidad de la hemoglobina hacia O₂ se ve afectada por el contenido de dióxido de carbono (PCO₂) en la sangre y su temperatura de pH y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG), un subproducto de la glucólisis en los eritrocitos. En condiciones de alta demanda metabólica, en la que PCO₂ se incrementa y el pH se reduce, disminuye la afinidad de la hemoglobina. Durante la demanda metabólica reducida, cuando la PCO₂ disminuye y aumenta el pH, se reduce la afinidad.

La curva de disociación del oxígeno en forma de S tiene una porción superior plana que representa la unión del oxígeno con la hemoglobina en los pulmones y una porción inclinada que representa su liberación en los tejidos capilares (figura 35-22A). La forma S de la curva refleja el efecto que la saturación de oxígeno tiene en la conformación de la molécula de hemoglobina y su afinidad hacia el oxígeno. En cerca de 100 mm Hg de la PO₂, se presenta una meseta. En este punto la hemoglobina está saturada en cerca de un 98%. Incrementar la PO₂ alveolar arriba de este nivel no aumenta la saturación de hemoglobina. Incluso a grandes altitudes, cuando se reduce de modo considerable la presión parcial del oxígeno, la hemoglobina permanece

relativamente bien saturada. En 60 mm Hg de PO_2 , por ejemplo, la hemoglobina aún está saturada alrededor del 89%.

La porción inclinada de la curva de disociación, entre 60 mm Hg y 40 mm Hg, representa la remoción de oxígeno de la hemoglobina a medida que se mueve por los capilares tisulares. Esta porción de la curva refleja una transferencia considerable de oxígeno de la hemoglobina a los tejidos con sólo una pequeña caída en la PO_2 . Esto asegura un gradiente para que el oxígeno se mueva hacia las células corporales. Por lo regular, los tejidos remueven alrededor de 5 ml de oxígeno por 100 ml de sangre y la hemoglobina de la sangre venosa mixta está saturada casi un 75% cuando retorna al lado derecho del corazón. En esta porción de la curva de disociación (saturación <75%), la tasa a que se libera el oxígeno de la hemoglobina se determina en gran medida por la captación tisular. Durante el ejercicio extenuante, por ejemplo, las células de los músculos podrían eliminar tanto como 15 ml de oxígeno por 100 ml de sangre de la hemoglobina.

La hemoglobina puede considerarse como un sistema amortiguador que regula la entrega de oxígeno a los tejidos. Para que funcione como tal, la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno debe cambiar con las necesidades metabólicas de los tejidos. Este cambio se representa mediante un desplazamiento a la derecha o a la izquierda en la curva de disociación (figura 35-22B). Un desplazamiento a la derecha indica que la PO_2 tisular es mayor para un determinado nivel de saturación de hemoglobina y representa afinidad reducida de la hemoglobina hacia el oxígeno en alguna PO_2 dada. Por lo general, es causado por afecciones que reflejan un aumento del metabolismo tisular, como la fiebre o la acidosis, o por un incremento en PCO_2 . La gran altitud y afecciones como insuficiencia pulmonar, paro cardíaco y anemia grave causan también que la curva de disociación del oxígeno se desplace a la derecha. Un desplazamiento a la izquierda en la curva de disociación del oxígeno representa una mayor afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno. Ésto sucede en situaciones relacionadas con una disminución en el metabolismo tisular, como alcalosis, descenso de la temperatura corporal y niveles de PCO_2 reducidos. El grado de desplazamiento puede determinarse mediante la P_{50} , o la presión parcial del oxígeno que se requiere para alcanzar una saturación del 50% de hemoglobina. Volviendo a la figura 35-23B, la curva de disociación a la izquierda tiene una P_{50} de aproximadamente 20 mm Hg; la curva normal, una P_{50} de 26 mm Hg, y la curva a la derecha, una P_{50} de 39 mm Hg.

El contenido de oxígeno (medido en ml/dl) representa la cantidad total de

oxígeno llevada en la sangre, que incluye el oxígeno disuelto y el que se transporta en la hemoglobina (figura 35-22C). La cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina se determina por la concentración de hemoglobina (en g/dl), la capacidad de enlace a oxígeno de la hemoglobina (1,34 ml O₂/g de hemoglobina) y la saturación porcentual de ésta. El contenido de oxígeno disuelto es el producto de la solubilidad del oxígeno (0,0003 ml O/dl) por la PO₂ podría tener una PO₂ y un nivel de saturación de hemoglobina. Así, una persona anémica normales, pero un contenido reducido de oxígeno, dada la cantidad más baja de hemoglobina para unirse al oxígeno.

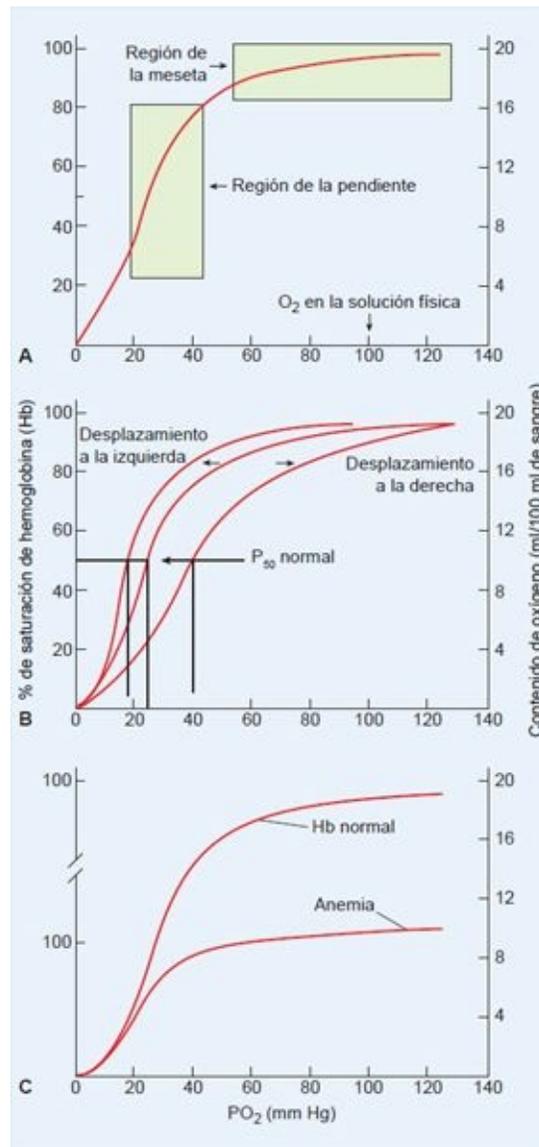


FIGURA 35-22 • Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. (A) El área del cuadro izquierdo representa la porción inclinada de la curva en donde el oxígeno se libera de la hemoglobina (Hb) hacia los tejidos y el

área del cuadro superior la meseta de la curva donde el oxígeno se localiza sobre la hemoglobina en el pulmón. **(B)** El efecto de la temperatura corporal, PCO_2 arterial y pH en la afinidad de la hemoglobina hacia el oxígeno como se indica mediante un desplazamiento en la curva y la posición de la P_{50} . Un desplazamiento de la curva a la derecha debido a un incremento en la temperatura o PCO_2 o disminución de pH favorece la liberación de oxígeno hacia los tejidos. Una disminución de la temperatura o PCO_2 o incremento del pH desplaza la curva a la izquierda y tiene el efecto contrario. La P_{50} es la presión parcial del oxígeno requerida para saturar el 50% de la hemoglobina con oxígeno. **(C)** Efecto de la anemia en la capacidad portadora de oxígeno de la sangre. La hemoglobina puede saturarse por completo, pero se reduce el contenido de oxígeno en la sangre.

Transporte de dióxido de carbono

El dióxido de carbono se transporta en la sangre en 3 formas:

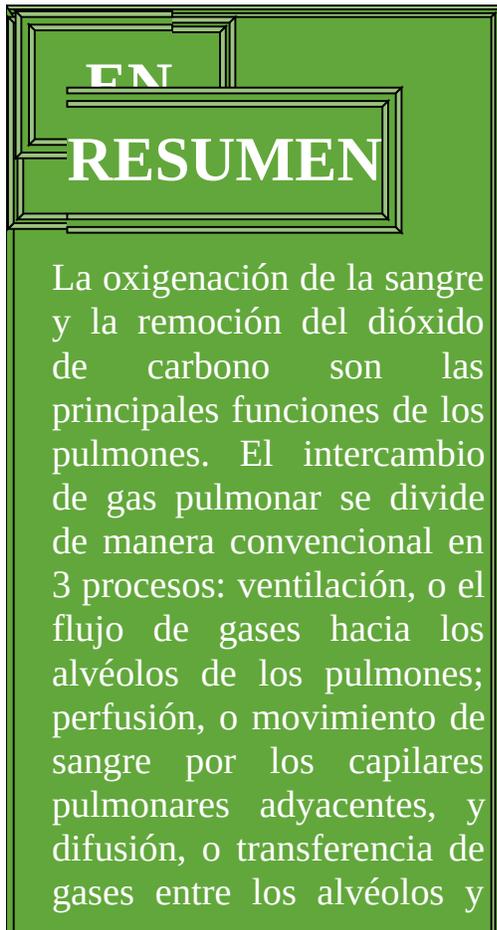
- Como dióxido de carbono disuelto (10%).
- Unido a hemoglobina (30%).
- Como bicarbonato (60%).

El equilibrio acidobásico se ve afectado por la cantidad de dióxido de carbono disuelto y el nivel de bicarbonato en la sangre.

Cuando el dióxido de carbono se forma durante el proceso metabólico, se difunde de las células hacia los espacios tisulares y luego hacia los capilares. La presión parcial del gas y su coeficiente de solubilidad (0,03 ml/100 ml/1 mm Hg de PCO_2) determinan la cantidad de dióxido de carbono disuelto que puede llevarse en el plasma. El dióxido de carbono es 20 veces más soluble en plasma que el oxígeno. Así, el estado disuelto desempeña un papel mayor en el transporte de dióxido de carbono, en comparación con el oxígeno.

La mayor parte del dióxido de carbono se difunde hacia los eritrocitos, donde forma ácido carbónico o se combina con la hemoglobina. El *ácido carbónico* (H_2CO_3) se forma cuando el dióxido de carbono se combina con agua ($CO_2 + H_2O = H^+ + HCO_3^-$). El proceso se cataliza por una enzima llamada *anhidrasa carbónica*, que se presenta en grandes cantidades en los eritrocitos; ésta, incrementa la tasa de la reacción entre el dióxido de carbono y el agua en casi 5 000 veces. El ácido carbónico se ioniza con facilidad para formar iones bicarbonato (HCO_3^-) e hidrógeno (H^+). El ion hidrógeno se combina con la hemoglobina, que es una poderosa solución amortiguadora acidobásico, y el ion bicarbonato se difunde hacia el plasma en intercambio por un ion cloruro. Este intercambio es posible gracias a una proteína especial portadora de bicarbonato-cloruro en la membrana del eritrocito. Como resultado del desplazamiento de bicarbonato-cloruro, el contenido de cloruro y agua del eritrocito es mayor en las sangre venosa que en la arterial.

Además de la reacción mediada por la anhidrasa carbónica con agua, el dióxido de carbono reacciona directamente con la hemoglobina para formar *carbaminohemoglobina*. La combinación de dióxido de carbono con hemoglobina es una reacción reversible relacionada con un enlace débil. Esto permite el transporte de dióxido de carbono de los tejidos a los pulmones, donde se libera hacia los alvéolos para intercambio con el medio externo. La liberación de oxígeno de la hemoglobina en los tejidos mejorará el enlace del dióxido de carbono a la hemoglobina. En los pulmones, la combinación de oxígeno con hemoglobina desplaza dióxido de carbono. El enlace de dióxido de carbono a hemoglobina se determina por la naturaleza ácida de esta última. El enlace con dióxido de carbono ocasiona que la hemoglobina se vuelva un ácido más fuerte. En los pulmones, la hemoglobina altamente ácida tiene una menor tendencia a formar carbaminohemoglobina y el dióxido de carbono se libera de la hemoglobina hacia los alvéolos. En los tejidos, la liberación de oxígeno de la hemoglobina provoca que la hemoglobina sea menos ácida; así, se incrementa su capacidad para combinarse con dióxido de carbono y formar carbaminohemoglobina.



EN
RESUMEN

La oxigenación de la sangre y la remoción del dióxido de carbono son las principales funciones de los pulmones. El intercambio de gas pulmonar se divide de manera convencional en 3 procesos: ventilación, o el flujo de gases hacia los alvéolos de los pulmones; perfusión, o movimiento de sangre por los capilares pulmonares adyacentes, y difusión, o transferencia de gases entre los alvéolos y

los capilares pulmonares.

La ventilación es el movimiento de aire entre la atmósfera y los pulmones; la perfusión es el flujo de sangre hacia dentro y fuera de las porciones de intercambio de gas del pulmón. La ventilación pulmonar se refiere al intercambio total de gases entre la atmósfera y los pulmones, y la alveolar a la ventilación en la porción de intercambio de gas de los pulmones. La distribución de la ventilación alveolar y el flujo de sangre capilar pulmonar varían con el volumen pulmonar y la posición del cuerpo. En la posición recta y a volúmenes pulmonares altos, la ventilación es mayor en las partes más bajas de los pulmones. En esta posición se produce también una disminución del flujo sanguíneo hacia las partes superiores del pulmón, que resulta de la distancia arriba del nivel del corazón y la presión arterial media baja en la circulación pulmonar. La eficiencia del intercambio de gas requiere comparar la ventilación y la perfusión, de modo que entren a los pulmones cantidades iguales de aire y sangre a la porción respiratoria de los pulmones. Dos condiciones interfieren con la comparación de la ventilación y la perfusión: el espacio de aire muerto, en el que las áreas de los pulmones son ventiladas pero no perfundidas y la derivación, en la que las áreas de los pulmones son perfundidas pero no ventiladas.

La difusión de gases en los pulmones se ve afectada por 4 factores: el área superficial disponible para difusión; el espesor de la membrana alveolar-capilar, por la que se difunden los gases; las diferencias en la presión parcial del gas en cualquier lado de la membrana y las características de difusión del gas.

La sangre transporta oxígeno a las células y devuelve dióxido de carbono a los pulmones. El oxígeno se transporta de 2 maneras: en combinación química con hemoglobina y físicamente disuelto en plasma (PO_2). La hemoglobina, un portador eficiente de oxígeno, participa en el transporte de entre el 98% y el 99% del oxígeno. La relación entre el oxígeno transportado en combinación con hemoglobina y la curva de disociación oxígeno-hemoglobina describe la PO_2 de la sangre. El dióxido de carbono es llevado en 3 formas: unido a hemoglobina (30%), dióxido de carbono disuelto (10%) y bicarbonato (60%).



CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar el control neural de los músculos respiratorios, que

controlan la respiración, con el del músculo cardíaco, que controla la acción de bombeo del corazón.

- Trazar la integración del reflejo tusígeno del estímulo con la expulsión explosiva del aire que constituye la tos.
- Definir la disnea y enlistar 3 tipos de afecciones en las que ésta se presenta.

A diferencia del corazón, que tiene propiedades rítmicas inherentes y puede latir de modo independiente del sistema nervioso, los músculos que controlan la respiración requieren entrada continua desde el sistema nervioso. El movimiento del diafragma, músculos intercostales, esternocleidomastoideos y otros músculos accesorios que controlan la ventilación está integrado por neuronas localizadas en el puente de Varolio y la médula. En conjunto, estas neuronas se denominan *centro respiratorio* (figura 35-23).

Centro respiratorio

Consiste en 2 agregados bilaterales, densos, de neuronas respiratorias. En el inicio de la inspiración y expiración estas neuronas incorporan impulsos aferentes a las respuestas motoras de los músculos respiratorios. El primer grupo, o dorsal, de neuronas en el centro respiratorio tiene que ver sobre todo con la inspiración. Estas neuronas controlan la actividad de los nervios frénicos que inervan el diafragma e impulsan al segundo grupo, o ventral, de neuronas respiratorias. Se cree que integran la entrada sensorial de los pulmones y las vías respiratorias a la respuesta ventilatoria. El segundo grupo de neuronas, que contiene neuronas inspiratorias y espiratorias, controla las neuronas motoras espinales de los músculos intercostales y abdominales.

Las propiedades de marcapasos del centro respiratorio resultan del ciclo de los 2 grupos de neuronas respiratorias: el *centro neumotáxico* en la protuberancia (puente de Varolio) superior y el *centro apnéustico* en la protuberancia inferior (figura 35-23). Estos 2 grupos de neuronas contribuyen a la función del centro respiratorio en la médula. El centro apnéustico tiene un efecto excitatorio en la inspiración y tiende a una inspiración prolongada. El centro penumotáxico desactiva la inspiración y ayuda en el control de la frecuencia respiratoria y el volumen inspiratorio. Las lesiones cerebrales que dañan la conexión entre ambos centros derivan en un patrón de respiración irregular, que consiste en jadeos inspiratorios prolongados interrumpidos por esfuerzos espiratorios.

En el centro respiratorio los axones de las neuronas cruzan en la línea

media y descienden en las columnas ventrolaterales de la médula espinal. Las vías que controlan la espiración y la inspiración están separadas espacialmente en la médula, igual que las vías que transmiten reflejos especializados (es decir, tos e hipo) y el control voluntario de la ventilación. Sólo en el nivel de la médula espinal se encuentran los impulsos ventilatorios integrados para producir una respuesta refleja.

Regulación de la respiración

El control de la respiración tiene componentes automáticos y voluntarios. La regulación automática de la ventilación se controla mediante la entrada de 2 tipos de sensores o receptores: quimiorreceptores y receptores pulmonares. Los primeros monitorean los niveles sanguíneos de oxígeno, dióxido de carbono y pH, y ajustan la ventilación para cumplir con las necesidades metabólicas cambiantes del cuerpo. Los receptores pulmonares monitorean los patrones de respiración y la función pulmonar.

La regulación voluntaria de la ventilación integra la respiración con los actos voluntarios como hablar, soplar y cantar. Estos actos, que son iniciados por la corteza motora y premotora, causan una suspensión temporal de la respiración automática. Los componentes automático y voluntario de la respiración son regulados por impulsos aferentes transmitidos al centro respiratorio desde varias fuentes. La entrada aferente desde los centros cerebrales superiores se pone en evidencia por el hecho de que una persona puede alterar de manera consciente la profundidad y frecuencia de respiración. La fiebre, el dolor y la emoción ejercen su influencia a través de los centros cerebrales inferiores. Los aferentes vagales de los receptores sensoriales en los pulmones y las vías respiratorias se integran en el área dorsal del centro respiratorio.

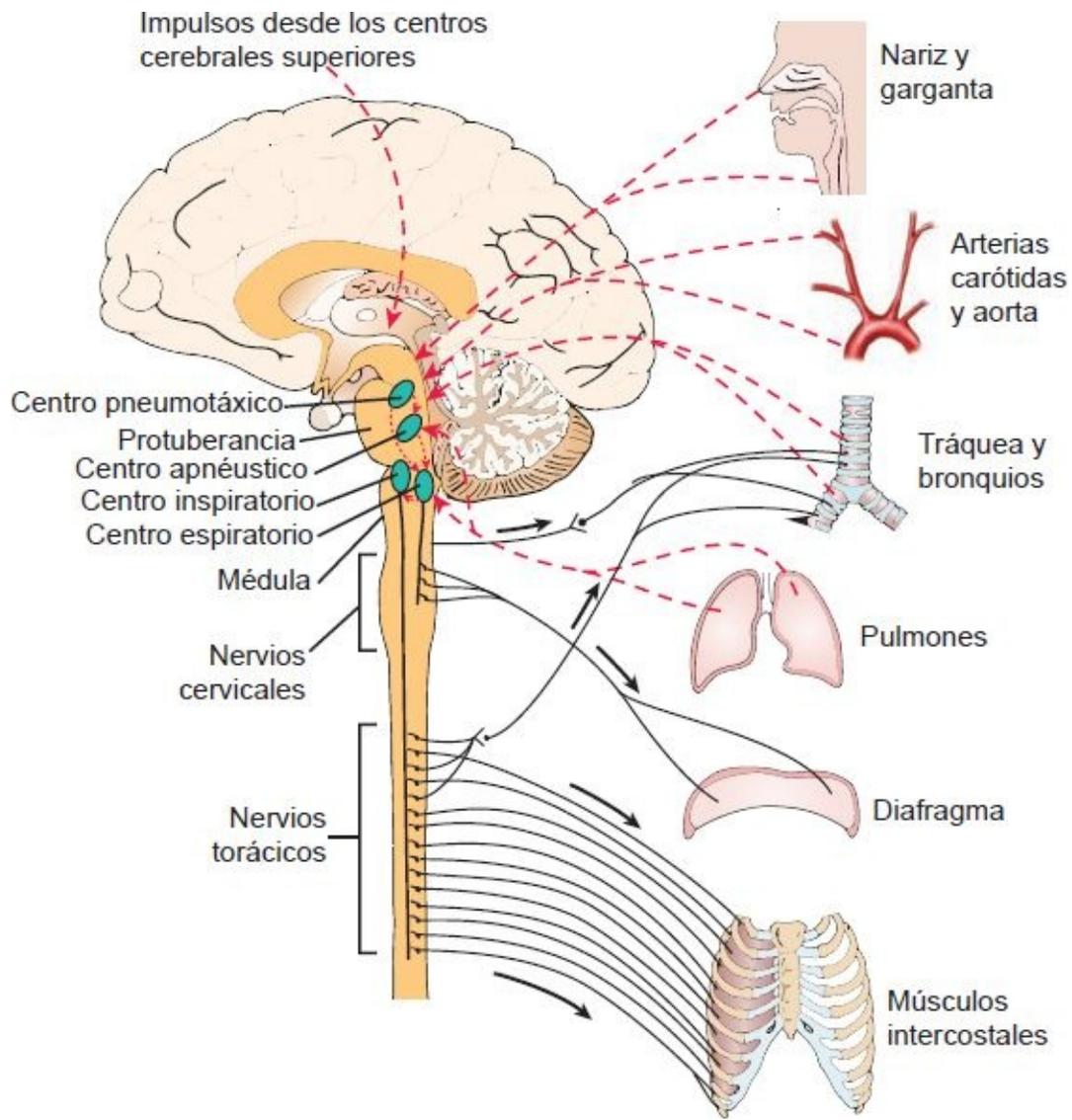


FIGURA 35-23 • Esquema de la actividad en el centro respiratorio. Los impulsos que viajan sobre neuronas aferentes (líneas discontinuas) se comunican con las neuronas centrales, que activan las neuronas eferentes que alimentan a los músculos de la respiración. Los movimientos respiratorios pueden alterarse mediante varios estímulos

Quimiorreceptores

Las necesidades tisulares de oxígeno y la remoción de dióxido de carbono se regulan mediante quimiorreceptores que monitorean los niveles sanguíneos de estos gases. La entrada desde estos sensores se transmite al centro respiratorio y la ventilación se ajusta para mantener los GSA dentro de un rango normal.

Existen 2 tipos de quimiorreceptores: centrales y periféricos. Los quimiorreceptores más importantes para detectar cambios en la PCO_2 de la sangre son los *quimiorreceptores centrales*, que se localizan en las regiones

quimiosensibles, cerca del centro respiratorio, en la médula. Están rodeados de líquido extracelular cerebral y responden a cambios en su concentración de iones hidrógeno (H^+). Esta composición del líquido extracelular está gobernada por el líquido cerebrospinal (LCE), el flujo sanguíneo local y el metabolismo tisular. De éstos, el LCE es en apariencia el más importante; está separado de la sangre por la barrera hematoencefálica, la que permite la libre difusión de dióxido de carbono pero no de bicarbonato (HCO_3^-) o H^+ . Con rapidez, el dióxido de carbono se combina con agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia en H^+ y HCO_3^- . Cuando sube la PCO_2 , el dióxido de carbono de la sangre se difunde hacia el LCE, liberando H^+ , que luego estimula los quimiorreceptores. Los quimiorreceptores centrales son en extremo sensibles a cambios de corto plazo en la PCO_2 . Un incremento en los niveles de PCO_2 produce un aumento de la ventilación, que alcanza su máximo más o menos en un minuto y luego disminuye si el nivel de PCO_2 permanece elevado. Así, las personas que de manera crónica presentan niveles elevados de PCO_2 ya no responden a este estímulo para ventilación incrementada, sino que dependen del estímulo proporcionado por una disminución en los niveles de PO_2 sanguíneo. En general, esto se presenta en personas que tienen EPOC, y se denomina narcosis por CO.

Los *quimiorreceptores periféricos* se localizan en los cuerpos carotídeo y aórtico, que se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el arco de la aorta, respectivamente (figura 35-23). Estos quimiorreceptores monitorean los niveles de oxígeno sanguíneo arterial. Aunque los quimiorreceptores periféricos monitorean también el dióxido de carbono, desempeñan un papel mucho más importante en el monitoreo de niveles de oxígeno. Estos receptores ejercen poco control sobre la ventilación hasta que la PO_2 cae por debajo de 60 mm Hg. Así, la hipoxia es el estímulo principal para la ventilación en quienes presentan niveles crónicos elevados de dióxido de carbono. Si a estas personas se les administra el tratamiento de oxígeno a un nivel suficiente para incrementar la PO_2 arriba de la necesaria para estimular los quimiorreceptores periféricos, su ventilación podría sufrir una reducción grave.

Receptores pulmonares

Los receptores de la pared pulmonar y torácica monitorean el estado de respiración en términos de la resistencia de vías respiratorias y la expansión pulmonar. Existen 3 tipos de receptores pulmonares: receptores de estiramiento, irritación y yuxtacapilares.

Los *receptores de estiramiento* se localizan en las capas de músculo liso de las vías respiratorias conductoras. Responden a cambios de presión en las paredes de las vías respiratorias. Cuando se inflan los pulmones, estos receptores inhiben la inspiración y promueven la espiración. Son importantes para establecer los patrones de respiración y minimizar el trabajo de respirar ajustando la frecuencia respiratoria y V_T para acomodar cambios en la distensibilidad pulmonar y la resistencia de las vías respiratorias.

Los *receptores de irritación* se localizan entre las células epiteliales de las vías respiratorias. Son estimulados por gases nocivos, humo de cigarro, polvo inhalado y aire frío. La estimulación de estos receptores origina la restricción de vías respiratorias y un patrón de respiración rápida, poco profunda. Es probable que este patrón de respiración proteja los tejidos respiratorios de efectos dañinos de inhalantes tóxicos. Se considera también que la estimulación mecánica de estos receptores podría asegurar expansión pulmonar más uniforme al iniciar suspiros y bostezos periódicos. También es posible que estén relacionados con la respuesta de broncoconstricción que se presenta en algunas personas con asma bronquial.

Los *receptores yuxtacapilares* o *J* se localizan en la pared alveolar, cerca de los capilares pulmonares. Se piensa que detectan la congestión pulmonar. Podrían ser responsables de la respiración rápida, poco profunda, que tiene lugar en el edema pulmonar, embolismo pulmonar y neumonía⁶.

Reflejo tusígeno

La tos es un reflejo mediado neuralmente que protege los pulmones de acumulación de secreciones y de la entrada de sustancias irritantes y destructivas. Es uno de los mecanismos de defensa primarios del tracto respiratorio. El reflejo tusígeno se inicia mediante receptores localizados en la pared bronquial que son muy sensibles a sustancias irritantes y a la presencia de secreciones en exceso. Los impulsos aferentes de estos receptores se transmiten por el nervio vago al centro medular, que integra la respuesta de tos.

El acto de toser requiere por sí mismo inspiración rápida de un gran volumen de aire (por lo general, cerca de 2,5 l), seguida del cierre rápido de la glotis y la contracción forzada de los músculos abdominales y espiratorios. Cuando estos músculos se contraen, las presiones intratorácicas se elevan a niveles de 100 mm Hg o más. En este punto, la apertura rápida de la glotis origina una expulsión explosiva de aire.

Muchas condiciones pueden interferir con el reflejo tusígeno y su función

protectora. El reflejo se deteriora en personas cuyos músculos abdominales o respiratorios son débiles, problema que puede ser causado por enfermedades que provocan debilidad o parálisis muscular, por inactividad prolongada o como resultado de intervención quirúrgica relacionada con estos músculos. El descanso en la cama interfiere con la expansión del tórax y limita la cantidad de aire que puede introducirse a los pulmones en la preparación para toser, lo que hace que la tos sea débil e ineficaz. Las enfermedades que evitan el cierre efectivo de la glotis y los músculos laríngeos interfieren con la producción de un marcado incremento en la presión intratorácica que se requiere para la tos efectiva. La presencia de un tubo nasogástrico, por ejemplo, podría evitar el cierre de la estructura del vía respiratoria superior y podría fatigar a los receptores para el reflejo tusígeno que se localizan en el área. El reflejo tusígeno se afecta también cuando existe función reducida de los centros medulares que, en el cerebro, integran este reflejo. La interrupción del aspecto de integración central del reflejo tusígeno puede surgir como resultado de enfermedad de esta parte del cerebro o la acción de fármacos que reducen la actividad del centro de la tos.

Disnea

Es una sensación subjetiva que incluye la percepción de dificultad para respirar y la reacción a esa sensación. Con frecuencia, los términos *disnea*, *sofocación* y *dificultad para respirar (DPR)* se emplean de modo intercambiable. La disnea se observa en por lo menos 3 estados principales de enfermedad cardiopulmonar:

- Enfermedades pulmonares primarias, como neumonía, asma y enfisema.
- Cardiopatía caracterizada por congestión pulmonar.
- Trastornos neuromusculares, como miastenia grave y distrofia muscular, que afectan los músculos respiratorios.

Aunque la disnea suele relacionarse con la enfermedad respiratoria, en ciertas personas se presenta también sólo durante el ejercicio, lo que se denomina trastorno reactivo de vías respiratorias inducido por ejercicio o asma inducida por ejercicio.

La causa de la disnea se desconoce, pero para explicar la sensación se han propuesto 4 tipos de mecanismos:

- Estimulación de receptores pulmonares.
- Mayor sensibilidad a cambios en la ventilación percibidos a través de

mecanismos del sistema nervioso central.

- Capacidad ventilatoria o reserva de respiración reducidas.
- Estimulación de receptores neurales en las fibras musculares de los intercostales y el diafragma, y de receptores en las articulaciones esqueléticas.

El primero de los mecanismos sugeridos es la estimulación de los receptores pulmonares. Estos receptores son estimulados por la contracción del músculo liso bronquial, el estiramiento de la pared bronquial, la congestión pulmonar y las condiciones que disminuyen la distensibilidad pulmonar. La segunda categoría se centra en los mecanismos del sistema nervioso central que transmiten información a la corteza en relación con la debilidad muscular respiratoria o una discrepancia entre el esfuerzo incrementado de respirar y la contracción muscular respiratoria inadecuada. El tercer tipo de mecanismos se enfoca en una reducción de la capacidad ventilatoria o reserva respiratoria. Por lo general, una reducción de la reserva respiratoria (es decir, ventilación voluntaria máxima que no se utiliza durante una determinada actividad) a menos del 65% al 75% se correlaciona bien con la disnea. El cuarto mecanismo posible es la estimulación de los receptores del músculo y la articulación en la musculatura respiratoria debido a una discrepancia en la tensión generada por estos músculos y el V_T que resulta. Una vez estimulados, estos receptores transmiten señales que dan lugar a una apreciación de la discrepancia respiratoria. Al igual que otros síntomas subjetivos, como la fatiga y el dolor, la disnea es difícil de cuantificar, porque depende de la percepción que tenga una persona del problema.

El método más común para medir la disnea es una determinación retrospectiva subjetiva del nivel de actividad diaria en que una persona experimenta la enfermedad. Para este empleo están disponibles varias escalas. Una de éstas utiliza 4 grados de disnea para evaluar la discapacidad. La escala análoga visual podría emplearse para evaluar la dificultad respiratoria que se presenta con una determinada actividad, como caminar una cierta distancia. La escala análoga visual consiste en una línea continua (con frecuencia, 10 cm de longitud) con descriptores como «fácil respirar» en un extremo y «muy difícil respirar» en el otro. La persona evaluada selecciona un punto en la escala que describe la percepción de su disnea.

El tratamiento de la disnea depende de la causa. Por ejemplo, personas con deterioro de la función respiratoria podrían necesitar tratamiento de oxígeno, y aquellas con edema pulmonar podrían requerir medidas para mejorar la función cardíaca. Los métodos para disminuir la ansiedad, reentrenamiento de la

respiración y medidas de conservación de la energía podrían emplearse para reducir la sensación subjetiva de disnea.

EN
RESUMEN

El sistema respiratorio requiere entrada continua desde el sistema nervioso. El movimiento del diafragma, músculos intercostales y otros músculos respiratorios se controla mediante las neuronas del centro respiratorio localizado en la protuberancia y la médula. El control de la respiración tiene componentes automáticos y voluntarios. La regulación automática de la ventilación se controla mediante 2 tipos de receptores: receptores pulmonares, que protegen las estructuras respiratorias, y quimiorreceptores, que monitorean la función de intercambio de gas de los pulmones para detectar cambios en los niveles sanguíneos de dióxido de carbono, oxígeno y pH. Existen 3 tipos de receptores pulmonares: de estiramiento, que

monitorean la inflación del pulmón; de irritación, que protegen contra los efectos dañinos de inhalantes tóxicos y receptores J que, se cree, detectan la congestión pulmonar. Hay 2 grupos de quimiorreceptores: centrales y periféricos. Los quimiorreceptores centrales son los más importantes para detectar cambios en los niveles de dióxido de carbono y los quimiorreceptores periféricos, que funcionan en la detección de niveles de oxígeno sanguíneo arterial.

El control respiratorio voluntario se requiere para integrar la respiración y acciones como hablar, soplar y cantar. Estos actos, que se inician mediante la corteza motora y premotora, causan suspensión temporal de la respiración automática. El reflejo tusígeno protege a los pulmones de la acumulación de secreciones y de la entrada de sustancias irritantes y destructivas; es uno de los mecanismos de defensa primarios del tracto respiratorio. La disnea es una sensación subjetiva de

la dificultad para respirar que se observa en trastornos cardíacos, pulmonares y neuromusculares que afectan los músculos respiratorios.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Calcule la *presión parcial* del oxígeno (PO_2) en los alvéolos y una presión atmosférica a nivel del mar (760 mm Hg); Denver, Colorado, a 1,66 km (621 mm Hg), y Berthoud Pass, Colorado a 3,81 Km (477 mm Hg). Considere que la concentración de oxígeno es del 21% y la presión de vapor de agua en los pulmones es del 47 mm Hg.
2. Use el coeficiente de solubilidad para el oxígeno y la curva de disociación del oxígeno ilustrada en la figura 35-22 para contestar las siguientes preguntas:
 - A. *¿Cuál es la saturación de hemoglobina a una gran altitud en la que la presión barométrica es 500 mm Hg? (considere que el oxígeno representa el 21% de los gases totales).*
 - B. *En general, se recomienda que la saturación de hemoglobina de personas con enfermedad pulmonar crónica se mantenga en aproximadamente un 89% a un 90% cuando están recibiendo oxígeno complementarios de flujo bajo. ¿Cuál sería su PO_2 en este nivel de saturación de hemoglobina y cuál es el fundamento para mantener la PO_2 en este nivel?*
 - C. *¿Cuál es el contenido de oxígeno de una persona con un nivel de hemoglobina de 6 g/dl que está respirando aire ambiente?*
 - D. *¿Cuál es el contenido de oxígeno de una persona con intoxicación por CO que está recibiendo el 100% de oxígeno a presión de 3 atmósferas en una cámara hiperbárica? Considere que la mayor parte de la hemoglobina de la persona está saturada con CO.*

Referencias

1. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: WB Saunders.
2. Noguee L. M. (2010). Surfactant deficiency disorders: SP-B and ABCA3. In McCormack F. X., Panos R. J., Trapnell B. C. (Eds.), *Molecular basis of pulmonary disease: Insights from rare lung disorders*

- (Chapter 11). New York, NY: Springer.
3. Panos R. J., Bridges J. P. (2010). Mutations in surfactant protein C and interstitial lung disease. In McCormack F. X., Trapnell B. C., Panos R. J. (Eds.), *Molecular bases of pulmonary disease: Insights from rare lung disorders* (pp. 133–166). New York: Springer.
 4. Ware L. B., Koyama T., Billheimer D., et al. (2010). Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 137(2), 288–296.
 5. Andreoli T., Benjamin I., Griggs R., et al. (Eds.) (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine*. (8th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
 6. West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Infecciones, neoplasias y trastornos pediátricos de vías respiratorias

36

Sheila Grossman

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Resfriado común

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Rinosinusitis

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Complicaciones

Influenza

Patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Inmunización contra la influenza

Influenza aviar (gripe aviar)

Influenza porcina (H1N1)

Neumonías

Neumonía adquirida en la comunidad

Neumonía intrahospitalaria
Neumonía en personas inmunocomprometidas
Neumonías bacterianas agudas (típicas)
Neumonía primaria atípica

Tuberculosis

Patogénesis
Diagnóstico
Tratamiento

Infecciones micóticas

Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Blastomicosis

CÁNCER PULMONAR

Subtipos histológicos y patogénesis

Cáncer pulmonar de células pequeñas
Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Tratamiento del cáncer pulmonar en adultos mayores

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN NIÑOS

Desarrollo de los pulmones

Desarrollo de la respiración en el feto y el neonato
Resistencia de las vías respiratorias
Volúmenes pulmonares e intercambio de gases
Control de la ventilación

Manifestaciones de enfermedades o infección respiratorias en el lactante o niño pequeño

Enfermedades respiratorias en el neonato

Síndrome de dificultad respiratoria
Displasia broncopulmonar

Infecciones respiratorias en niños

Infecciones de vía respiratoria superior
Infecciones de vías respiratorias inferiores
Signos de insuficiencia respiratoria inminente

Las **enfermedades** respiratorias son una de las razones más comunes para acudir al médico, ingresar a un hospital y de inactividad forzada entre todos los grupos de edades. El resfriado común, aunque no suele ser grave, es una causa frecuente de ausentismo laboral o escolar. La neumonía es la sexta causa de muerte en

Estados Unidos, en particular entre adultos mayores e individuos con inmunodepresión¹. Además, es la primera causa de muerte entre niños en el mundo². La tuberculosis se mantiene como una de las enfermedades que ocasionan más muertes en todo el mundo: afecta a un tercio de la población mundial³. Una gran cantidad de personas padece tuberculosis (TB) resistente a varios fármacos y muchas están inmunocomprometidas. Las personas inmunocomprometidas sufren todo tipo de infecciones bacterianas, virales y micóticas. Las infecciones micóticas que se detectan con más frecuencia incluyen histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis. El cáncer pulmonar aún es la causa principal de muerte por cáncer a nivel mundial⁴. Los niños con infecciones de vía respiratoria superior e inferiores representan un gran número de visitas al médico de atención primaria. Los lactantes prematuros, en especial los que padecen síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN), tienen alto riesgo de padecer infecciones respiratorias crónicas y otras complicaciones como displasia broncopulmonar.



INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía intrahospitalaria y la neumonía en individuos inmunocomprometidos en términos de patógenos, manifestaciones y pronóstico.
- Describir las propiedades inmunitarias del bacilo de la tuberculosis y distinguir entre tuberculosis primaria y tuberculosis reactivada con base en su fisiopatología.

Las vías respiratorias son susceptibles a procesos infecciosos causados por varios microorganismos. Las infecciones afectan el tracto respiratorio superior (es decir, nariz, bucofaringe y laringe), el tracto respiratorio inferior (es decir, vías respiratorias inferiores y pulmones), o las vía respiratoria superior e inferior. En la mayor parte de los casos, los signos y síntomas de infecciones de vías respiratorias dependen de la función de la estructura afectada, la gravedad del proceso infeccioso y la edad y el estado general de salud de la persona. En esta sección del capítulo el análisis se centra en el resfriado común, la rinosinusitis, la influenza, la neumonía, la tuberculosis y las infecciones pulmonares micóticas. Las infecciones respiratorias agudas infantiles se tratan en la última sección del

capítulo.

Los virus son la causa más frecuente de infecciones de vías respiratorias. Son capaces de causar infecciones que van desde un resfriado que remite solo, hasta neumonía que pone en peligro la vida. Aún más, las infecciones virales dañan el epitelio bronquial, obstruyen las vías respiratorias y ocasionan infecciones bacterianas secundarias. Cada una de las especies virales tiene su propio patrón de afectación de las vías respiratorias. Por ejemplo, los rinovirus crecen mejor de 33 °C a 35 °C y permanecen estrictamente confinados en la vía respiratoria superior⁵. Los virus pueden desplazarse de la cavidad nasal a la vía respiratoria superior uniéndose a la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1). Las personas con respuesta inmunitaria comprometida son más susceptibles a tener un virus que cause problemas graves de intercambio de gases o ventilación⁶.

Otros microorganismos, como bacterias (p. ej., neumococos, estafilococcus), micobacterias (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*), hongos (p. ej., *Histoplasma capsulatum* [histoplasmosis], *Coccidioides immitis* [coccidioidomicosis] y *Blastomyces dermatitidis* [blastomicosis]) y microorganismos oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jirovecii*) también producen infecciones pulmonares. A su vez, muchas de estas infecciones causan morbilidad y mortalidad significativas.

Resfriado común

Es una infección viral de la vía respiratoria superior. Es más frecuente que otras infecciones de vías respiratorias. La mayor parte de los adultos padece 2 o 3 resfriados al año, en tanto que los niños en edad escolar promedio pueden sufrir hasta 6 u 8 al año⁶.

Etiología y patogénesis

Aunque inicialmente se pensó que era causado por un solo «virus del frío» o por un grupo de ellos, ahora se sabe que el resfriado común se relaciona con una diversidad de virus⁶. Los rinovirus son la causa más común de los resfríos. Otras causas virales incluyen los virus de la influenza, virus sincitial respiratorio (VSR), metapneumovirus humano (MPVh), coronavirus y adenovirus. La estación del año, la edad de la persona, el estado inmunitario y la exposición previa son factores importantes para identificar el tipo de virus que causa la infección y el tipo de síntomas que se manifiestan. Por ejemplo, los brotes de resfriados debidos a rinovirus son más frecuentes cuando inicia el otoño y al final de la primavera. Los resfriados por VSR alcanzan un máximo en invierno y

en los meses de la primavera, y las infecciones por adenovirus y coronavirus son más frecuentes durante el invierno y los meses de primavera. Las infecciones por VSR y virus de paragripal son más comunes y graves en menores de 3 años de edad. Las infecciones se presentan con menor frecuencia y síntomas más leves con el avance de la edad hasta los 65 años de edad. A menudo, los virus de paragripal producen síntomas en las vías respiratorias inferiores con las primeras infecciones, pero estos síntomas son menos intensos con las reinfecciones.

Los «virus del resfriado» se diseminan con rapidez de persona a persona. Los niños son los principales reservorios de los virus del resfriado y a menudo adquieren un nuevo virus de otro niño en la escuela o la guardería. Los dedos son los principales medios de propagación y la mucosa nasal y la superficie de la conectiva ocular son los portales más comunes para la entrada del virus. El período más contagioso comprende los primeros 3 días después del inicio de los síntomas y el período de incubación se aproxima a 5 días⁷. El aerosol del resfriado que se disemina al toser o estornudar es mucho menos importante que la propagación a través del contacto directo con las mucosas por contacto de los dedos con los virus que se encuentran en superficies contaminadas y su traslado a las membranas nasales y los ojos^{7, 8}.

Manifestaciones clínicas

El padecimiento suele iniciar con una sensación de sequedad y rigidez que afecta sobre todo la nasofaringe. A esto le sigue la excesiva producción de secreciones nasales y lagrimeo, lo que a menudo se denomina rinitis. Las secreciones casi siempre son transparentes y acuosas. Las mucosas del tracto respiratorio superior se enrojecen e inflaman. A menudo hay flujo posnasal, que irrita la faringe y laringe, y causa amigdalitis y ronquera. La persona afectada a veces sufre cefalea y malestar general. En los casos graves, hay escalofrío, fiebre y cansancio. El proceso de la enfermedad suele remitir solo y dura alrededor de 5 o 6 días^{6, 7}. No obstante, los virus de las vías respiratorias son los causantes del 40% al 75% de casos de otitis media aguda en niños.

Tratamiento

El resfrío común es una enfermedad aguda y autolimitada en personas que, excepto por el resfriado, son saludables. Por lo tanto, el tratamiento de los síntomas con reposo y fármacos anti-piréticos es todo lo que suele requerirse. Los antibióticos son inefectivos contra las infecciones virales y no se recomiendan. Hay muchos remedios que no requieren receta médica para tratar el resfriado común. Los antihistamínicos son fármacos que se expenden sin

receta muy populares debido a su acción de secado de las secreciones nasales. Sin embargo, también pueden secar las secreciones bronquiales y empeorar la tos, y a veces causan mareos, somnolencia y trastornos del juicio. Si estos fármacos se administran con demasiada frecuencia durante muchos días, pueden causar síntomas de rebote. Además, no hay evidencia de que disminuyan la duración del resfrío. Los fármacos descongestionantes (es decir, fármacos simpaticomiméticos) pueden obtenerse sin receta médica como sprays y gotas nasales, y medicamentos orales para el resfrío. Estos fármacos contraen los vasos sanguíneos en la mucosa nasal inflamada y disminuyen la inflamación. El consumo indiscriminado de gotas y sprays nasales puede ocasionar inflamación nasal de rebote. Es posible que las preparaciones orales que contienen descongestionantes causen vasoconstricción sistémica e incremento de la presión arterial cuando se administran en dosis altas suficientes para aliviar la congestión nasal. Por consiguiente, las personas con hipertensión, cardiopatía, hipertiroidismo, diabetes mellitus y otros problemas de salud deben evitar tomar estos fármacos⁶.

Existe controversia respecto al consumo de vitamina C para disminuir la incidencia y gravedad de los resfriados y la influenza. Algunos estudios encontraron que el consumo de vitamina C es provechoso y otros cuestionan su valor en la reducción de la gravedad de un resfriado común⁸.

Rinosinusitis

Rinitis se refiere a la inflamación de los pasajes nasales y sinusitis es la inflamación de los senos paranasales. Si bien no se acepta de modo universal, se ha sugerido que la palabra *rinosinusitis* es el término más exacto para lo que comúnmente se conoce como *sinusitis*. La base son 2 hechos clave: la mucosa de las cavidades nasales y los senos paranasales están recubiertos con una capa de membrana mucosa continúa, y con frecuencia las infecciones de la vía respiratoria superior preceden o se presentan junto con infecciones de los senos⁷.

Los senos paranasales son sacos de aire que se forman durante la embriogénesis a partir de una serie de crestas y surcos dentro de la cápsula cartilaginosa que rodea la cavidad nasal en formación. Conforme el desarrollo avanza, los sacos de estos surcos se revisten con epitelio ciliado respiratorio e invaden los huesos faciales que los rodean para convertirse en los senos principales. Cada seno mantiene comunicación constante con la cavidad nasal por orificios angostos u *ostia*. Los senos se designan según el hueso en que se localizan: frontal, etmoides, maxilar y esfenoidal (figura 36-1A). Los *senos*

frontales se abren en el meato medio de la cavidad nasal. Los *senos etmoidales* consisten en 3 a 15 celdas de aire en cada lado del etmoides, cada una de las cuales tiene una vía distinta a la cámara nasal. Todos los senos etmoidales, frontales y maxilares anteriores drenan en la cavidad nasal a través de un pasaje angosto llamado *complejo osteomeatal* (figura 36-1B). Por esta configuración anatómica, cualquier defecto en el seno etmoidal anterior puede obstruir el complejo osteomeatal y causar una enfermedad secundaria del seno frontal o maxilar^{9, 10}. Los *senos maxilares* se ubican abajo del hueso orbital y arriba del paladar duro, y sus orificios se localizan superior y medialmente en el seno, un lugar que impide el drenaje. Los *senos esfenoidales* se sitúan justo anteriores a la fosa hipofisaria, atrás de los senos etmoidales posteriores, con sus aberturas en la fosa esfenoetmoidal en la parte superior de la cavidad nasal (figura 36-1C).

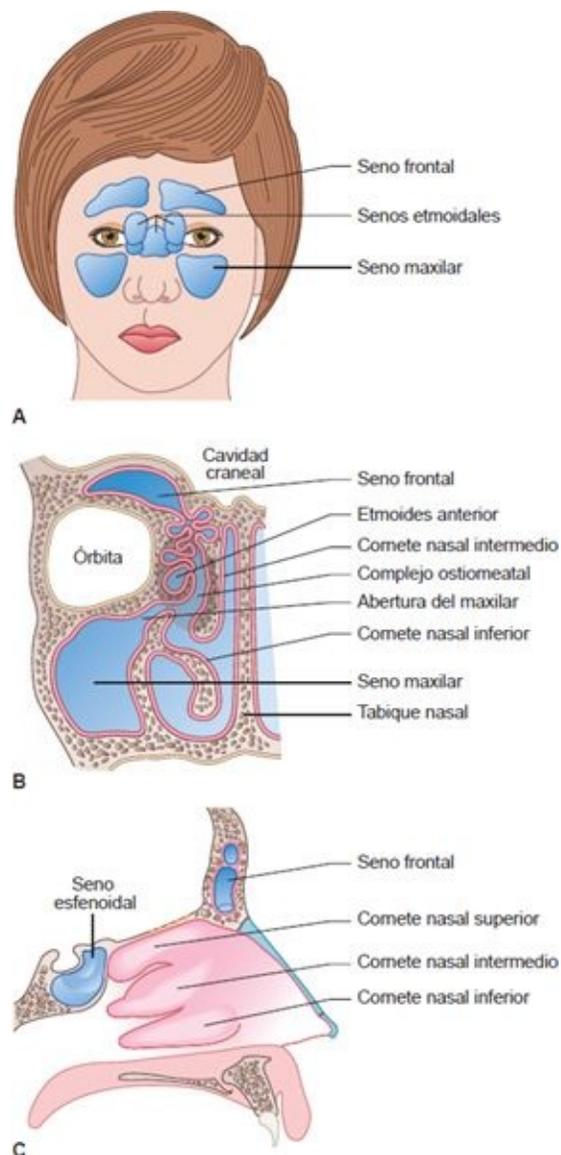


FIGURA 36-1 • Senos paranasales. (A) Vista frontal que muestra los senos frontales, etmoidales y maxilares. (B) Corte transversal de la cavidad nasal (vista anterior). El área sombreada es el complejo ostiomeatal, que es la vía final común para el drenaje de los senos anteriores etmoidales, frontales y maxilares. (C) Pared lateral, cavidad nasal izquierda en la que se muestran los senos esfenoidales frontales y los cornetes nasales superior, medio e inferior.

Cada seno está revestido por una superficie mucosa que se prolonga con la de los pasajes nasales. Un mecanismo de depuración mucociliar activo ayuda a desplazar el líquido y los microorganismos fuera de los senos y hacia la cavidad nasal. La depuración mucociliar, junto con los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos, ayuda a mantener los senos estériles. El bajo contenido de oxígeno en los senos propicia el crecimiento de microorganismos, daña las defensas locales y altera la función de las células inmunitarias.

Etiología y patogénesis

Las causas más comunes de rinosinusitis son padecimientos que obstruyen los orificios angostos que drenan los senos⁷. Hay más de 110 diferentes serotipos antigénicos, de modo que es muy posible reinfectarse uno mismo después con un virus de un resfriado común⁶. Lo más frecuente es que la rinosinusitis se desarrolle cuando una infección de la vía respiratoria superior o rinitis alérgica, que causa inflamación de la mucosa, obstruye los orificios y daña el mecanismo de depuración mucociliar. Los pólipos nasales también pueden obstruir los orificios sinusales y facilitar la infección de los senos. Las infecciones relacionadas con pólipos nasales se autoperpetúan porque la irritación constante de la infección puede facilitar el crecimiento de los pólipos. El barotraumatismo ocasionado por cambios en la presión barométrica, como los que experimentan los pilotos, aeromozas y demás personal de aeronaves, puede deteriorar la ventilación en los senos y la depuración de secreciones. La natación, el buceo y el abuso de descongestionantes nasales son otras causas de irritación sinusal y drenaje insuficiente.

La rinosinusitis se clasifica en aguda, subaguda y crónica⁹. La rinosinusitis aguda puede ser de origen viral, bacteriano o una combinación de bacterias y virus, y durar de 5 a 7 días en el caso de rinosinusitis viral aguda y hasta 4 semanas en el de la rinosinusitis bacteriana aguda⁹. La rinosinusitis aguda recurrente se define como 4 o más episodios de enfermedad aguda en un período de 12 meses. La rinosinusitis subaguda dura de 4 semanas a menos de 12 semanas, en tanto que la rinosinusitis crónica persiste más de 12 semanas. La rinosinusitis bacteriana aguda muy a menudo es resultado de infecciones con *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*^{6, 11}.

En la rinosinusitis crónica, los microorganismos anaeróbicos, incluidas

especies de *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* y *Prevotella*, tienden a predominar, solos o combinados con aeróbicos como especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus*⁶. Se ha observado que las personas con rinosinusitis crónica y otitis media y efusión tienen cúmulos de *Pseudomonas aeruginosa*, la cual forma una biocapa en varias áreas del oído, la nariz y la garganta¹². Este hallazgo de la presencia de biocapas con infecciones crónicas de oído, nariz y garganta apoya los signos y síntomas causados por inflamación crónica relacionada con otitis, rinosinusitis y efusión crónicas¹². En las personas que están inmunodeprimidas (p. ej., individuos con infección por virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), los senos pueden infectarse con especies gramnegativas y hongos oportunistas. En este grupo, en particular los que padecen neutropenia prolongada secundaria a quimioterapia, la enfermedad podría tener un curso fulminante e incluso mortal⁹.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de rinosinusitis viral aguda a menudo son difíciles de diferenciar de los del resfriado común y la rinitis alérgica. Incluyen dolor facial, cefalea, secreción nasal purulenta, pérdida del olfato y fiebre. Antecedentes de un resfriado común anterior y la presencia de drenaje nasal purulento, dolor al flexionarse, dolor maxilar unilateral y dolor dental son frecuentes cuando los senos maxilares están afectados. Los síntomas de rinosinusitis viral aguda suelen resolverse dentro de 5 a 7 días sin tratamiento médico⁶. Síntomas que empeoran después de 5 a 7 días o persisten más de 10 días, o que están fuera de proporción con los que usualmente se relacionan con una infección de vías respiratoria superior de origen viral sugieren rinosinusitis bacteriana aguda⁹. Las personas inmunocomprometidas, como aquéllas con leucemia, anemia aplásica, trasplante de médula ósea o infección por VIH, a menudo se presentan con fiebre de origen desconocido, rinorrea o edema facial. Con frecuencia, otros signos de inflamación como secreción purulenta están ausentes.

En individuos con rinosinusitis crónica, los únicos síntomas pueden ser obstrucción nasal, sensación de plenitud en los oídos, goteo posnasal, ronquera, tos crónica, pérdida del gusto y el olfato, o disnea¹². Con frecuencia se observa que estos síntomas son más resultado de los mediadores, como histamina, bradisinina, prostaglandina o interleucina, que del virus. A menudo no hay dolor sinusal. En cambio, la persona se queja de cefalea sorda y constante. Los individuos con rinosinusitis crónica podrían padecer episodios de rinosinusitis aguda concurrentes. Los cambios epiteliales que tienen lugar durante las formas aguda y subaguda de rinosinusitis casi siempre son reversibles, pero los cambios

en la mucosa que acompañan a la rinosinusitis crónica a menudo son irreversibles.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de rinosinusitis suele basarse en los síntomas y la exploración física que incluye inspección de nariz y garganta^{9 a 11}. Es necesario distinguir entre cefalea por sinusitis y de otro tipo. Por lo general, flexionarse hacia adelante, toser o estornudar intensifica la cefalea por sinusitis. Los hallazgos de la exploración física en una sinusitis bacteriana aguda comprenden edema de los cornetes nasales, costras nasales y purulencia de la cavidad nasal¹¹. Puede recurrirse a radiografías y tomografía computarizada (TC) de los senos. Los rastreos con TC suelen reservarse para diagnósticos de rinosinusitis crónica o para excluir complicaciones. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) se reservan para casos en los que se sospechan neoplasias, sinusitis crónica antigua o sinusitis micótica⁹.

El tratamiento de la rinosinusitis depende de la causa e incluye consumo apropiado de antibióticos, fármacos mucolíticos y medidas para aliviar los síntomas. Alrededor de 2 terceras partes de las personas con rinosinusitis bacteriana aguda mejoran sin tratamiento con antibióticos. La mayor parte de las personas con infección de la vía respiratoria superior de origen viral mejora en menos de 7 días. Por lo tanto, la antibioticoterapia se limita a las personas cuyos síntomas persisten más de 7 días y las que presentan 2 o más manifestaciones de rinosinusitis bacteriana aguda (es decir, secreción nasal purulenta; dolor maxilar, dental o facial sobre todo si es unilateral; sensibilidad unilateral maxilar; o empeoramiento de los síntomas después de mejoría inicial), o para quienes tienen síntomas graves⁷. Además de la antibioticoterapia, el tratamiento de la rinosinusitis aguda incluye medidas para promover el drenaje adecuado mediante la reducción de la congestión nasal. Para este propósito pueden utilizarse descongestionantes orales o tópicos. El consumo de descongestionantes intranasales debe limitarse a 3 a 5 días para prevenir la vasodilatación de rebote. Los antihistamínicos tienden a secar las secreciones y no se recomiendan como tratamiento coadyuvante en la rinosinusitis viral o bacteriana aguda. Es posible administrar fármacos mucolíticos, como guaifenesina, para adelgazar las secreciones. Los corticoesteroides tópicos pueden utilizarse para disminuir la inflamación en personas con rinitis alérgica o rinosinusitis. Las medidas no farmacológicas comprenden sprays nasales salinos, irrigación nasal y humidificación mediante neblina. Sin embargo, aunque no se han realizado estudios, la mayor parte de los médicos opina que los sprays y las

irrigaciones nasales no son efectivos.

La intervención quirúrgica dirigida a corregir la obstrucción de los orificios osteomeatales podría recomendarse para personas con rinosinusitis crónica resistente a otras terapéuticas. Entre las indicaciones para intervención quirúrgica están la obstrucción nasal por pólipos y las deformidades nasales obstructivas.

Complicaciones

Por la cercanía de los senos con el cerebro y la pared de las órbitas, la sinusitis puede conducir a complicaciones intracraneales y orbitarias. Las complicaciones intracraneales se observan con más frecuencia con infección de los senos frontales y etmoidales debido a su proximidad con la duramadre y al drenaje de las venas desde el seno frontal al seno de la duramadre. Las complicaciones orbitarias van desde edema palpebral a celulitis orbitaria y formación de absceso subperióstico. Inflamación facial sobre los senos afectados, movimientos extraoculares anómalas, protrusión del globo ocular, edema periorbitario o cambios en el estado mental podrían ser indicios de complicaciones intracraneales y requieren atención médica inmediata⁶.

Influenza

La influenza es una de las causas más importantes de infección de la vía respiratoria superior. En Estados Unidos, cerca del 10% al 20% de personas se diagnostica con influenza cada año y casi 20 000 mueren¹³. Las tasas de infección son más altas en los niños y los adultos mayores, pero las de enfermedad grave y muerte son más altas entre personas de 65 o más años de edad¹³.

Los virus que causan influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae, cuyos miembros se caracterizan por un genoma de ácido ribonucleico (ARN) segmentado y de una sola hebra¹³. Tres tipos de virus de la influenza causan epidemias en humanos: tipos A, B y C. La influenza A difiere en su capacidad para infectar diversas especies, incluidas especies de aves y mamíferos. El virus de la influenza A se divide en subtipos con base en 2 glucoproteínas de superficie: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA)¹³. La HA es una proteína de unión que permite que el virus entre a las células epiteliales en el tracto respiratorio y la NA facilita la reproducción viral desde la célula¹³. El contagio es resultado de la capacidad del virus de la influenza A para desarrollar nuevos subtipos de HA y NA contra los que la población no está protegida. Un cambio

antigénico, el cual implica un ajuste genético mayor en cualquier antígeno, podría causar una infección epidémica o pandémica. Los cambios mínimos, llamados *deriva antigénica*, encuentran a la población parcialmente protegida por anticuerpos de reactividad cruzada. Las influencias B y C sufren cambios antigénicos menos frecuentes que la influenza A, tal vez porque existen pocos virus relacionados en especies de mamíferos o aves¹³.

Como en muchas infecciones virales del tracto respiratorio, la influenza es más contagiosa que las infecciones bacterianas de las vías respiratorias. En contraste con los rinovirus, la transmisión tiene lugar cuando se inhalan los núcleos de las gotitas y no por tocar objetos contaminados. La mayor parte de las personas manifiesta síntomas de la enfermedad, lo que incrementa la probabilidad de contagio por propagación de las gotitas contagiosas. Los niños pequeños son los que tienen más probabilidad de infectarse y también de diseminar la infección. El período de incubación de la influenza es de 1 a 5 días, con 2 días como promedio. Las personas se vuelven infecciosas desde 1 día antes del inicio de los síntomas y aún lo son alrededor de 5 días después de que la enfermedad se manifiesta¹³. La diseminación del virus puede continuar por cerca de 3 semanas.

Patogénesis

Los virus de la influenza causan 3 tipos de infecciones: una infección de vías respiratorias sin complicaciones (rinotraqueítis), neumonía viral e infección respiratoria viral seguida por una infección bacteriana. La influenza inicialmente se establece como infección de la vía respiratoria superior. Al hacerlo, el virus primero ataca y mata las células secretoras de mucosa, ciliadas y otras células epiteliales, lo que deja abiertos unos agujeros entre las células basales subyacentes y permite que el líquido extracelular se escape. Ésta es la razón de la rinorrea que es característica de esta fase de la infección. Si el virus se disemina a las vías respiratorias inferiores, la infección puede causar una amplia dispersión de células bronquiales y alveolares hacia abajo a la capa basal de una sola célula de espesor. Además, al comprometer las defensas naturales de las vías respiratorias, la infección por influenza propicia la adhesión de bacterias a las células epiteliales. La neumonía podría ser consecuencia de una patogénesis viral o de una infección bacteriana secundaria.

Manifestaciones clínicas

En las etapas iniciales, los síntomas de influenza a menudo son indistinguibles de otras infecciones virales. Hay un inicio repentino de fiebre y escalofrío,

malestar general, mialgia, cefalea, secreción nasal acuosa profusa, tos improductiva y dolor de garganta¹³. Una característica distintiva de la influenza viral es el inicio repentino, a veces en 1min a 2 min, de malestar intenso. Los síntomas de la rinitis sin complicaciones suelen llegar a un máximo hacia los días 3 a 5 y desaparecen por los días 7 a 10. Los síntomas mencionados pueden ser causados por cualquiera de los virus de la influenza A o B. La infección por virus de la influenza C ocasiona síntomas similares a los del resfriado común.

La neumonía viral se presenta como una complicación de la influenza, con más frecuencia en adultos mayores o personas con enfermedad cardiopulmonar. Sin embargo, se ha detectado en mujeres embarazadas y personas saludables e inmunocompetentes. Casi siempre se desarrolla en menos de 1 día después del inicio de la influenza y se caracteriza por progresión rápida de fiebre, taquipnea, taquicardia e hipotensión¹³. El curso clínico de la neumonía por influenza avanza con rapidez. Causa hipoxemia y muerte dentro de pocos días después del inicio. A menudo, los sobrevivientes padecen fibrosis pulmonar difusa.

Las complicaciones secundarias casi siempre incluyen sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía bacteriana¹³. Las personas que desarrollan neumonía bacteriana secundaria por lo general refieren que empezaban a sentirse mejor cuando experimentaron de nuevo fiebre, escalofríos violentos, dolor torácico pleural y tos productiva. Las causas más frecuentes de neumonía bacteriana secundaria son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Esta forma de neumonía comúnmente produce menos taquipnea y por lo regular es más leve que la neumonía primaria por influenza. Es posible que los decesos relacionados con influenza sean consecuencia de neumonía, así como de exacerbaciones de padecimientos cardiopulmonares y otras enfermedades. El síndrome de Reye (hígado graso con encefalitis) es una complicación rara de la influenza, sobre todo en niños pequeños que recibieron ácido acetilsalicílico como fármaco antipirético.

Diagnóstico y tratamiento

El tratamiento apropiado para las personas con influenza depende del diagnóstico preciso y oportuno. El diagnóstico precoz puede disminuir el uso inapropiado de antibióticos y brinda la oportunidad de utilizar un fármaco antiviral. Las pruebas diagnósticas rápidas, que están disponibles para aplicarse en contextos ambulatorios, permiten a los proveedores de atención a la salud diagnosticar la influenza con más exactitud, considerar las opciones de tratamiento con más cuidado y vigilar el tipo de influenza y su prevalencia en la

comunidad¹³.

Los objetivos del tratamiento de la influenza están diseñados para restringir la infección a la vía respiratoria superior. El enfoque sintomático del tratamiento de la rinitis por influenza sin complicaciones se enfoca en reposar, abrigarse, controlar la fiebre y mantenerse muy bien hidratado. También pueden administrarse analgésicos y antitusígenos. El reposo disminuye las necesidades corporales de oxígeno y reduce la frecuencia respiratoria y la oportunidad de propagar el virus de la vía respiratoria superior a la inferior. Abrigarse ayuda a conservar el epitelio respiratorio a una temperatura de 37 °C (o más alta, si hay fiebre), por lo que inhibe la replicación viral, que es óptima a 35 °C. Tomar grandes cantidades de líquidos asegura que la función del revestimiento del epitelio de las vías respiratorias no se afecte por la deshidratación. Los medicamentos antivirales pueden estar indicados para algunos pacientes. Los antibióticos antibacterianos deben reservarse para las complicaciones bacterianas.

Hay 4 fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir^{14, 15}. Los fármacos antivirales de primera generación amantadina y rimantadina su efectividad es similar contra la influenza A, pero no contra la influenza B. Estos fármacos inhiben el desenrollamiento del ARN viral en las células del hospedero y evitan su replicación. Ambos fármacos son efectivos para prevenir la influenza A en grupos de alto riesgo y para el tratamiento de individuos que adquieren la enfermedad. Por desgracia, la resistencia a los fármacos se manifiesta con rapidez y las cepas que son resistentes a la amantadina también lo son a rimantadina. La amantadina estimula la liberación de catecolaminas, las cuales producen efectos colaterales en el sistema nervioso central, como ansiedad, depresión e insomnio.

Los fármacos antivirales de segunda generación zanamivir y oseltamivir son inhibidores de NA, una glucoproteína viral necesaria para la replicación y liberación viral. Estos fármacos, que están aprobados para tratar la infección de influenza aguda no complicada, son efectivos contra los virus tanto de la influenza A como de la B. El zanamivir y el oseltamivir producen menos resistencia que la amantadina y la rimantadina. El zanamivir se administra por vía nasal y el oseltamivir, por vía oral. El zanamivir causa broncoespasmo y no se recomienda para personas con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para que sean efectivos, los fármacos antivirales deben administrarse dentro de las 48 h que siguen al inicio de los síntomas¹³.

Inmunización contra la influenza

Como la influenza es tan contagiosa, la prevención descansa principalmente en la vacunación. La formulación de las vacunas tiene que cambiar cada año en respuesta a los cambios antigénicos en el virus de la influenza. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actualiza cada año sus recomendaciones para la composición de la vacuna. Las vacunas contra la influenza están contraindicadas en personas con hipersensibilidad anafiláctica al huevo u otros componentes de la vacuna, individuos con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré y personas con enfermedad febril aguda¹⁶.

La efectividad de la vacuna contra la influenza en la prevención y disminución de los efectos de la infección de influenza depende sobre todo de la edad y la competencia inmunitaria de quien recibe la vacuna y de la compatibilidad entre las cepas del virus incluidas en la vacuna y los que circulan durante la estación de la influenza¹⁶. Cuando hay una buena compatibilidad, la vacuna es efectiva para prevenir la enfermedad en alrededor del 70% al 90% de personas saludables menores de 65 años de edad¹⁶. Fluzone High Dose es una nueva vacuna contra la influenza para adultos mayores de 65 años de edad¹⁶.

En Estados Unidos se recomienda que todas las personas de 6 meses de edad y los adultos mayores se vacunen cada año contra la influenza¹⁶. Además, el ACIP recomienda una vacuna anual específicamente para las siguientes nuevas poblaciones de alto riesgo, vulnerables a las complicaciones graves relacionadas con la influenza: personas con IMC mayor de 40, nativos de Alaska y nativos americanos¹⁶.

Influenza aviar (gripe aviar)

Es una infección causada por el virus de influenza aviar. Los hospederos normales de los virus de la influenza aviar son los pájaros y, en ocasiones, los cerdos. Estos virus de influenza se presentan naturalmente entre los pájaros¹⁷. Aunque estos portan los virus en su intestino, los virus no suelen afectarlos. Sin embargo, el virus es muy contagioso entre las especies aviares y puede infectar y matar aves domésticas, como pollos, patos y pavos. Las aves infectadas eliminan el virus en su saliva, secreciones nasales y heces. Las aves susceptibles se infectan cuando tienen contacto con secreciones o heces contaminadas. Las cepas aviares del virus de la influenza no suelen causar episodios de enfermedad en humanos a menos que haya ocurrido un ajuste del genoma del virus dentro de un hospedero mamífero intermedio como el cerdo¹⁷. En este contexto, se produce un virus que contiene características tanto de los mamíferos como de las aves a las que los seres humanos podrían no ser inmunes. Cabe destacar que

muchas de las pandemias del pasado surgieron en Asia, donde grandes poblaciones de humanos viven en estrecha proximidad con patos, pollos y cerdos, lo que facilita el fenómeno del ajuste viral¹⁷.

En fecha reciente se detectó un subtipo de la influenza A en extremo patógeno, H5N1, en aves de corral de países del este y sureste de Asia¹⁷. Si bien la cepa H5N1 es muy contagiosa de un ave a otra, la transmisión de un ser humano a otro es relativamente inefectiva y no se sostiene. El resultado es que sólo hay casos raros de transmisión de persona a persona. La mayor parte de los casos se presenta después de exposición a aves de corral infectadas o superficies contaminadas con excrementos de dichas aves. Como la infección en los seres humanos se vincula con un alto índice de mortalidad, hay una gran preocupación acerca de que la cepa H5N1 pueda mutar e iniciar una pandemia. Las personas que contraen la influenza aviar suelen referir síntomas característicos de la influenza junto con infecciones oculares, neumonía y SDR agudo¹⁷.

En la actualidad no hay en el comercio una vacuna que proteja a los humanos contra la gripe aviar. Las pruebas rápidas que se comercializan en la actualidad no son óptimamente sensibles o específicas para la detección del virus. La mayor parte de las cepas de la influenza asiática H5N1 es resistente a la amantadina y la rimantadina. Los inhibidores de NA, el oseltamivir y el zanamivir podrían ser efectivos si se administraran dentro de 48 h, pero se requieren más estudios para demostrar su eficacia.

Influenza porcina (H1N1)

En junio de 2009, la Organización Mundial de la Salud identificó una pandemia mundial de influenza. Esta pandemia fue ocasionada por una influenza A conocida con influenza A de origen porcino (H1N1). H1N1 causó fiebres en extremo altas y fue especialmente grave en adultos menores de 25 años de edad. Es interesante hacer notar que los adultos mayores no tuvieron alto riesgo por H1N1 porque ellos tienden a padecer más infecciones como la influenza estacional. Este virus se disemina de humano a humano y por lo general se denomina gripe porcina. La mayoría de las personas afectadas por el virus no padeció enfermedad grave aunque algunos requirieron hospitalización y otros murieron. Los CDC recomiendan que la mayor parte de las personas se vacune contra H1N1.

Neumonías

El término *neumonía* describe la inflamación de las estructuras del parénquima

pulmonar en el tracto respiratorio inferior, como los alvéolos y bronquiolos. En Estados Unidos se presenta un aproximado de 4 a 10 millones de casos cada año⁹. La neumonía es la sexta causa principal de muerte en ese país y la causa más frecuente de muerte por enfermedad infecciosa⁹. Los agentes etiológicos incluyen agentes infecciosos y no infecciosos. La inhalación de humos irritantes o la aspiración del contenido gástrico, aunque mucho menos frecuentes que las causas infecciosas, pueden ocasionar neumonía grave.

Si bien la tasa de mortalidad por neumonía ha disminuido de forma significativa con los antibióticos, esta enfermedad aún es una causa inmediata importante de muerte entre adultos mayores y personas con enfermedades debilitantes¹⁸. Ha habido cambios leves en el espectro de microorganismos que causan neumonías infecciosas, incluidos un descenso de neumonías causadas por *S. pneumoniae* y un incremento de las ocasionadas por otros microorganismos como *Pseudomonas*, *Candida* y otros hongos y virus inespecíficos. Muchas de estas neumonías las padecen personas con defensas inmunitarias deterioradas, como las que reciben fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo de trasplante de médula ósea o individuos que toman medicamentos antiinflamatorios con frecuencia.

Debido al traslape en la sintomatología y los espectros cambiantes de los microorganismos infecciosos implicados, las neumonías se clasifican cada vez más con base en el entorno (comunidad u hospital donde se adquieren). Al aplicar esta clasificación, las neumonías pueden ser adquiridas en la comunidad o neumonías intrahospitalarias⁶. Las personas con función inmunitaria comprometida constituyen una preocupación especial en ambas categorías.

Las neumonías también se clasifican según el tipo de agente (típico o atípico) causante de la infección y la distribución de la infección (neumonía lobular o bronconeumonía). Las *neumonías típicas* se deben a infección por bacterias que se multiplican extracelularmente en los alvéolos y causan inflamación y exudación de líquidos en los espacios llenos de aire de los alvéolos (figura 36-2). Las *neumonías atípicas* son causadas por infecciones virales y micoplasmas que afectan el tabique alveolar y el intersticio pulmonar. Producen menos síntomas y hallazgos físicos notables que la neumonía bacteriana. Por ejemplo, no hay infiltración alveolar ni esputo purulento, leucocitosis y consolidación lobular en los estudios de imagen del tórax.

Las neumonías bacterianas agudas se clasifican como neumonía lobular o bronconeumonía, con base en su patrón anatómico de distribución (figura 36-3). En general, *neumonía lobular* se refiere a la consolidación de una parte o de todo un lóbulo pulmonar, y *bronconeumonía* significa consolidación irregular que

afecta más de un lóbulo (figura 36-4).

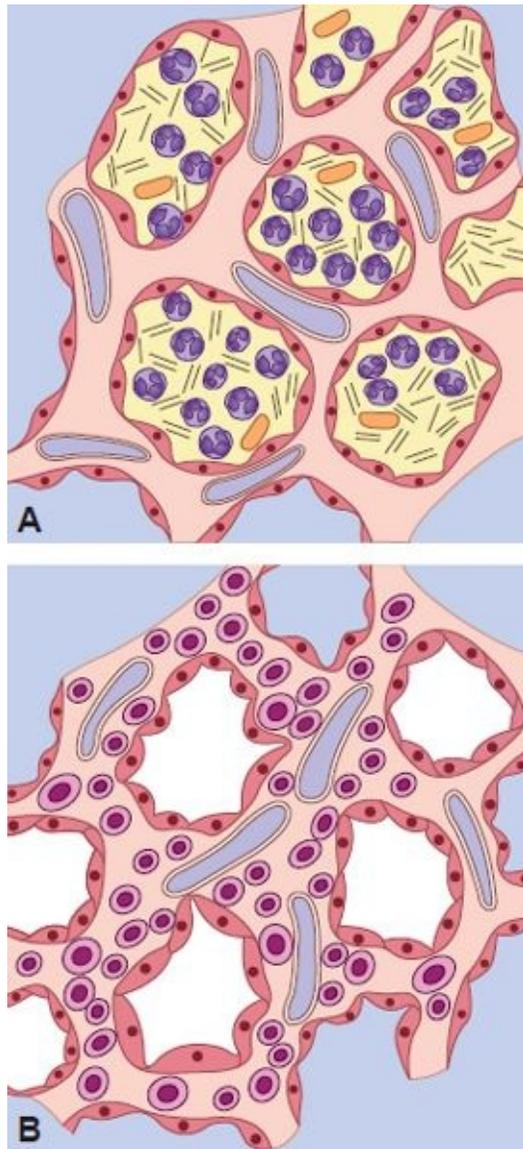


FIGURA 36-2 • Ubicación de los procesos inflamatorios en formas de neumonía (A) típica y (B) atípica.

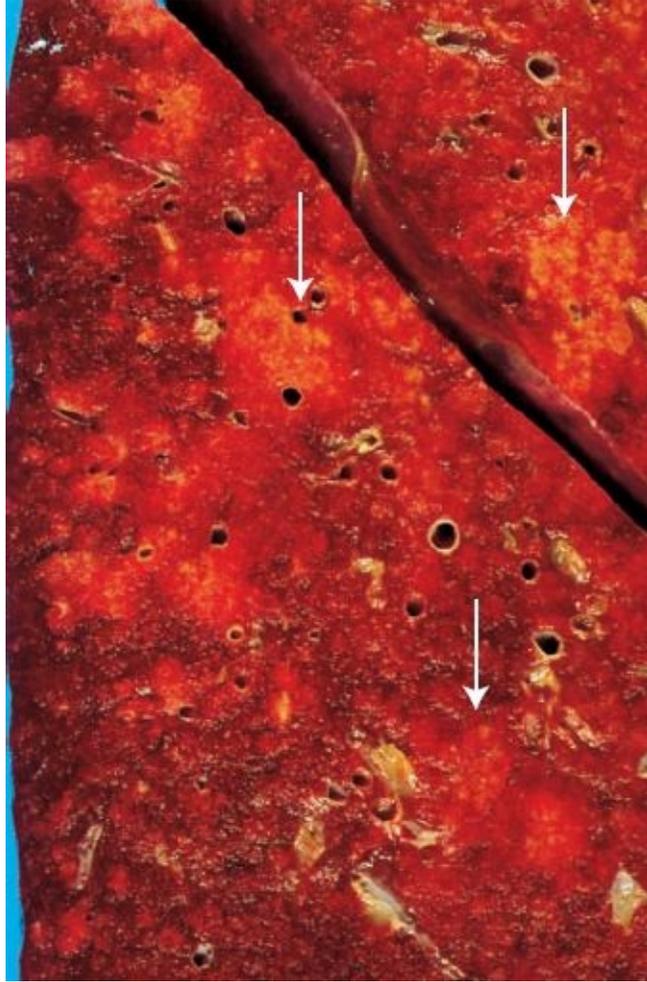


FIGURA 36-3 • Bronconeumonía. Parches dispersos de consolidación se centran en los bronquios y bronquiolos (*flechas*) (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5^a ed., p. 491). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

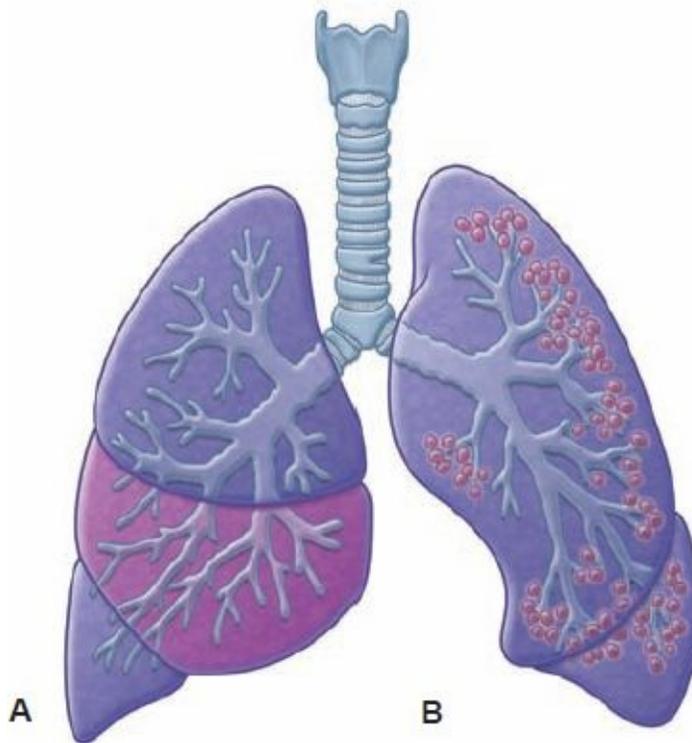


FIGURA 36-4 • Distribución de la afectación pulmonar en (A) neumonía lobular y (B) bronconeumonía.

PUNTOS CLAVE

NEUMONÍAS

- Las neumonías son trastornos respiratorios que comprenden inflamación de las estructuras pulmonares, como los alvéolos y bronquiolos.
- Las neumonías debidas a agentes infecciosos suelen clasificarse de acuerdo con el origen de la infección (adquiridas en la comunidad o adquiridas en el hospital) y según el estado inmunitario del hospedero (neumonía en personas inmunocomprometidas).

Neumonía adquirida en la comunidad

El término *neumonía adquirida en la comunidad* se utiliza para describir las infecciones por microorganismos que se encuentran en la comunidad y no en un hospital o residencia de retiro. Se define como una infección que inicia fuera del hospital o se diagnostica dentro de las 48 h que siguen al ingreso a un hospital en

una persona que no ha vivido en una institución de cuidados a largo plazo durante 14 días o más antes de la admisión⁶. La neumonía adquirida en la comunidad puede clasificarse mejor de acuerdo con el riesgo de mortalidad y la necesidad de hospitalización con base en la edad, presencia de enfermedades coexistentes y gravedad de la enfermedad, mediante exploración física, estudios de laboratorio y hallazgos radiológicos⁹.

La neumonía adquirida en la comunidad puede ser bacteriana o viral. La causa más común de infección en todas las categorías es *S. pneumoniae*⁶. Otros patógenos comprenden *H. influenzae*, *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Los agentes menos comunes, aunque están volviéndose más frecuentes, son *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Legionella*¹⁹, *Chlamydia* y virus, a veces llamados *agentes atípicos*. Las causas virales comunes de neumonía adquirida en la comunidad incluyen virus de la influenza, VSR, adenovirus y virus de paragripal, entre otros.

Los métodos a utilizar en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad dependen de la edad, problemas de salud coexistentes y gravedad de la enfermedad. En personas menores de 65 años de edad y sin enfermedades coexistentes, el diagnóstico suele basarse en los antecedentes personales y la exploración física, radiografías torácicas y conocimiento de los microorganismos que causan la infección en la comunidad. Pueden obtenerse muestras de esputo para procedimientos de tinción y cultivos. Los cultivos de sangre pueden realizarse para los individuos que requieren hospitalización.

El tratamiento implica el consumo de antibióticos apropiados⁹. La antibioterapia empírica, basada en el conocimiento relacionado con el espectro de acción del antibiótico y la capacidad para penetrar las secreciones broncopulmonares, a menudo se administra a personas con neumonía adquirida en la comunidad que no requieren hospitalizarse. La hospitalización y un cuidado más amplio dependen de la edad, el estado de salud preexistente y la gravedad de la infección.

Neumonía intrahospitalaria

Se define como una infección del tracto respiratorio inferior que no estaba presente o en incubación al ingresar al hospital. Suele considerarse que las infecciones que se presentan 48 h o más, después de la admisión se contrajeron en el hospital⁹. La neumonía intrahospitalaria es la segunda causa más común de infección intrahospitalaria y su tasa de mortalidad es del 20% al 50%⁹. Los pacientes que requieren intubación y ventilación mecánica están particularmente en riesgo. Otros individuos en riesgo incluyen a aquéllos con función

inmunitaria comprometida, enfermedad pulmonar crónica e instrumentación de las vías respiratorias, como intubación endotraqueal o traqueotomía.

Casi todas las infecciones intrahospitalarias son bacterianas. Los microorganismos son los que están presentes en el ambiente hospitalario, incluidos *P. aeruginosa*, *S. aureus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli* y especies de *Serratia*. Los microorganismos causantes de neumonías intrahospitalarias son distintos de los de las neumonías adquiridas en la comunidad y muchos de ellos ya adquirieron resistencia a los antibióticos y son más difíciles de tratar.

Neumonía en personas inmunocomprometidas

La neumonía en los individuos inmunocomprometidos se mantiene como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad. El término *hospedero inmunocomprometido* suele aplicarse a las personas con una variedad de defectos subyacentes en las defensas¹⁹. Abarca a personas con estados de inmunodeficiencia primarios y adquiridos, quienes se sometieron a un trasplante de médula ósea o de un órgano, individuos con cánceres de órganos sólidos o hematológicos y los que están en tratamiento con corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores.

Aunque casi todos los tipos de microorganismos pueden causar infección pulmonar en personas inmunocomprometidas, ciertos tipos de defectos inmunitarios tienden a favorecer ciertos tipos de infecciones¹⁹. Los defectos en la inmunidad humoral predisponen a infecciones bacterianas contra las que los anticuerpos desempeñan una función importante, en tanto que los defectos en la inmunidad celular predisponen a infecciones causadas por virus, hongos, micobacterias y protozoarios. La neutropenia y el deterioro de la función de los granulocitos, como se observa en pacientes con leucemia, quimioterapia y depresión de médula ósea, predisponen a infecciones causadas por *S. aureus*, *Aspergillus*, bacilos gramnegativos y *Candida*. El curso temporal de la infección a menudo proporciona un indicio del tipo de agente implicado. Una neumonía fulminante suele deberse a infección bacteriana, en tanto que un inicio insidioso por lo general es indicativo de infección viral, micótica, por protozoarios o micobacteriana.

Neumonías bacterianas agudas (típicas)

Las neumonías bacterianas aún son una causa importante de mortalidad entre los adultos mayores y las personas con enfermedades debilitantes. En condiciones normales, el pulmón por abajo de los bronquios principales es estéril a pesar de

la entrada frecuente de microorganismos a los pasajes aéreos por inhalación durante la ventilación o aspiración de secreciones nasofaríngeas. Sin saberlo, la mayor parte de las personas aspira pequeñas cantidades de microorganismos que colonizan la vía respiratoria superior, sobre todo al dormir. Por lo general, estos microorganismos no causan infección debido a las pequeñas cantidades que se aspiran y a los mecanismos de defensa de las vías respiratorias que impiden la entrada a los pasajes aéreos distales⁹ (tabla 36-1). La pérdida del reflejo tusígeno, el daño al endotelio ciliado que reviste las vías respiratorias o las defensas inmunitarias deterioradas predisponen a la colonización e infección del aparato respiratorio inferior. La adherencia también desempeña una función en la colonización de las vías respiratorias inferiores. Las células epiteliales de personas crítica y crónicamente enfermas son más receptivas a atrapar microorganismos que causan neumonía. Otros factores de riesgo que favorecen la colonización del árbol traqueobronquial son antibioticoterapia que altera la flora bacteriana normal, diabetes, tabaquismo, bronquitis crónica e infección viral.

Las neumonías bacterianas por lo común se clasifican de acuerdo con su factor etiológico. Es así porque las características clínicas y morfológicas y por consiguiente los efectos terapéuticos a menudo varían con el agente causal. En esta sección el estudio se enfoca en 2 tipos de neumonía bacteriana: neumonía neumocócica y enfermedad de los legionarios.

TABLA 36-1 MECANISMOS DE DEFENSA RESPIRATORIOS Y FACTORES QUE DETERIORAN SU EFECTIVIDAD

MECANISMO DE DEFENSA	FUNCIÓN	FACTORES QUE DETERIORAN LA EFECTIVIDAD
Laringoespasmo y reflejo tusígeno	Protegen contra la aspiración hacia el árbol traqueobronquial	Pérdida del reflejo tusígeno por accidente cerebrovascular o lesión neural, enfermedad neuromuscular, intervención quirúrgica abdominal o torácica, depresión del reflejo tusígeno por sedación o anestesia, presencia de sonda nasogástrica (tiende a causar adaptación de receptores aferentes)
Cubierta mucociliar	Elimina secreciones, microorganismos y partículas del tracto respiratorio	Tabaquismo, enfermedades virales, escalofrío, inhalación de gases irritantes
Acción fagocítica y bactericida de los macrófagos alveolares	Elimina microorganismos y partículas extrañas procedentes de los pulmones	Tabaquismo, escalofrío, alcohol, intoxicación con oxígeno
Defensas inmunitarias (inmunidad por IgA e IgG y mediada por células)	Destruye microorganismos	Estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos

Neumonía neumocócica. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) permanece como la causa más frecuente de neumonía bacteriana⁹. *S. pneumoniae* es un diplococo grampositivo que posee una cápsula de polisacáridos. La virulencia del neumococo está en función de su cápsula, la cual impide o retrasa su digestión por los fagocitos. El polisacárido es un antígeno que desencadena sobre todo una respuesta de célula B con producción de anticuerpos. En ausencia

de anticuerpo, la eliminación de los neumococos del cuerpo se apoya en el sistema reticuloendotelial y en los macrófagos del bazo que desempeñan una función principal en la depuración de microorganismos⁹. Lo anterior, junto con la participación del bazo en la producción de anticuerpos, incrementa el riesgo de bacteriemia neumocócica en personas anatómica o funcionalmente asplénicas, como los niños con enfermedad de células falciformes. La etapa inicial en la patogénesis de la infección neumocócica es la unión del microorganismo al moco y células de la nasofaringe y su colonización. La colonización no se equipara con signos de infección. Individuos perfectamente saludables pueden estar colonizados y portar el microorganismo sin evidencia de infección. Las personas sanas colonizadas diseminan cepas particulares de neumococos, sobre todo cepas resistentes a antibióticos.

El proceso patológico de la neumonía neumocócica se divide en 4 etapas: edema, hepatización roja, hepatización gris y resolución²⁰ (figura 36-5).

Durante la primera etapa, los alvéolos se llenan con un líquido de edema rico en proteínas que contiene numerosos microorganismos (figura 36-6). Sigue una congestión capilar muy notable, que ocasiona una efusión masiva de leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos. Como la primera consistencia del pulmón afectado es similar a la del hígado, esta etapa se llama *hepatización roja*. La siguiente etapa, que tiene lugar después de 2 o más días y depende del éxito del tratamiento, implica el arribo de macrófagos que fagocitan células polimorfonucleares fragmentadas, eritrocitos y otros desechos celulares. Durante esta etapa, que se denomina *hepatización gris*, la congestión disminuye, pero el pulmón aún está firme. El exudado alveolar se elimina después y el pulmón regresa gradualmente a la normalidad.



FIGURA 36-5 • Neumonía lobular. El lóbulo izquierdo está consolidado y en la etapa de hepatización roja. El lóbulo superior está expandido normalmente (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

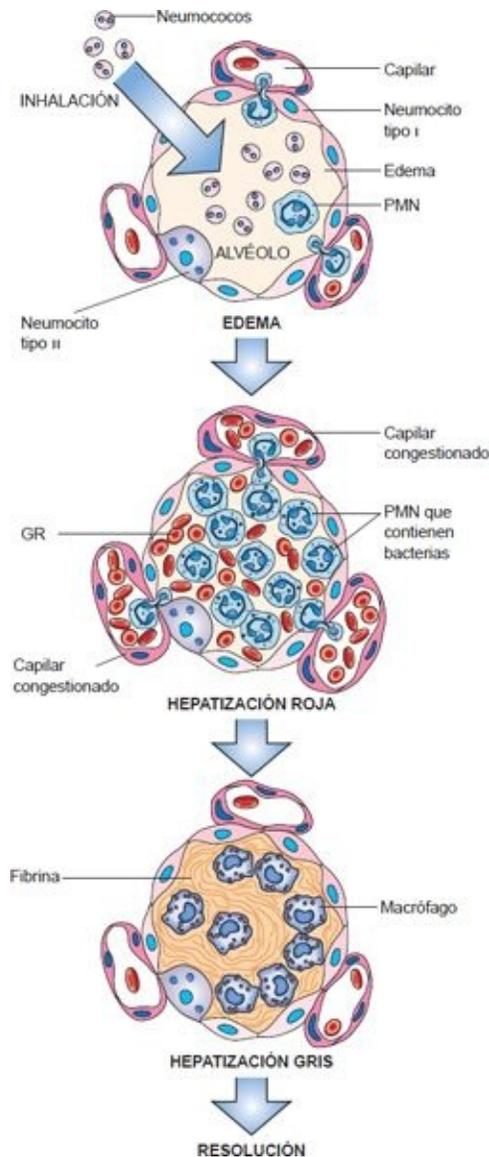


FIGURA 36-6 • Patogénesis de la neumonía lobular neumocócica. Los neumococos, generalmente en pares (diplococos), crecen con rapidez en los espacios alveolares y producen edema. Esto desencadena una respuesta inflamatoria en la que leucocitos polimorfonucleares y congestión son prominentes (hepatización roja). Conforme la inflamación avanza, los macrófagos reemplazan a los leucocitos polimorfonucleares e ingieren los desechos (hepatización gris). Suele resolverse con el tratamiento médico apropiado, pero puede haber complicaciones (PMN, leucocitos polimorfonucleares; GR, glóbulos rojos) (de Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los signos y síntomas de neumonía neumocócica varían de forma notable con la edad y el estado de salud de la persona infectada²¹. En personas antes saludables, el inicio suele ser repentino y se caracteriza por malestar general, escalofríos violentos y fiebre. Durante la etapa inicial o congestiva, la tos expulsa esputo acuoso y los ruidos respiratorios son limitados, con crepitaciones

finas. Conforme la enfermedad avanza, el carácter del esputo cambia; puede estar teñido con sangre o ser de color de la herrumbre a purulento. El dolor pleurítico, un dolor agudo que se intensifica con los movimientos respiratorios, es común. Con la antibioticoterapia, la fiebre suele ceder en 48 h a 72 h y la recuperación carece de incidentes. Es menos probable que los adultos mayores sufran elevaciones notables de temperatura. De hecho, el único signo de neumonía podría ser pérdida de apetito y deterioro del estado mental en adultos mayores.

El tratamiento incluye el consumo de antibióticos efectivos contra *S. pneumoniae*. En el pasado, *S. pneumoniae* era uniformemente susceptible a la penicilina. Sin embargo, han surgido cepas resistentes a la penicilina y a múltiples fármacos en Estados Unidos y otros países⁹.

La neumonía neumocócica puede prevenirse mediante la inmunización. Los polisacáridos capsulares inducen anticuerpos principalmente por mecanismos independientes de las células T. La vacuna se recomienda para personas de 65 años de edad y para aquellas de 2 a 65 años de edad con enfermedades crónicas, sobre todo enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes mellitus y alcoholismo, que padecen además infecciones respiratorias. La inmunización también se recomienda para personas inmunocomprometidas de 2 años de edad o mayores, incluidos aquellos con enfermedad de células falciformes, esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, trasplante de órganos e infección por VIH¹⁴. Asimismo se recomienda para los que habitan en ambientes especiales o entornos sociales en los que el riesgo de enfermedad invasiva neumocócica es mayor (p. ej., nativos de Alaska, ciertas poblaciones de indios originarios de Norteamérica) y para quienes viven en residencias de retiro e instituciones de cuidados a largo plazo.

Como su sistema inmunitario es inmaduro, la respuesta de anticuerpos a la mayor parte de polisacáridos capsulares neumocócicos suele ser insuficiente o inconsistente en niños menores de 2 años de edad. Con el éxito de la vacuna de *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* se ha vuelto la causa principal de meningitis bacteriana en Estados Unidos. *S. pneumoniae* también contribuye de modo sustancial a las infecciones respiratorias no invasivas y es la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad, otitis media aguda y sinusitis entre niños pequeños¹⁵.

Enfermedad de los legionarios. Es una forma de bronconeumonía causada por un bacilo gramnegativo, *Legionella pneumophila*¹⁹. La transmisión de persona a persona no está comprobada y la infección normalmente tiene lugar al captar el microorganismo del ambiente. Generalmente la infección se presenta cuando el

agua que contiene al patógeno forma aerosoles con gotitas de dimensiones convenientes y es inhalada o aspirada por un hospedero susceptible¹⁹. La enfermedad se reconoció por primera vez y recibió su nombre después de una epidemia de neumonía grave y, para algunos, mortal que se desarrolló entre los delegados de la convención de la American Legion de 1976 que se verificó en el Hotel Philadelphia. La propagación de la infección se rastreó hasta un sistema de acondicionamiento de aire enfriado con agua. Las personas saludables contraen la infección, pero el riesgo es mayor entre fumadores, individuos con enfermedades crónicas y aquellos cuya inmunidad mediada por células está deteriorada¹⁹.

Los síntomas de la enfermedad casi siempre empieza de 2 a 10 días después de la infección. El inicio suele ser repentino, con malestar general, debilidad, letargo, fiebre y tos seca. Entre otras manifestaciones están trastornos del sistema nervioso central, afectación del tubo digestivo, artralgias e incremento de la temperatura corporal¹⁹. La presencia de neumonía junto con diarrea, hiponatremia y confusión es característica de la neumonía por *Legionella*. La enfermedad causa consolidación de los tejidos pulmonares y deteriora el intercambio de gases.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, estudios radiológicos y pruebas de laboratorio especializadas para detectar la presencia del microorganismo. De ellas, la prueba del antígeno urinario de *Legionella* es un estudio hasta cierto punto barato y rápido para detectar antígenos de *L. pneumophila* en la orina¹⁹. La prueba urinaria es más fácil de obtener porque las personas con legionelosis a menudo tienen tos sin flemas y los resultados permanecen positivos durante semanas a pesar de los antibióticos. La prueba está disponible como radioinmunoensayo y como inmunoensayo enzimático.

El tratamiento consiste en administración de antibióticos que se sepan efectivos contra *L. pneumophila*. El retraso para administrar la antibioticoterapia aumenta de manera notable las tasas de mortalidad; por lo tanto, los antibióticos que se sepan efectivos contra *L. pneumophila* deben incluirse en el régimen terapéutico para neumonía adquirida en la comunidad grave¹⁹.

Neumonía primaria atípica

Las neumonías de este tipo son causadas por una variedad de agentes, el más común de los cuales es *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por micoplasma son en particular frecuentes entre niños y adultos jóvenes¹⁵. Otros agentes etiológicos son los virus (p. ej., virus de la influenza, VSR, adenovirus, rinovirus y virus de rubéola y varicela) y *Chlamydia pneumoniae*⁶. En algunos

casos, la causa se desconoce.

Las neumonías atípicas se caracterizan por manchas en los pulmones, en gran medida confinadas al tabique alveolar y el intersticio pulmonar. El término *atípica* denota inexistencia de consolidación pulmonar, producción de cantidades moderadas de esputo, aumento moderado de leucocitos y ausencia de exudado alveolar⁶. Los agentes que causan neumonía atípica dañan el epitelio del tracto respiratorio y sus defensas, lo que predispone a infecciones bacterianas secundarias. La forma esporádica de neumonía atípica suele ser leve, con una tasa de mortalidad baja. Sin embargo, puede alcanzar proporciones de epidemia con gravedad intensificada y mayor mortalidad, como en las pandemias de influenza de 1915 y 1918.

El curso clínico entre personas con neumonías por micoplasma y virus varía de manera amplia desde una infección leve (p. ej., influenza tipos A y B, adenovirus) que se enmascara como un resfriado a una más grave y aun mortal. Es posible que los síntomas sigan siendo fiebre, cefalea y mialgia. La tos, cuando hay, es característicamente seca y no productiva. Por lo general, el diagnóstico se basa en los antecedentes, hallazgos físicos y radiografía torácica. Hay unas pocas herramientas de valoración para ayudar a determinar el tratamiento de las personas con neumonía que también predicen la mortalidad, como CURB 65²².

Tuberculosis

Es la principal causa de muerte a nivel mundial por un solo agente infeccioso. Alrededor de 2 mil millones de personas están infectadas en el mundo²³. Se calcula que cada año más de 9,4 millones de nuevos casos de tuberculosis ocurren en el mundo y se supone que casi 2 millones de personas tienen infección con *M. tuberculosis* latente²⁴. Con la introducción de los antibióticos en la década de los 50, Estados Unidos y otros países occidentales vieron cómo disminuía la cantidad de infecciones hasta mediados de la década de los 80. A partir de ese momento, la tasa de infecciones aumentó, sobre todo entre los individuos infectados con VIH. La tuberculosis es más frecuente entre extranjeros procedentes de países con alta incidencia de tuberculosis y residentes de entornos de alto riesgo, como centros correccionales, centros para tratamiento de farmacodependientes y albergues para personas sin hogar. Se han detectado episodios de una forma de tuberculosis resistente a fármacos, lo que complica la selección de medicamentos y modifica la duración del tratamiento.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la micobacteria

M. tuberculosis. Las micobacterias son bacterias aeróbicas, delgadas y con forma de bastón que no producen esporas. Son similares a otros microorganismos bacterianos, excepto por una cápsula cerosa que las hace más resistentes a la destrucción; el microorganismo es capaz de sobrevivir en lesiones necróticas antiguas y calcificadas, y de reiniciar el crecimiento. La cubierta cerosa también hace que el microorganismo retenga la tinción roja cuando se trata con ácido en la tinción acidorresistente²⁵. Por consiguiente, las micobacterias a menudo reciben el nombre de *bacilos acidorresistentes*. Si bien *M. tuberculosis* infecta casi cualquier órgano corporal, los pulmones son los que se afectan con mayor frecuencia. Los bacilos de la tuberculosis son aeróbicos estrictos que prosperan en un ambiente rico en oxígeno. Esto explica la tendencia a causar enfermedad en el lóbulo superior o partes superiores del lóbulo inferior del pulmón, donde la ventilación y el contenido de oxígeno son mayores.

Mycobacterium tuberculosis hominis es la forma de tuberculosis más común que amenaza al ser humano. Otras micobacterias, como el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), son mucho menos virulentas que el *M. tuberculosis hominis*. Estas micobacterias rara vez causan enfermedad excepto en personas muy inmunodeprimidas, como las que padecen infección por VIH. En general, el complejo MAI se transmite por alimentos o agua contaminados.

Mycobacterium tuberculosis hominis es una infección aérea que se disemina mediante partículas diminutas, invisibles, llamadas *núcleos de gotitas*, que se alojan en las secreciones respiratorias de personas con tuberculosis activa. La tos, los estornudos y el habla crean gotitas respiratorias. Estas gotitas se evaporan y dejan los microorganismos (núcleos de gotitas), los cuales permanecen suspendidos en el aire y circulan con las corrientes. Por consiguiente, vivir en condiciones de hacinamiento y confinamiento incrementa el riesgo de diseminar la enfermedad.

PUNTOS CLAVE

TUBERCULOSIS

- La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *M. tuberculosis*, una bacteria aeróbica con forma de bastón, que es resistente a la destrucción, y capaz de sobrevivir en lesiones necróticas y calcificadas durante períodos prolongados, y de reiniciar el crecimiento.

- Una prueba de tuberculina positiva en la piel es resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células y significa que una persona ha sido infectada por *M. tuberculosis* y ha montado una respuesta inmunitaria mediada por células. Esto no quiere decir que la persona tenga tuberculosis activa.

Patogénesis

La patogénesis de la tuberculosis en una persona inmunocompetente sin exposición previa se centra en el desarrollo de una respuesta inmunitaria mediada por células que confiere resistencia al microorganismo y el desarrollo de hipersensibilidad tisular a los antígenos de la tuberculosis²³. Las características destructivas de la enfermedad, como necrosis caseosa y cavitación, son consecuencia de la respuesta inmunitaria de hipersensibilidad y no de las capacidades destructivas del bacilo tuberculoso.

Los macrófagos son las primeras células que se infectan con *M. tuberculosis*. Los núcleos de gotitas inhalados bajan por el árbol bronquial sin acumularse sobre el epitelio y se depositan en los alvéolos. Poco después de entrar al pulmón, los bacilos son fagocitados por los macrófagos de los alvéolos, pero resisten el ataque, al parecer porque los lípidos de la pared celular de *M. tuberculosis* impiden la fusión de fagosomas y lisosomas. Aunque los macrófagos que primero ingirieron *M. tuberculosis* no pueden matar los microorganismos, inician una respuesta inmunitaria mediada por células que con el tiempo contiene la infección. Cuando los bacilos de la tuberculosis se multiplican, los macrófagos infectados degradan la micobacteria y presentan los antígenos a los linfocitos T. A su vez, los linfocitos T estimulan a los macrófagos a aumentar su concentración de enzimas líticas y su capacidad para matar micobacterias. Cuando son liberadas, estas enzimas líticas también dañan el tejido pulmonar. El desarrollo de una población de linfocitos T activados y el desarrollo relacionado de macrófagos activados capaces de ingerir y destruir los bacilos constituyen la respuesta inmunitaria mediada por células, un proceso que toma alrededor de 3 a 6 semanas para ser efectivo.

En personas con inmunidad mediada por células intacta la respuesta inmunitaria mediada por células da como resultado la formación de una lesión granulomatosa circunscrita de color gris blanquecino, llamada *foco de Ghon*, que contiene bacilos de la tuberculosis, macrófagos modificados y otras células inmunitarias²³. Suele situarse en la zona subpleural de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o en los segmentos inferiores del lóbulo superior. Cuando la cantidad de microorganismos es alta, la reacción de hipersensibilidad

produce necrosis notable en los tejidos, lo que genera la porción central del foco de Ghon que sufre necrosis caseosa suave (aparición de queso). Durante el mismo período, los bacilos tuberculosos, libres o al interior de los macrófagos, drenan a lo largo de los canales linfáticos de los ganglios linfáticos traquebronquiales del pulmón afectado y ahí originan la formación de granulomas caseosos. La combinación de lesión pulmonar primaria y granulomas de los ganglios linfáticos se denomina *complejo de Ghon* (figura 36-7). Con el paso del tiempo, el complejo de Ghon sana, se contrae, cicatriza con fibras y se calcifica, lo que puede verse en las radiografías. Sin embargo, pequeñas cantidades de microorganismos pueden ser viables durante años. Después, si los mecanismos inmunitarios declinan o son suficientes, la infección tuberculosa en estado de latencia tiene el potencial de convertirse en una tuberculosis secundaria.

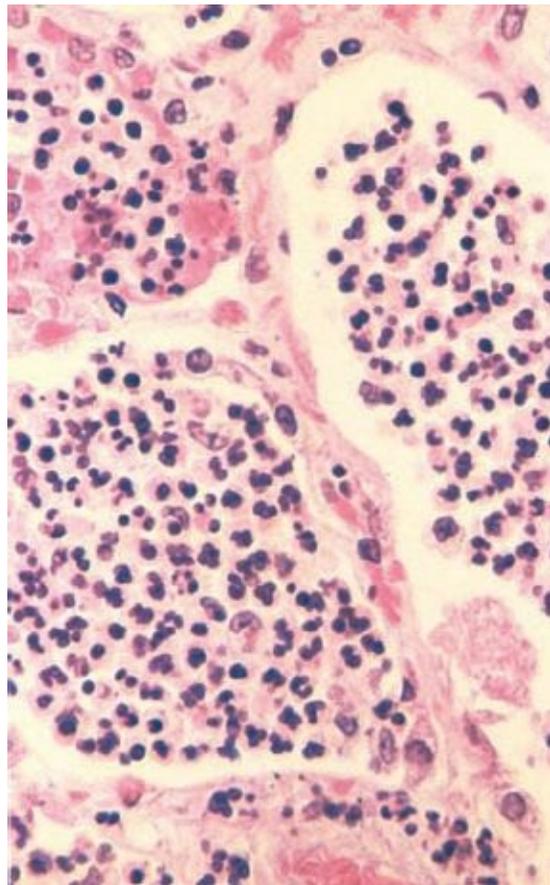


FIGURA 36-7 • Neumonía neumocócica. Los alvéolos están llenos de un exudado compuesto por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos ocasionales (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2008). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 547). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Tuberculosis primaria. Es una forma de la enfermedad que se desarrolla en personas sin exposición previa que, por lo tanto, no están sensibilizadas. Casi siempre empieza como resultado de la inhalación de núcleos de gotitas que contienen bacilos de la tuberculosis (figura 36-8). La mayor parte de las personas que tienen tuberculosis primaria padecen la *infección en estado de latencia* en la que los linfocitos T y los macrófagos rodean el microorganismo en granulomas que restringen su diseminación^{23, 24}. Los individuos con tuberculosis en estado de latencia no tienen la enfermedad activa y no pueden transmitir el microorganismo a otros.

En, aproximadamente, el 5% de las personas recién infectadas, la respuesta inmunitaria es inadecuada. Estas personas pueden desarrollar tuberculosis primaria progresiva con destrucción continua de tejido pulmonar y diseminación a diversos lugares dentro del pulmón²⁴. Los individuos con infección por VIH y otros con trastornos en la inmunidad mediada por células tienen más probabilidad de padecer tuberculosis progresiva si se infectan. En quienes manifiestan enfermedad progresiva, los síntomas suelen ser insidiosos e inespecíficos, con fiebre, pérdida de peso, cansancio y sudoración nocturna⁹. A veces el inicio de los síntomas es repentino, con fiebres altas, pleuritis y linfadenitis. Cuando la enfermedad se propaga, los microorganismos acceden al esputo, lo cual posibilita que la persona infecte a otras.



FIGURA 36-8 • Tuberculosis primaria. Un complejo de Ghon curado está representado por un nódulo subpleural y ganglios linfáticos hiliares afectados (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 550, figura 12.16). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En raras circunstancias, la tuberculosis puede erosionar y entrar a un vaso sanguíneo, lo que da lugar a la diseminación hematológica. En la *tuberculosis miliar* se describen lesiones diminutas, semejantes a semillas de mijo, resultantes de este tipo de diseminación que es capaz de afectar casi cualquier órgano, sobre todo cerebro, meninges, hígado, riñón y médula ósea.

Tuberculosis progresiva primaria. Representa una reinfección por núcleos de gotitas inhalados o una reactivación de una lesión primaria previa que había sanado²³ (figura 36-8). A menudo se presenta en situaciones en que los mecanismos de defensa corporales están alterados. La inmunidad parcial que sigue a la tuberculosis primaria confiere protección contra la reinfección y ayuda

en cierto grado a que la enfermedad sea local si se reactiva. En la tuberculosis progresiva primaria, la reacción de hipersensibilidad mediada por células es un factor agravante, como lo evidencia la frecuencia de cavitación y diseminación bronquial. Las cavidades podrían fusionarse hasta tener una dimensión de 10 cm a 15 cm de diámetro²⁰ (figura 36-9). El derrame pleural y el empiema tuberculoso se tornan comunes a medida que la enfermedad avanza.

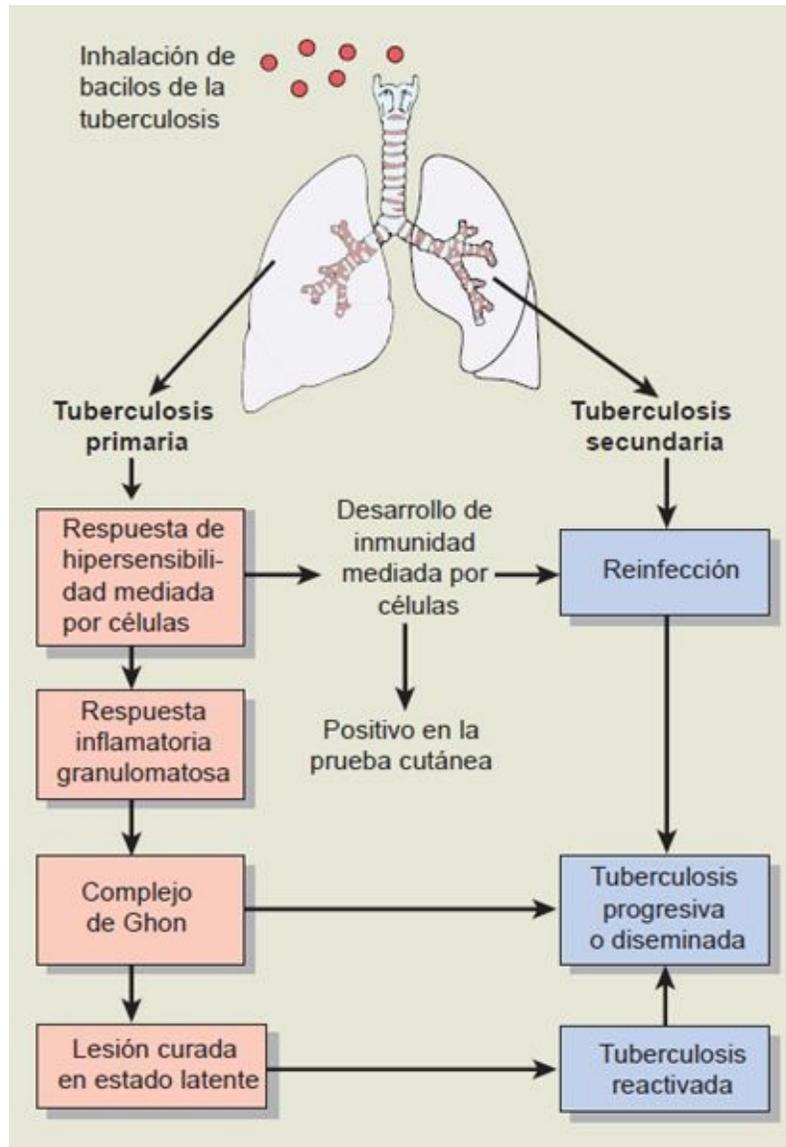


FIGURA 36-9 • Patogénesis de la infección de tuberculosis.

Por lo común, las personas con tuberculosis progresiva primaria presentan fiebres leves, cansancio y pérdida de peso²³. Al principio la tos es seca, pero después se vuelve productiva con esputo purulento y a veces teñido de sangre.

Cuando la enfermedad avanza a tuberculosis progresiva primaria tardía se manifiestan disnea y ortopnea. También hay sudoración nocturna, anemia y estertores evidentes en la auscultación pulmonar cuando la enfermedad progresa²³.

Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis (TB) enfrenta muchos desafíos y con frecuencia es erróneo, sobre todo en las personas que se presentan con menos de los síntomas clásicos de TB y no pertenecen a los grupos de población más afectados por TB²⁶. Los métodos de detección que más se aplican en la tuberculosis pulmonar son la prueba cutánea de tuberculina y la radiografía torácica. La prueba cutánea de tuberculina mide la hipersensibilidad retardada (es decir, mediada por células tipo iv) que sigue a la exposición a los bacilos de la tuberculosis. Los individuos que son positivos a la tuberculina se mantienen así por el resto de su vida. Una reacción positiva a la prueba cutánea no significa que la persona tenga tuberculosis activa. Sólo quiere decir que se ha expuesto al bacilo y que manifiesta inmunidad mediada por células contra el microorganismo. Puede haber reacciones positivas falsas y negativas falsas a la prueba cutánea. Las reacciones positivas falsas pueden ser resultado de reacciones cruzadas con micobacterias distintas a la de la tuberculosis, como el complejo *M. avium-intracellulare* (figura 36-10). Como la respuesta de hipersensibilidad a la prueba de tuberculina depende de la inmunidad mediada por células, los estados de inmunodeficiencia secundarios a infección por VIH, tratamiento de inmunosupresión, tumores linforreticulares o envejecimiento producen un resultado negativo falso. Esto se conoce como *anergia*. En la persona inmunocomprometida, un resultado negativo a la prueba de tuberculina significa que la persona no ha estado expuesta a la tuberculosis o que es incapaz de montar una respuesta inmunitaria a la prueba. La prueba QuantiFERON-TB Gold (QFT-TB Gold) se emplea para detectar TB activa y en estado de latencia mediante la cuantificación de interferón- γ (IFN- γ), el cual forma parte de la actividad inmunitaria mediada por células para la respuesta a TB^{23, 25}. Los resultados de la prueba se proporcionan en 24 h, pero es costosa y no está disponible en todos los centros de salud.



FIGURA 36-10 • Tuberculosis cavitaria en la punta del lóbulo superior izquierdo del pulmón (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2008). *The respiratory system*. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 550, figura 12.18). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El diagnóstico definitivo de tuberculosis pulmonar activa requiere la identificación del microorganismo en cultivos o mediante técnicas de amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ARN²³. Pueden efectuarse estudios bacteriológicos (es decir, tinción acidorresistente y cultivos) en muestras tempranas de esputo, aspirados gástricos o lavados bronquiales obtenidas durante broncoscopia con fibra óptica.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son eliminar todos los bacilos tuberculosos de una persona infectada mientras se previene la emergencia de resistencia significativa a los fármacos. El tratamiento de la tuberculosis activa demanda la administración de varios fármacos²⁴. La tuberculosis es una enfermedad inusual en la que la quimioterapia es necesaria durante un período más o menos prolongado. Los bacilos de la tuberculosis son microorganismos aeróbicos que se multiplican con lentitud y permanecen relativamente en latencia en material caseoso carente en oxígeno. Experimenta una gran cantidad de mutaciones y tiende a adquirir resistencia a cualquier fármaco. Por esta razón se administran regímenes de varios fármacos para tratar a individuos con tuberculosis activa²⁴. Las pruebas de susceptibilidad a fármacos se utilizan como guía para el tratamiento en las formas de la enfermedad resistentes a fármacos.

Dos grupos cumplen con los criterios establecidos para instituir tratamiento antimicobacteriano contra la tuberculosis: personas con tuberculosis activa e individuos que tienen contacto con personas que padecen tuberculosis activa y que están en riesgo de padecer una forma activa de la enfermedad. El tratamiento profiláctico se administra a quienes están infectados con *M. tuberculosis* pero no tienen enfermedad activa²⁴. Este grupo incluye a los siguientes:

- Personas con resultado positivo en la prueba cutánea que han estado en contacto estrecho con individuos con tuberculosis activa.
- Personas que pasaron de un resultado negativo a uno positivo en la prueba cutánea en menos de 2 años.
- Personas con antecedentes de tuberculosis sin tratar o con tratamiento inadecuado.
- Personas cuyas radiografías torácicas muestran evidencias de tuberculosis, pero no hay evidencia bacteriológica de la enfermedad activa.
- Personas con factores de riesgo especiales, como silicosis, diabetes mellitus, tratamiento prolongado con corticoesteroides, tratamiento de inmunodepresión, nefropatía terminal, desnutrición crónica por cualquier causa o cánceres hematológicos o reticuloendoteliales.
- Personas con un resultado positivo en una prueba de VIH o que tienen sida.
- Personas de 35 años de edad o menos con reacción positiva de duración desconocida (se considera que estos individuos portan una cantidad pequeña de microorganismos y por lo general reciben tratamiento con isoniácida [INH]).

Los fármacos primarios empleados en el tratamiento de la tuberculosis son INH, rifampicina, piracinamida (PZA), etambutol y estreptomina²⁴. La INH es notablemente potente contra los bacilos de la tuberculosis y es probable que sea el fármaco que más se utiliza contra la tuberculosis. Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, al parecer se combina con una enzima que es necesaria para las cepas susceptibles a INH del bacilo de la tuberculosis. La resistencia al fármaco surge con rapidez, pero la combinación con otros fármacos efectivos retrasa su desarrollo. La rifampicina inhibe la síntesis de ARN en el bacilo. Aunque se sabe que a etambutol y el PZA inhiben el crecimiento de los bacilos de la tuberculosis, sus mecanismos de acción se desconocen. Estreptomina, el primer fármaco que se encontró efectivo contra la tuberculosis, debe administrarse como inyección, lo que limita su utilidad, sobre todo en un tratamiento a largo plazo. No obstante, se mantiene como un fármaco importante en el tratamiento de la tuberculosis y se utiliza

principalmente en personas con formas de tuberculosis graves con el potencial de poner en peligro la vida.

Los brotes de tuberculosis resistente a varios fármacos constituyen un problema para el tratamiento profiláctico de las personas expuestas, incluidos los trabajadores del cuidado de la salud²⁴. Se recomiendan varios protocolos terapéuticos, que dependen del tipo de cepa resistente que se identifique. El éxito de la quimioterapia para profilaxis y tratamiento de la tuberculosis depende del cumplimiento riguroso de un régimen farmacológico prolongado. A menudo esto es un problema, en particular entre individuos con infecciones asintomáticas de tuberculosis.

En 1921 se administró por primera vez a humanos la vacuna de bacilos de Calmette-Guérin (BCG) y ahora se utiliza para prevenir la tuberculosis en personas que están en alto riesgo de infectarse. BCG es una cepa atenuada de *M. tuberculosis bovis*³. Se administra sólo a quienes tienen un resultado negativo en la prueba de tuberculina cutánea. La vacuna, que se administra por vía intradérmica, produce una reacción local que puede tardar tanto como 3 meses y causar una cicatriz en el lugar de la inyección. Las personas vacunadas con BCG suelen tener un resultado positivo a la prueba de tuberculina cutánea.

En la actualidad, más de 70 años después de este descubrimiento, la BCG sigue siendo la única vacuna disponible contra la tuberculosis. Varias vacunas experimentales están en preparación o se encuentran en las primeras etapas de prueba en seres humanos. En todo el mundo se administra ahora BCG como un método de prevención de la tuberculosis. Sin embargo, en Estados Unidos por lo general no se recomienda debido a la baja prevalencia de tuberculosis, la interferencia de la vacuna con la capacidad para determinar tuberculosis en estado latente con pruebas cutáneas y la efectividad variable contra la tuberculosis pulmonar³. La vacunación de los trabajadores del cuidado de la salud puede considerarse de forma individual en contextos donde personas hospitalizadas se infectan con cepas de tuberculosis resistentes a fármacos.

Infecciones micóticas

Los hongos se clasifican como levaduras y mohos. Las levaduras son redondas y crecen por gemación. Los mohos son estructuras tubulares llamadas *hifas* y crecen mediante ramificaciones y formación de esporas. Algunos hongos son *dimorfos*, lo que quiere decir que crecen como levaduras a temperaturas corporales y como mohos a temperaturas ambientales. Una clasificación simple de las micosis o enfermedades causadas por hongos las divide en micosis

superficiales, cutáneas, subcutáneas o profundas (sistémicas). Las micosis superficiales, cutáneas o subcutáneas causan enfermedades de la piel, el cabello y las uñas. Las infecciones micóticas profundas pueden producir infecciones pulmonares y sistémicas, y a veces son mortales. Los hongos virulentos que viven libres en la naturaleza, el suelo o la materia orgánica en descomposición ocasionan estas infecciones. Con frecuencia están confinados a ciertas regiones geográficas.

Los más comunes son los hongos dimorfos, entre los cuales están *H. capsulatum* (histoplasmosis), *C. immitis* (coccidioidomicosis) y *B. dermatitidis* (blastomicosis). Estos hongos forman esporas infecciosas, las cuales entran al cuerpo humano a través del aparato respiratorio. La mayor parte de las personas que se infectan con estos hongos manifiesta sólo síntomas menores o ninguno en absoluto. Sólo una pequeña minoría desarrolla enfermedad grave.

La respuesta inmunitaria mediada por células del hospedero es primordial para controlar dichas infecciones. Por lo general, los hongos patológicos no producen toxinas. En el hospedero, inducen una respuesta de hipersensibilidad retrasada mediada por células. La inmunidad celular está mediada por linfocitos T específicos para un antígeno y macrófagos activados por citocina que asumen propiedades fungicidas. Las lesiones pulmonares primarias consisten en acumulaciones de macrófagos atiborrados de microorganismos y lesiones similares que se forman en los ganglios linfáticos que drenan la zona. Estas lesiones se desarrollan en granulomas completos con células gigantes y pueden experimentar necrosis central y calcificación similares a la tuberculosis primaria.

Si bien la mayor parte de las infecciones micóticas son asintomáticas, es posible que sean graves y aun mortales en personas que se sometieron a exposiciones intensas, que tienen carencias inmunitarias subyacentes o que manifiestan enfermedad progresiva no identificada o tratada. Las personas inmunocomprometidas, en particular las que padecen infección por VIH, están especialmente predispuestas a padecer infección diseminada.

Histoplasmosis

Esta enfermedad es causada por el hongo dimorfo *H. capsulatum*. De las micosis, ésta es la más común que afecta a los seres humanos²⁷. La mayor parte de los casos en Estados Unidos se presenta en los valles de los principales ríos del oeste medio: el Ohio y el Mississippi²⁸. Los microorganismos crecen en el suelo y otras zonas enriquecidos con excretas de aves y heces de murciélagos²⁸.

Etiología y patogénesis. La infección se adquiere al inhalar las esporas de los hongos que se liberan cuando la suciedad o el polvo de las zonas infectadas es

remueven. Las esporas se transforman en la fase de levadura parasitaria cuando se exponen a la temperatura corporal en los alvéolos. Luego se transportan a los linfáticos regionales y de allí se diseminan por todo el cuerpo en el torrente sanguíneo. La diseminación tiene lugar durante las primeras semanas de infección antes de que la inmunidad específica se desarrolle. Después de 2 o 3 semanas, la inmunidad celular se desarrolla siempre y cuando el hospedero sea inmunocompetente y se adquiere la capacidad corporal para controlar la infección.

Manifestaciones clínicas. Por lo general, la enfermedad no causa síntomas y se resuelve de forma espontánea, lo cual depende de la resistencia e inmunocompetencia del hospedero²⁹. El período de incubación promedio para que la infección cause síntomas es aproximadamente de 13 a 17 días después de la exposición²⁸. La mayor parte de las personas con *H. capsulatum* permanece asintomática o tiene malestares respiratorios leves que no se diagnostican como histoplasmosis. La histoplasmosis asintomática en estado de latencia se caracteriza por la evidencia de lesiones que sanaron en los pulmones o los ganglios linfáticos hiliares. La histoplasmosis pulmonar primaria se presenta en personas de otra manera saludables como una infección respiratoria febril leve que remite sola. Los síntomas comprenden mialgia y artralgia y tos improductiva. A veces aparece eritema nudoso (es decir, nódulos subcutáneos) o eritema multiforme (es decir, lesiones similares a un panal). Durante esta etapa de la enfermedad, las radiografías torácicas muestran infiltrados solos o múltiples.

La histoplasmosis crónica es similar a una reactivación de tuberculosis. La infiltración de los lóbulos superiores de uno o ambos pulmones se presenta con cavitación. Esta forma de la enfermedad es más frecuente en varones fumadores de edad mediana y en personas con enfermedad pulmonar crónica. Las manifestaciones más comunes son tos productiva, dolor de pecho, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. En muchos individuos la enfermedad remite sola. En otros, hay destrucción progresiva del tejido pulmonar y diseminación de la enfermedad.

A la histoplasmosis diseminada le puede seguir histoplasmosis primaria o crónica. Sin embargo, con mayor frecuencia se desarrolla como una infección aguda y fulminante en las personas mayores o muy jóvenes, o en personas inmunocomprometidas, como las que se sometieron a trasplantes, las que tienen tumores hematológicos y aquéllas con sida. Aunque los macrófagos del sistema reticuloendotelial pueden eliminar los hongos del torrente sanguíneo, son incapaces de destruirlos. De manera característica, esta forma de la enfermedad

produce fiebre alta, agrandamiento generalizado de los ganglios linfáticos, hepatoesplenomegalia, atrofia muscular progresiva, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Puede haber ronquera, ulceraciones de boca y lengua, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. A menudo la meningitis se convierte en una característica dominante de la enfermedad.

Diagnóstico y tratamiento. Se realiza una cantidad de pruebas de laboratorio, como cultivos, tinción de hongos, detección de antígenos y pruebas serológicas para anticuerpos, con el fin de diagnosticar histoplasmosis. El tipo de prueba a utilizar depende del tipo de afectación presente. En la enfermedad pulmonar, el cultivo de esputo rara vez es positivo, en tanto que los cultivos de sangre o médula ósea de personas inmunocomprometidas con enfermedad aguda diseminada sean positivos en un 80% a 90% de los casos. Es posible que algunas personas requieran biopsia quirúrgica de los nódulos pulmonares sospechosos para saber si son o no malignos²⁹. Las pruebas de antígenos pueden realizarse en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido de lavado broncoalveolar. El estudio del antígeno en orina para *Histoplasma* tiene utilidad particular para detectar histoplasmosis diseminada⁹.

Un antimicótico, como itraconazol, suele ser el fármaco de elección para personas con enfermedad suficientemente grave para requerir tratamiento o para aquellos con función inmunitaria comprometida que están en riesgo de padecer enfermedad diseminada. En caso de inmunocompetencia, no se necesitan fármacos porque la histoplasmosis tiende a resolverse de forma espontánea. Las personas con histoplasmosis relacionada con VIH casi siempre requieren un tratamiento de supresión a lo largo de su vida con itraconazol.

Coccidioidomycosis

También conocida como «fiebre del valle», es una infección micótica común causada por la inhalación de esporas de *C. immitis* o *C. posadasii*^{30, 31}.

Etiología y patogénesis. La enfermedad se asemeja a la tuberculosis y sus mecanismos de infección son similares a los de histoplasmosis. Es más frecuente en los desiertos del suroeste de Estados Unidos, sobre todo en partes de California, Arizona, Nevada, Nuevo México y Texas. Los microorganismos *C. immitis* o *C. posadasii* viven en el suelo y se apropian de nuevos sitios en el suelo. Fenómenos como las tormentas de polvo y las excavaciones para la construcción se relacionan con el incremento de la incidencia de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas. Por lo común, la enfermedad se presenta como una

infección pulmonar aguda, primaria, auto-limitada con afectación sistémica o sin ella. No obstante, en algunos casos evoluciona a enfermedad diseminada. El período de incubación es de 7 a 21 días³⁰. Alrededor del 40% de personas infectadas manifiesta síntomas de coccidioidomicosis primaria. Los síntomas suelen ser los de una infección de vías respiratorias con fiebre, tos y dolor plural. Puede haber eritema nudoso de 2 a 20 días después del inicio de los síntomas. Las lesiones cutáneas casi siempre se acompañan de artralgias y artritis sin derrames. Los términos *chichones del desierto* y *artritis del desierto* se utilizan para describir estas manifestaciones. La presencia de manifestaciones cutáneas y articulares indica defensas fuertes del hospedero porque la persona que ha tenido tales manifestaciones rara vez adquiere enfermedad diseminada.

Las estructuras que se afectan con más frecuencia en la enfermedad diseminada son ganglios linfáticos, meninges, bazo, hígado, riñones, piel y glándulas suprarrenales. La meningitis es la causa más común de muerte. Las personas con diabetes, enfermedad pulmonar o función inmunitaria comprometida, lactantes, fumadores, mujeres embarazadas y miembros de etnias de piel oscura tienden a localizar de manera insuficiente la enfermedad y están en riesgo de padecer enfermedad diseminada^{32 a 34}. Entre las personas infectadas con VIH en zonas endémicas, la coccidioidomicosis es ya una infección oportunista común.

Diagnóstico y tratamiento. Los estudios radiológicos, incluidas radiografías torácicas y escaneos óseos, son útiles para determinar la enfermedad, pero no pueden distinguir entre coccidioidomicosis y otras enfermedades pulmonares. Para un diagnóstico definitivo se requiere evidencia microscópica o serológica de que *C. immitis* o *C. posadasii* están presentes en los tejidos o líquidos corporales. Pueden verse esférulas en muestras para biopsias teñidas especialmente. Las pruebas serológicas se realizan para detectar anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG³².

El tratamiento depende de la gravedad de la infección. Las personas sin factores de riesgo relacionados como infección por VIH o sin evidencia específica de enfermedad progresiva suelen tratarse sin tratamiento antimicótico lo cual se hace en alrededor de un 60% de las personas. Los fármacos antimicóticos orales de itraconazol y fluconazol se emplean para tratar formas menos graves de la infección³⁰.

Blastomycosis

Es una infección micótica causada por inhalar las esporas de *B. dermatitidis*. La enfermedad es más usual en el sur y norte del centro de Estados Unidos, sobre

todo en las zonas que rodean las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, y los Grandes Lagos³⁵. *B. dermatitidis* se encuentra comúnmente en suelos que contienen vegetación o madera descompuestas.

La blastomicosis se caracteriza por lesiones locales supurativas (que producen pus) y granulomatosas en los pulmones y la piel. Los síntomas de infección aguda, que son similares a los de histoplasmosis aguda, comprenden fiebre, tos, artralgia y mialgia y, rara vez, dolor pleural. En contraste con la histoplasmosis, la tos de la blastomicosis a menudo es productiva y el esputo es purulento. Las infecciones pulmonares agudas pueden remitir solas o evolucionar. En las personas con enfermedad pulmonar grave, pueden desarrollarse infiltrados interalveolares difusos y evidencia de SDR agudo. La diseminación extrapulmonar casi siempre afecta piel, hueso o próstata. Estas lesiones pueden proporcionar la primera evidencia de la enfermedad.

La prueba diagnóstica definitiva para infección por *B. dermatitidis* es el crecimiento de los microorganismos en esputo, biopsia de tejido o líquidos corporales. Por lo general, toma varias semanas para que se desarrollen en la fase moho a temperatura ambiente. Una vez que crecen, los laboratorios que aplican la sonda altamente específica y sensible de ADN para *B. dermatitidis* pueden identificar con rapidez el microorganismo. Están utilizándose nuevas pruebas diagnósticas en estudios clínicos³⁶.

El tratamiento de la forma progresiva o diseminada de la enfermedad incluye itraconazol³⁵. La mayor parte de las personas con blastomicosis se identifica y atiende antes de que la enfermedad empeore o sea mortal.



EN RESUMEN

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 conjuntiva 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 comunidad es *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.



CÁNCER PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) y el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) en términos de histopatología, pronóstico y métodos de tratamiento.
- Definir el término *paraneoplásico* y citar 3 manifestaciones paraneoplásicas del cáncer pulmonar.

Gracias al descenso generalizado del tabaquismo durante los últimos 30 años³⁷, la cantidad de estadounidenses que padecen cáncer pulmonar ha disminuido. Sin

embargo, el cáncer pulmonar aún es la causa principal de muerte entre varones y mujeres, con edad promedio de 71 años diagnosticados en Estados Unidos³⁷. El tabaquismo entre adolescentes se ha incrementado en años recientes, lo que eleva el potencial de tasas incrementadas de cáncer pulmonar en el futuro. Además, el tabaquismo y el cáncer pulmonar han aumentado entre indios estadounidenses y nativos de Alaska³⁷. En la actualidad, la tasa de supervivencia a 5 años para varones diagnosticados con cáncer pulmonar es de 6% a 14%. La tasa de supervivencia a 5 años para las mujeres diagnosticadas con cáncer está entre el 7% y 18%³⁸.

El tabaquismo causa más del 80% de los casos de cáncer pulmonar. El riesgo de padecer cáncer pulmonar entre los fumadores aumenta con la duración del hábito y la cantidad fumados por día. Los fumadores pueden beneficiarse a cualquier edad de abandonar el tabaquismo³⁹. Los riesgos industriales también contribuyen a la incidencia del cáncer pulmonar. Un riesgo bien reconocido es la exposición a asbestos. El riesgo principal para padecer cáncer pulmonar es mucho mayor en quienes trabajan con asbestos que en la población general. Además, el humo del tabaco contribuye en gran medida a padecer cáncer pulmonar en las personas expuestas a los asbestos⁴. Además del tabaquismo y los riesgos industriales, también hay evidencias que apuntan a la predisposición familiar al cáncer pulmonar. Este fenómeno podría ser causado por una predisposición genética, en la que el rasgo sólo se expresa en presencia de su principal factor predisponente, el tabaquismo⁴. Por último, hay una incidencia incrementada en cáncer pulmonar entre personas que nunca han fumado, incluidas las que se exponen al humo de cigarro y aun las que no están expuestas⁴.

Subtipos histológicos y patogénesis

La mayor parte (alrededor del 95%) de los tumores de pulmón primarios es carcinoma que surge del tejido pulmonar⁴. El restante 5% es un grupo diverso entre los que están los tumores carcinoides bronquiales (tumores neuroendocrinos), tumores de glándulas bronquiales, fibrosarcomas y linfomas. El pulmón también es un lugar frecuente de metástasis de cánceres en otras partes del cuerpo.

En fecha reciente los cánceres pulmonares se identificaron como tumores agresivos o no agresivos, invasivos locales y ampliamente metastásicos que surgen del revestimiento epitelial de los bronquios principales⁴⁰. Estos tumores inician como lesiones mucosas pequeñas que pueden seguir uno de varios

patrones de crecimiento. Pueden formar masas intraluminales que invaden la mucosa de los bronquios e infiltran el tejido conectivo peribronquial, o masas voluminosas y enormes que se extienden al tejido pulmonar adyacente. Algunos tumores grandes experimentan necrosis central y adquieren áreas locales de hemorragia, y algunos invaden la cavidad pleural y la pared del tórax y se extienden a las estructuras torácicas adyacentes⁹. Todos los tipos de cáncer pulmonar, sobre todo el carcinoma pulmonar de células pequeñas, tienen la capacidad de sintetizar productos bioactivos y producir síndromes paraneoplásicos. Estos síndromes son resultado de la producción hormonal de péptico ectópico por parte del tumor o de anticuerpos liberados en respuesta al tumor⁹. En general, los síndromes paraneoplásicos son de causas endocrinas, neurológicas o inmunitarias, o la combinación de todas.

Por lo común, el cáncer pulmonar se subdivide en 4 grandes categorías con porcentajes de presentación en cada categoría. Incluyen carcinoma pulmonar de células escamosas (25% a 40%), adenocarcinoma (20% a 40%), carcinoma de células pequeñas (20% a 25%) y carcinoma de células grandes (10% a 15%)⁹. Sin embargo, las nuevas técnicas de diagnóstico posibilitan la detección de más cánceres pulmonares en una etapa más temprana. Esto ha generado cambios en los porcentajes de presentación de las principales categorías de cáncer pulmonar. Por ejemplo, en 2011, se calculó que los adenocarcinomas constituían del 35% al 50% de todos los cánceres pulmonares⁴⁰. Con propósitos de clasificación y tratamiento, los cánceres pulmonares suelen identificarse como CPCP o CPCNP⁹. La razón clave para esta clasificación fue que la mayor parte de CPCP tiene metástasis en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, ya no puede tratarse por medios quirúrgicos. No obstante, ahora se utilizan nuevos protocolos en muchos de los grandes centros de oncología que recurren a biomarcadores de cáncer pulmonar y nuevas terapias moleculares dirigidas a diferentes tipos de este cáncer^{38, 40}. De hecho, está en desarrollo un nuevo y completo sistema de clasificación del cáncer pulmonar en el que el carcinoma de células no pequeñas se utiliza con menos frecuencia y el carcinoma de células grandes se sustituye por carcinoma neuroendocrino de células grandes⁴⁰.

Cáncer pulmonar de células pequeñas

Los CPCP se caracterizan por un tipo distintivo de célula: células pequeñas redondas a ovaladas que se aproximan al tamaño de un linfocito⁹. Las células crecen en cúmulos que no muestran organización glandular ni escamosa. Los estudios con microscopio electrónico demuestran la presencia de gránulos neurosecretorios en algunas de las células tumorales similares a los encontrados

en el epitelio bronquial fetal o neonatal⁹. La presencia de estos gránulos sugiere la capacidad de algunos de estos tumores para secretar hormonas de polipéptidos. La presencia de marcadores neuroendocrinos como enolasa específica de neuronas y producto similares a parahormonas y otros productos hormonalmente activos hace pensar que estos tumores podrían surgir de células neuroendocrinas del epitelio bronquial. Este tipo de célula tiene el vínculo más fuerte con el tabaquismo y rara vez se observa en alguien que no ha fumado⁹.

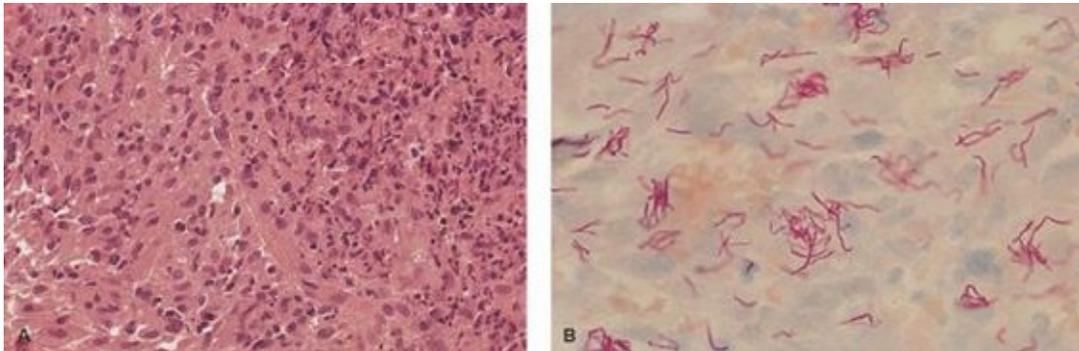


FIGURA 36-11 • Neumonía por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). (A) La neumonía se caracteriza por un extenso infiltrado de macrófagos. (B) La tinción de Ziehl-Neelsen muestra numerosos microorganismos acidorresistentes. (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 550, figura 12.20). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los CPCP son malignos, tienden a infiltrarse ampliamente, se diseminan muy pronto en su curso y pocas veces son resecables. Las metástasis en el cerebro son en particular comunes en los CPCP y podrían ser la primera evidencia de un tumor. Este tipo de cáncer pulmonar se relaciona con varios tipos de síndromes paraneoplásicos, incluidos síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing relacionado con producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica y síndrome de Eaton-Lambert de trastorno neuromuscular.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas

Los CPCNP comprenden los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes (figura 36-11). Como los CPCP, estos cánceres tienen la capacidad de sintetizar productos bioactivos y producir síndromes paraneoplásicos.

Carcinoma de células escamosas. Se detecta con más frecuencia en varones y está estrechamente correlacionado con el tabaquismo. Tiende a originarse en los

bronquios centrales como un crecimiento intraluminal y por consiguiente puede detectarse de manera más temprana con un examen citológico del esputo a diferenciación otras formas de cáncer pulmonar. Suele a extenderse hacia el centro de los bronquios principales y ganglios linfáticos hiliares, y a diseminarse afuera del tórax más tarde que otros tipos de cánceres broncogénos. El carcinoma de células escamosas se relaciona con los síndromes paraneoplásicos que producen hipercalcemia.

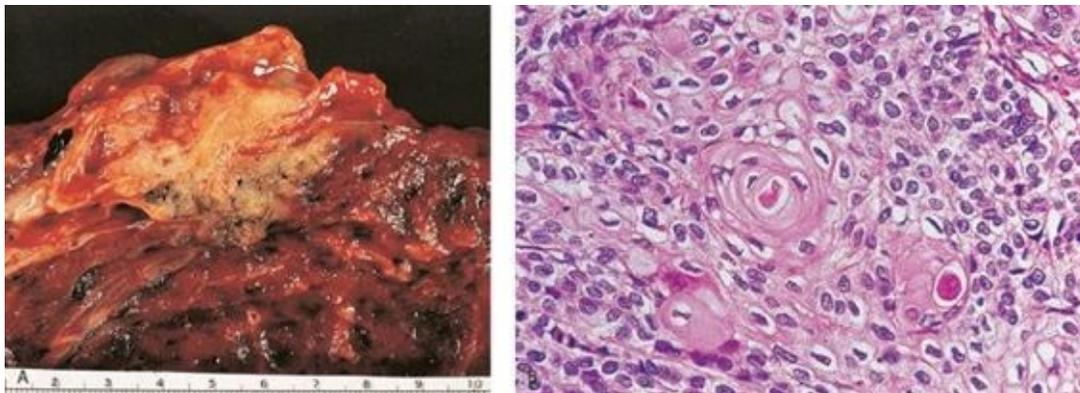


FIGURA 36-12 • Carcinoma pulmonar de células escamosas. (A) El tumor crece dentro de lumen de un bronquio e invade los ganglios linfáticos intrapulmonares adyacentes. (B) Microfotografía que muestra un carcinoma de células escamosas bien diferenciadas con una perla de queratina compuesta por células con citoplasma eosinófilo (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). *The respiratory system*. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 595, figura 12.78). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Adenocarcinoma. En la actualidad, es el tipo más común de cáncer pulmonar en Norteamérica. Su vínculo con el tabaquismo es más débil que el del carcinoma de células escamosas. Es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar en mujeres y no fumadores. Los adenocarcinomas tienen su origen en los tejidos bronquiolares y alveolares del pulmón. Estos tumores tienden a ubicarse más en la periferia que los sarcomas de células escamosas y a veces se relacionan con áreas de cicatrización (figura 36-12). Es posible que las cicatrices sean causadas por infartos anteriores, cuerpos extraños metálicos, heridas e infecciones granulomatosas como tuberculosis. En general, los adenocarcinomas tienen un peor pronóstico etapa por etapa que los carcinomas de células escamosas.

Carcinoma de células grandes. Este tipo de carcinoma tiene células poligonales grandes. Constituyen un grupo de neoplasias muy anaplásicas y difíciles de clasificar como carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma. Tienen a presentarse en la periferia del pulmón, invadir los bronquios de los subsegmentos y las vías respiratorias más grandes. Tienen un mal pronóstico

debido a su tendencia a diseminarse muy pronto a sitios lejanos en su curso.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de cáncer pulmonar pueden dividirse en 3 categorías:

1. Las que se deben a afectación del pulmón y estructuras adyacentes.
2. Los efectos de la diseminación y metástasis locales.
3. Manifestaciones paraneoplásicas no metastásicas que se relacionan con la función endocrina, neurológica y del tejido conectivo.

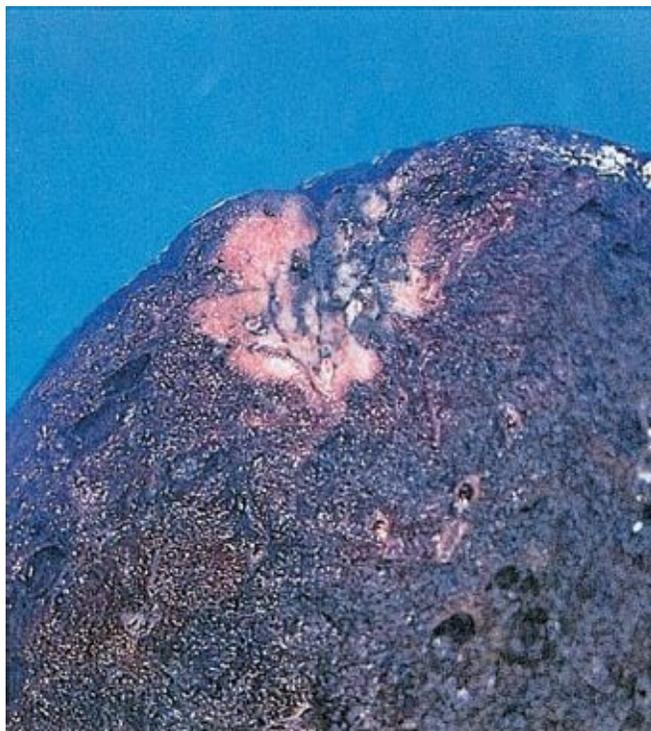


FIGURA 36-13 • Adenocarcinoma pulmonar. Un tumor periférico se localiza en el lóbulo superior derecho del pulmón (de Beasley M.B., Travis W.D., Rubin E. (2012). The respiratory system. En Rubin R., Strayer D.S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* [6^a ed., p. 595, figura 12.79]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Como otros tipos de cánceres, el cáncer pulmonar también causa síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Puesto que los síntomas son similares a los relacionados con el tabaquismo y la bronquitis crónica, a menudo pasan inadvertidos. La metástasis ya existe en muchas personas que se presentan con evidencias de cáncer pulmonar (figura 36-13). Los lugares más usuales de estas metástasis son el cerebro, hueso e hígado.

Muchas de las manifestaciones de los cánceres pulmonares son resultado de la irritación local y obstrucción de vías respiratorias, y de invasión del mediastino y el espacio pleural. Los síntomas más tempranos suelen ser tos crónica, disnea y sibilancias por la irritación y obstrucción de la vía respiratoria. Aparece hemoptisis (es decir, sangre en el esputo) cuando la lesión erosiona los vasos sanguíneos. Los receptores del dolor torácico están limitados a la pleura parietal, el mediastino, los vasos sanguíneos grandes y las fibras vagales aferentes peribronquiales. El dolor retroesternal mal localizado, intermitente y sordo es común en tumores que afectan el mediastino. El dolor se vuelve persistente, localizado y más intenso cuando la enfermedad invade la pleura.

Los tumores que invaden el mediastino pueden ocasionar ronquera porque el nervio laríngeo recurrente se afecta y dificulta la deglución porque el esófago está comprimido. Algunas personas con afectación del mediastino presentan una complicación común llamada *síndrome de la vena cava superior*. La interrupción del flujo sanguíneo en este vaso por lo general es consecuencia de compresión por el tumor o afección de ganglios linfáticos. La enfermedad interfiere con el drenaje venoso de cabeza, cuello y pared torácica. El resultado está determinado por la rapidez con que el trastorno se desarrolla y lo adecuado de la circulación colateral. Los tumores adyacentes a la pleura visceral a menudo producen de modo insidioso derrame pleural. Este derrame puede comprimir el pulmón, y generar atelectasia y disnea. Es menos probable que cause fiebre, frote pleural o dolor que derrame pleural como resultado de otras causas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del cáncer pulmonar se basa en un interrogatorio y una exploración física minuciosos, y otras pruebas como radiografía torácica, broncoscopia, estudios citológicos de esputo o lavado bronquial, biopsia percutánea por aguja de tejido pulmonar y biopsia de ganglio linfático del escaleno⁹. Los estudios de imágenes mediante TC, IRM y ecografía se utilizan para localizar lesiones y evaluar el grado de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (TEP) es una opción no invasiva para identificar lesiones metastásicas en el mediastino o lugares distantes. Las personas con CPCP también deben someterse a un estudio por TC o IRM del cerebro para detectar metástasis.

Como otros cánceres, el cáncer pulmonar se clasifica de acuerdo con la extensión de la enfermedad. Los CPCNP suelen clasificarse según el tipo de

células (es decir, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) y se estadifican con base en el sistema de estadificación internacional TNM⁹. El estadio de los CPCP no se establece mediante el sistema de TNM porque se asume la presencia de micrometástasis al momento del diagnóstico. Por lo general, se clasifican como enfermedad limitada cuando el tumor está limitado al hemitórax unilateral, o enfermedad extensa cuando está diseminado más allá de estos límites⁹.

Los métodos terapéuticos para el CPCNP comprenden cirugía, radioterapia y quimioterapia⁹. Estos tratamientos pueden aplicar solos o combinados. La intervención quirúrgica se emplea para extirpar tumores de CPCNP localizados y pequeños. Puede implicar lobectomía, neumonectomía o resección de un segmento del pulmón. La radioterapia se utiliza como una modalidad terapéutica principal, parte de un plan de tratamiento combinado o como paliativo de los síntomas. Por la frecuencia de metástasis, la quimioterapia a menudo se emplea para tratar el cáncer pulmonar. Por lo general, se recurre a la quimioterapia combinada, en la cual se administra un régimen de varios fármacos. Nuevos tratamientos específicos están en desarrollo con el objetivo de incrementar la supervivencia y proveer una cura definitiva para este tipo de cáncer.

El tratamiento de los CPCL se basa en quimioterapia y radiación, pero está cambiando porque están desarrollándose nuevas terapias⁹. Adelantos en el uso de una quimioterapia combinada, junto con radiación torácica, han mejorado la perspectiva de las personas con CPCP. Como CPCP puede formar metástasis al cerebro, a menudo se recomienda la radiación craneal profiláctica. El cerebro es el lugar más frecuente de recaída en la mayoría de personas que logran una remisión completa de CPCP. Alrededor de la mitad de estas personas desarrolla metástasis en menos de 3 años. Regímenes más recientes de quimioterapia combinada y terapias dirigidas están en desarrollo con la esperanza de proporcionar opciones terapéuticas que incrementen la supervivencia y produzcan menos complicaciones.

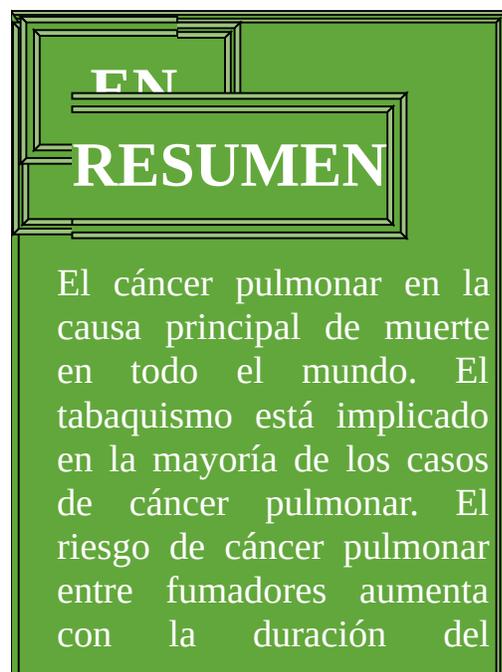
Tratamiento del cáncer pulmonar en adultos mayores

Dado el hecho de que la mayor parte de las personas tiene más de 65 años de edad cuando se le diagnostica cáncer pulmonar, es importante entender el tratamiento en los adultos mayores. El conocimiento del tratamiento óptimo para este grupo es limitado porque los adultos mayores están subrepresentados en las pruebas clínicas y por el fracaso en la evaluación de jóvenes frente a adultos mayores en los estudios clínicos aleatorizados. En la actualidad se recomienda que los mayores sean tratados con base en su edad fisiológica general, y más que

en la cronológica. Esto incluye una evaluación del estado funcional (habilidad para ser independiente en las actividades cotidianas en el hogar y la comunidad), enfermedades coexistentes, estado nutricional, funcionamiento conductual y psicológico, apoyo social y revisión de los medicamentos. Aquellos con un buen desempeño y parámetros renales y hematológicos normales pueden tratarse por medios quirúrgicos, o someterse a una quimioterapia y radiación estándar para enfermedad limitada, y quimioterapia combinada para enfermedad extendida.

La intervención quirúrgica es el pilar fundamental para los adultos mayores con CPCNP en los estadios I a III. La resección curativa es posible en los adultos mayores. El reto para su tratamiento quirúrgico son los cambios fisiológicos relacionados con la edad en los sistemas cardiovascular y respiratorio que podrían afectar la tolerancia al procedimiento.

Los que no son candidatos a intervención quirúrgica puede recibir radiación con intenciones curativas. También puede utilizarse como paliativo de los síntomas relacionados con el cáncer. La evidencia sugiere que la tolerancia al tratamiento y la eficacia de la radiación torácica son similares en personas jóvenes y en mayores. La edad no afecta la toxicidad aguda o tardía de la radiación, incluidos náuseas, disnea, esofagitis o cansancio. La quimioterapia es el pilar fundamental del tratamiento del CPCP. Los adultos mayores con buen estado podrían recibir quimioterapia estándar para enfermedad limitada y quimioterapia combinada para la enfermedad diseminada. Algunos adultos mayores requieren dosis menores o son incapaces de completar el curso de la quimioterapia.



**EN
RESUMEN**

El cáncer pulmonar es la causa principal de muerte en todo el mundo. El tabaquismo está implicado en la mayoría de los casos de cáncer pulmonar. El riesgo de cáncer pulmonar entre fumadores aumenta con la duración del

tabaquismo y la cantidad de cigarrillos fumados al día. Los riesgos industriales, como la exposición a asbestos, aumentan el riesgo de padecer cáncer pulmonar. Como el cáncer pulmonar tiene un desarrollo insidioso, a menudo está muy avanzado cuando se diagnostica. Este hecho explica la baja tasa de supervivencia a 5 años. El carcinoma, que constituye el 95% de todos los cánceres pulmonares primarios, en la actualidad se subdivide en 4 categorías principales: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas. Con el fin de determinar el estadio y el tratamiento, el cáncer pulmonar se divide en CPCP y CPCNP. La principal razón es que casi todos los CPCP tienen metástasis al momento del diagnóstico.

Las manifestaciones del cáncer pulmonar pueden atribuirse a la afectación del pulmón y las estructuras adyacentes, los efectos de la diseminación local y la metástasis, y los síndromes

paraneoplásicos que comprenden disfunciones endocrinas, neurológicas y hematológicas. Como otros cánceres, el cáncer pulmonar produce síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Los métodos de tratamiento incluyen intervención quirúrgica, radiación y quimioterapia. El aumento actual del cáncer pulmonar entre adultos mayores (aquéllos de 65 años de edad y más) condujo a replantear las estrategias terapéuticas para este grupo de edad, con la tendencia de basar el tratamiento en la edad fisiológica y no en la cronológica.



ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN NIÑOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la función del fármaco tensioactivo en la función pulmonar del recién nacido.
- Describir la causa posible y las manifestaciones de SDR y displasia broncopulmonar.
- Enunciar los signos de insuficiencia respiratoria inminente en niños pequeños.

Las enfermedades respiratorias agudas son la causa más frecuente de enfermedad en la infancia. Esta sección se enfoca en:

- El desarrollo pulmonar, con énfasis en la base del desarrollo de los trastornos pulmonares en los niños.
- Los trastornos respiratorios en el neonato.
- Las infecciones respiratorias en niños.

Desarrollo de los pulmones

Si bien otros sistemas corporales están fisiológicamente listos para la vida extrauterina a las 25 semanas de gestación, los pulmones requieren más tiempo. La inmadurez del aparato respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros. Incluso al nacimiento, los pulmones no están por completo maduros, por lo que el crecimiento y la maduración adicionales continúan ya bien entrada la infancia.

El desarrollo de los pulmones puede dividirse en 5 etapas: período embrionario, período pseudoglandular, período canalicular, período sacular y período alveolar⁴⁰. El desarrollo del sistema respiratorio empieza con el *período embrionario* (semanas 4 a 6 de gestación). Durante este período, un brote rudimentario bronquial se ramifica desde el esófago para iniciar la formación de las vías respiratorias y los espacios alveolares. El brote bronquial se divide en 2 brotes pulmonares que crecen a cada lado. El brote del lado derecho da origen a 2 brotes bronquiales secundarios y el izquierdo a un brote bronquial secundario izquierdo. En consecuencia, en la edad adulta, hay 3 bronquios principales (primarios) y 3 lóbulos pulmonares en la derecha y sólo 2 bronquios principales y 2 lóbulos pulmonares en el lado izquierdo. Cada brote secundario bronquial experimenta después ramificación continua. Los bronquios terciarios (segmentales) (10 en el pulmón derecho y 8 o 9 en el pulmón izquierdo) empiezan a formarse durante la semana 7. La vasculatura pulmonar es una derivación del mesénquima. Poco después de su aparición, los brotes bronquiales están rodeados por un plexo vascular, el cual parte de la aorta y drena en las venas somáticas mayores. Este plexo vascular se conecta con la arteria y venas pulmonares en la 7 semana de gestación.

Durante el *período pseudoglandular* (semanas 5 a 16), los pulmones parecen una glándula. Durante este período se forman las vías respiratorias conductoras. A las 17 semanas, todos los elementos principales del pulmón ya están formados excepto las estructuras del intercambio de gas. La respiración no es posible porque las vías respiratorias terminan en conductos ciegos. El *período canalicular* (semana 17 a 27) marca la formación de los alvéolos primitivos. Los lúmenes de los bronquios y bronquiolos se vuelven más grandes, y los tejidos

pulmonares se tornan mucho más vascularizados. Hacia la semana 24, cada bronquiolo ha dado origen a 2 o más bronquiolos respiratorios. La respiración es posible en este momento porque se desarrollaron ya algunos alvéolos primitivos en los extremos de los bronquiolos⁴⁰.

El *período sacular* (semanas 27 a 35) está destinado a la formación de los sacos alveolares terminales, que facilitan el intercambio de gas. Durante este período, los sacos terminales se hacen menos densos y los capilares empiezan a sobresalir en los sacos terminales. Estas células finas se conocen como células alveolares tipo I. Alrededor de las semanas 25 a 28, hay suficientes sacos terminales para permitir la supervivencia. Antes de este momento, los pulmones prematuros son incapaces de realizar un intercambio de gases adecuado. No es tanto la presencia de epitelio alveolar fino, sino la adaptación adecuada de vasculatura pulmonar la que es crítica para la supervivencia⁴⁰. Las células alveolares tipo II empiezan a formarse alrededor de las 24 semanas. Estas células producen tensioactivo, una sustancia capaz de reducir la tensión superficial de la interfaz aire-alvéolo. Por las semanas 28 a 30, hay cantidades suficientes de tensioactivo para evitar el colapso alveolar cuando la respiración inicia.

El *período alveolar* (de la etapa fetal tardía a la infancia temprana) señala la maduración y expansión de los alvéolos. Empezando tan pronto como a las 30 semanas y por lo común hacia las 36 semanas de gestación, las estructuras saculares se transforman en alvéolos. El desarrollo de los alvéolos se caracteriza por adelgazamiento del intersticio pulmonar y surgimiento de una red de capilares, en la que un capilar sobresale en cada saco terminal alveolar. En el período fetal tardío, los pulmones son capaces de respirar porque la membrana alveolar-capilar es lo suficientemente fina para permitir el intercambio de gases.

Si bien la transformación de los pulmones de estructuras similares a una glándula a órganos similares a alvéolos muy vascularizados tiene lugar durante el período fetal tardío, los alvéolos maduros no se forman durante un tiempo después del nacimiento. El crecimiento de los pulmones durante la lactancia y la infancia temprana implica un incremento del número de alvéolos más que de sus dimensiones. Sólo de una octava a una sexta parte de los alvéolos de la edad adulta está presente al nacer. El crecimiento alveolar se hace relativamente más lento durante los primeros 3 meses que siguen al nacimiento, seguido de un rápido aumento del número de alvéolos durante el resto del primer año de vida.

Desarrollo de la respiración en el feto y el neonato

El pulmón fetal es un órgano secretor, y los líquidos y electrolitos se secretan dentro de los potenciales espacios de aire. Al parecer, este líquido es importante

para estimular el desarrollo alveolar. Para que se complete la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, este líquido debe eliminarse de los pulmones poco después del nacimiento. Se supone que la secreción del líquido cesa al inicio del trabajo de parto. Durante el proceso del nacimiento, la presión en el tórax fetal hace que el líquido sea expelido por la boca y la nariz. Cuando los pulmones se expanden después del nacimiento, el líquido pasa a los tejidos que rodean los alvéolos y luego se absorbe en los capilares pulmonares y se elimina mediante el sistema linfático.

Los movimientos de la respiración fetal ocurren en el útero. La rapidez y rango de estos movimientos es irregular, con variaciones de 30 a 70 respiraciones/min, y se vuelven más rápidos conforme la gestación avanza. Como son rápidos y superficiales, estos movimientos no producen movimiento en el líquido dentro o fuera de los pulmones fetales. En lugar de ello, se supone que condicionan los músculos de la respiración y estimulan el desarrollo de los pulmones. Los movimientos de la respiración en el feto se vuelven más rápidos en respuesta a un aumento de las concentraciones de dióxido de carbono y se tornan más lentos en respuesta a la hipoxia.

La principal diferencia entre las respiraciones fetal y neonatal es que hay una separación completa entre intercambio de gas y movimientos respiratorios en el feto. El abastecimiento e intercambio de gases depende por completo de mecanismos maternos que controlan la circulación en la placenta. Al nacer, la dependencia de la circulación placentaria termina y el lactante debe integrar las 2 funciones antes separadas de intercambio de gases y movimientos respiratorios. Segundos después de cortar el cordón umbilical, el recién nacido toma su primera bocanada de aire e inicia la respiración rítmica y persiste a lo largo de vida.

La ventilación efectiva requiere una interacción coordinada entre los músculos de la vía respiratoria superior, incluidos los de la faringe y la laringe, el diafragma y los músculos intercostales de la pared torácica. En los lactantes, hay una secuencia específica de actividad del nervio de la vía respiratoria superior y músculos, antes y al principio de la inspiración. La lengua se mueve hacia adelante para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias y la cuerda vocal se abduce, lo que reduce la resistencia laríngea. Al moverse hacia abajo, la acción del diafragma aumenta el volumen torácico tanto en dirección longitudinal como transversal. En el lactante, el diafragma se inserta más horizontalmente que en el adulto. Como resultado, la contracción del diafragma tiende a jalar las costillas inferiores hacia adentro, sobre todo si el lactante se encuentra en posición horizontal. La función de los músculos intercostales es elevar las costillas durante la inspiración. En el lactante, los músculos

intercostales no están desarrollados por completo, de modo que funcionan en gran medida para estabilizar el tórax más que para elevar la pared torácica.

La pared torácica del neonato es muy distensible. Aunque ésta es una ventaja durante el proceso de nacimiento porque permite una notable distorsión sin que las estructuras torácicas se dañen, tiene implicaciones en la ventilación durante el período posnatal. Una característica sorprendente de la respiración neonatal es el movimiento paradójico hacia adentro de la parte superior del tórax durante la inspiración, en especial durante el sueño activo. Esto tiene lugar debido a la menor actividad de los músculos intercostales durante el sueño activo, lo cual permite que el diafragma que se contrae tire hacia adentro la pared torácica muy distensible. En ciertas situaciones, como en el llanto, los músculos intercostales del neonato funcionan junto con el diafragma como un apoyo para la pared torácica a fin de prevenir el colapso.

En condiciones normales, los pulmones del lactante son distensibles. Esto es una ventaja para el lactante con una caja torácica distensible porque requiere sólo pequeños cambios en la presión de inspiración para distender o inflar un pulmón distensible. Cuando la enfermedad respiratoria se desarrolla, la distensibilidad del pulmón disminuye y se requiere más esfuerzo para distender los pulmones. El diafragma tiene que generar más presión negativa, lo que hace que las estructuras de la pared torácica sean succionadas hacia adentro. Las *retracciones* son movimientos anómalos hacia adentro de la pared torácica durante la inspiración. Pueden ocurrir de manera intercostal (ente las costillas), en la zona subesternal o epigástrica. Como la pared torácica del lactante es distensible, las retracciones subesternales se vuelven más evidentes con pequeños cambios en la función pulmonar. Las retracciones pueden indicar obstrucción de las vías respiratorias o atelectasia.

Resistencia de las vías respiratorias

La inflación pulmonar normal requiere un movimiento ininterrumpido de aire a través de las vías respiratorias extratorácicas (es decir, nariz, faringe, laringe y tráquea superior) e intratorácicas (es decir, bronquios y bronquiolos). El neonato (0 a 4 semanas de edad) respira de modo predominante a través de la nariz y no se adapta bien a la respiración bucal. Cualquier obstrucción en la nariz o nasofaringe puede aumentar la resistencia de la vía respiratoria superior e incrementar el trabajo respiratorio.

Las vías respiratorias del lactante y el niño pequeño son mucho más chicas que las del adulto⁴⁰. Como la resistencia al flujo de aire es inversamente proporcional al radio a la cuarta potencia (resistencia = $1/r^4$), cantidades

relativamente pequeñas de secreción mucosa, edema o constricción de las vías respiratorias producen cambios notables en la resistencia de las vías respiratorias y el flujo de aire. Hinchar los orificios nasales es un método que los lactantes emplean para tomar más aire. Este método de respiración aumenta las dimensiones de los orificios y reduce la resistencia de las pequeñas vías respiratorias.

Normalmente, las vías respiratorias extratorácicas en el lactante se estrechan durante la inspiración y se amplían al espirar, y las vías respiratorias intratorácicas se amplían durante la inspiración y se estrechan durante la espiración⁴⁰. Esto es así porque la presión en el interior de las vías respiratorias extratorácicas refleja las presiones intrapleurales que se generan durante la respiración, en tanto que la presión fuera de las vías respiratorias es similar a la presión atmosférica. Por consiguiente, durante la inspiración, la presión en el interior se vuelve más negativa, lo que hace que las vías respiratorias se estrechen, y durante la espiración se vuelve más positiva, lo que hace que se amplíen. En contraste con las vías respiratorias extratorácicas, la presión fuera de las vías respiratorias intratorácicas es igual a la presión intrapleural. Estas vías respiratorias se ensanchan durante la inspiración cuando la presión intrapleural circundante se vuelve más negativa y tira de ellas para abrirlas, y se estrechan durante la espiración cuando la presión circundante se vuelve más positiva.

Volúmenes pulmonares e intercambio de gases

La capacidad funcional residual, que es el aire que queda en los pulmones al final de la espiración normal, desempeña una función importante en el intercambio de gases del lactante. En éste, la capacidad funcional residual ocurre a un volumen pulmonar mayor que en el niño más grande o el adulto⁴⁰. Este volumen al final de la espiración más grande es el resultado de una frecuencia respiratoria más rápida, lo cual deja menos tiempo para la espiración. No obstante, el volumen residual incrementado es importante para el neonato por varias razones: (1) mantiene las vías respiratorias abiertas en todas las fases de la respiración; (2) favorece la reabsorción de los líquidos intrapulmonares y (3) mantiene más uniforme la expansión pulmonar y mejora el intercambio de gases. Durante el sueño activo, el tono de los músculos de la vía respiratoria superior es reducido. Por lo tanto, el tiempo invertido en la espiración es más corto y la actividad intercostal que estabiliza la pared torácica es menor. La consecuencia de todo lo anterior es un volumen inferior al final de la espiración y un intercambio de gases menos óptimo.

Control de la ventilación

Por lo regular, las presiones de oxígeno arterial en el feto (PO_2) varían de 25 mm Hg a 30 mm Hg y las presiones de dióxido de carbono (PCO_2) van de 45 mm Hg a 50 mm Hg, cualquiera que sea el movimiento respiratorio. Cualquier descenso de las concentraciones de oxígeno induce un sueño tranquilo en el feto con el cese subsecuente de los movimientos respiratorios; ambos causan una disminución del consumo de oxígeno. El cambio al oxígeno derivado del pulmón aireado al nacimiento eleva de inmediato la PO_2 arterial a cerca de 50 mm Hg; en pocas horas se incrementa a casi 70 mm Hg⁴¹. Estas concentraciones, que exceden en gran medida los niveles fetales, hacen que los quimiorreceptores que detectan las concentraciones de PO_2 arterial se vuelvan silenciosos durante varios días. Aunque la PO_2 arterial del lactante fluctúe durante este tiempo crítico, los quimiorreceptores no responden apropiadamente. No es sino hasta varios días después del nacimiento que los quimiorreceptores «reinician» su umbral de PO_2 . Sólo entonces se vuelven los principales controladores de la respiración. No obstante, la respuesta parece ser bifásica, con hiperventilación inicial seguida de frecuencia respiratoria disminuida y aun apnea. La respiración periódica y la apnea son características de los lactantes prematuros y reflejan los patrones de la respiración fetal.

Manifestaciones de enfermedades o infección respiratorias en el lactante o niño pequeño

La mayor parte de los trastornos respiratorios en el lactante o niño pequeño produce un decremento de la distensibilidad pulmonar, o un incremento de la resistencia de la vía respiratoria que se manifiestan por cambios en los patrones respiratorios, distorsión de las costillas (retracciones), sonidos audibles y utilización de músculos accesorios⁴⁰.

Los niños con trastornos pulmonares restrictivos, como edema pulmonar o SDR, respiran a frecuencias más rápidas y sus desplazamientos son superficiales. El *gruñido* es un ruido audible emitido durante la espiración. Un gruñido espiratorio es común cuando el niño intenta elevar la presión al final de la espiración y de este modo prolongar el período de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana alveolar-capilar.

El aumento de la resistencia de las vías respiratorias tiene lugar en las vías respiratorias extratorácicas o intratorácicas. Cuando la obstrucción se encuentra en las vías respiratorias extratorácicas, la inspiración es más prolongada que la

espiración. El *ensanchamiento de los orificios nasales* ayuda a reducir la resistencia nasal y a conservar la permeabilidad de las vías respiratorias. Puede ser un signo de incremento del trabajo respiratorio y un hallazgo importante en un lactante. Las *retracciones aspiratorias*, o tirón del tejido liso que rodea el tórax cartilaginoso y óseo, a menudo se observan en la obstrucción de vías respiratorias en lactantes y niños pequeños (figura 36-14). En padecimientos como la laringotraqueobronquitis, la presión distal al punto de obstrucción se vuelve más negativa para vencer la resistencia; esto causa colapso de las vías respiratorias distales y el aumento en la turbulencia del aire que se mueve a través de las vías respiratorias obstruidas produce un sonido audible de gorgeo llamado *estridor* durante la espiración.

Cuando la obstrucción está en las vías respiratorias intratorácicas, como en la bronquiolitis y el asma bronquial, la espiración se prolonga y el niño utiliza sus músculos espiratorios accesorios (abdominales). También puede haber retracciones de la caja torácica. La presión intrapleurales se vuelve más positiva durante la espiración debido a la retención del aire. Esto colapsa las vías respiratorias intratorácicas y produce sibilancias o silbidos audibles durante la espiración.

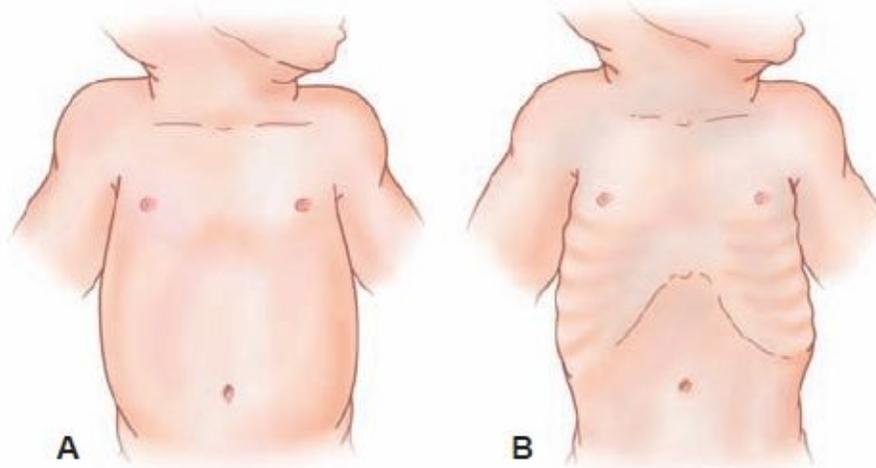


FIGURA 36-14 • (A) Apariencia torácica inspiratoria normal durante la respiración sin obstrucción en el neonato. (B) Retracciones esternales e intercostales durante la respiración con obstrucción en el neonato.

Enfermedades respiratorias en el neonato

El período neonatal es una transición de la dependencia placentaria a la respiración de aire. Esta transición requiere el funcionamiento del sistema

tensioactivo, el acondicionamiento de los músculos de la respiración y el establecimiento de circulaciones pulmonar y sistémica paralelas. Los trastornos respiratorios se desarrollan en lactantes que nacieron prematuramente o que tienen otros problemas que alteran esta transición. Los trastornos respiratorios del neonato incluyen SDR y displasia broncopulmonar.

Síndrome de dificultad respiratoria

Este síndrome de dificultad respiratoria (SDR), también conocido como *enfermedad de membranas hialinas*, es una de las causas más frecuentes de enfermedad respiratoria en lactantes prematuros⁴². En estos lactantes, la inmadurez pulmonar, junto con la insuficiencia del tensioactivo, conduce a colapso alveolar (figura 36-15).

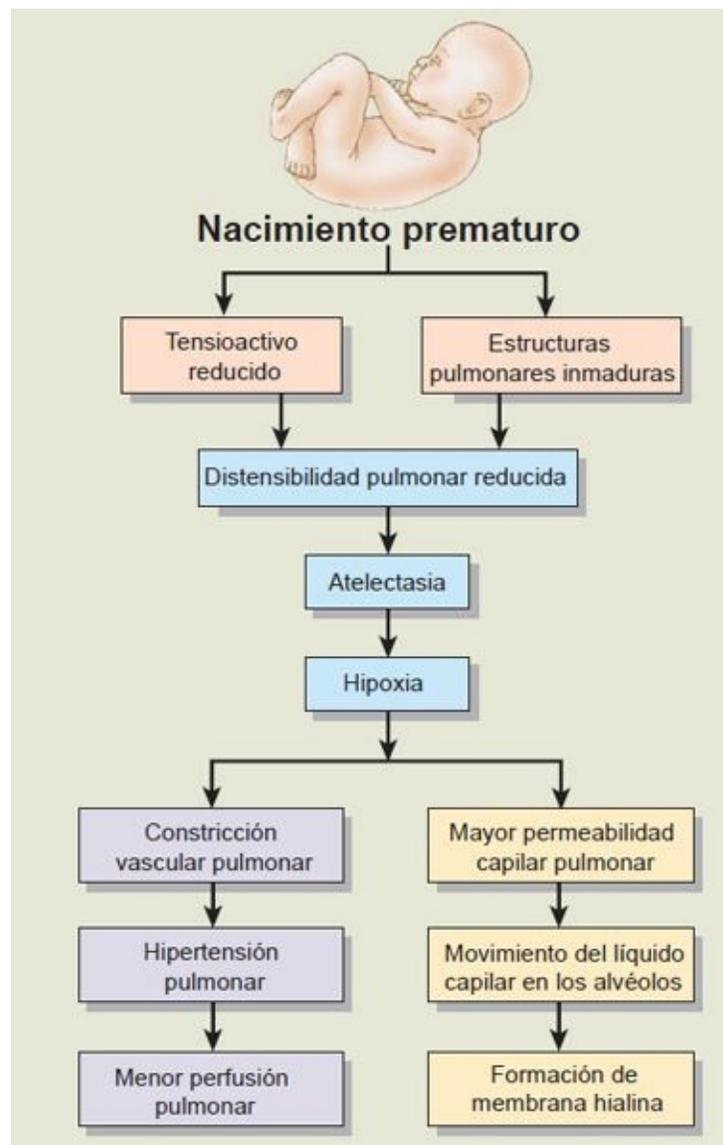


FIGURA 36-15 • Patogénesis del SDR en el lactante.

La incidencia de SDR es más alta entre lactantes varones prematuros, lactantes caucásicos, lactantes de madres diabéticas y aquéllos sometidos a asfixia, hipotermia, partos precipitados y partos por cesárea (cuando se practican antes de las 38 semanas de gestación).

Etiología y patogénesis. Las células alveolares tipo II que producen tensioactivo empiezan a madurar hasta cerca de las semanas 25 a 28 de gestación. En consecuencia, muchos lactantes prematuros nacen con células alveolares tipo II con funcionamiento insuficiente y tienen dificultades para producir suficientes cantidades de tensioactivo.

La síntesis del tensioactivo está determinada por varias hormonas, como insulina y cortisol. La insulina tiende a inhibir la producción del tensioactivo; por eso los lactantes de madres que padecen diabetes dependiente de insulina tienen mayor riesgo de padecer SDR. El cortisol acelera la maduración de las células tipo II y la formación del tensioactivo. La razón por la que se supone que los lactantes prematuros nacidos por cesárea están en mayor riesgo de padecer SDR es que no están sujetos al estrés del parto vaginal, lo cual, se piensa, aumenta las concentraciones de cortisol del lactante. El tensioactivo reduce la tensión superficial en los alvéolos, con lo que las fuerzas de retracción en los alvéolos grandes y pequeños se igualan, y se reduce la cantidad de presión necesaria para inflar y mantener abiertos los alvéolos. Sin tensioactivo, los alvéolos grandes permanecen inflados, en tanto que los pequeños se tornan difíciles de inflar. Al nacer, la primera respiración requiere altas presiones de inspiración para expandir los pulmones. Con niveles normales del tensioactivo, los pulmones retienen hasta un 40% del volumen residual después de la primera respiración, y las respiraciones subsecuentes requieren presiones de inspiración mucho menores. Si hay insuficiencia del tensioactivo, los pulmones se colapsan entre las respiraciones, lo que hace que el trabajo del recién nacido se dificulte con cada respiración sucesiva como en la primera respiración. Las porciones sin aire de los pulmones se vuelven rígidas y no distensibles. Se forma una membrana hialina dentro de los alvéolos cuando líquidos ricos en proteínas y fibrina son atraídos hacia dentro de los espacios alveolares. La membrana de hialina y fibrina es una barrera para el intercambio de gases, lo que conduce a hipoxemia y retención de dióxido de carbono, un trastorno que deteriora más la producción del tensioactivo.

Manifestaciones clínicas. Los lactantes con SDR se presentan con múltiples signos de dificultad respiratoria, casi siempre dentro de las primeras 24 h del

nacimiento. La cianosis central es un signo prominente. La respiración se vuelve más difícil y las retracciones tienen lugar cuando la pared torácica suave del lactante se retrae mientras desciende el diafragma. Los sonidos de gruñido acompañan la espiración. Conforme el volumen corriente baja por atelectasia, la frecuencia respiratoria se incrementa (por lo general de 60 respiraciones/min a 120 respiraciones/min) en un esfuerzo por conservar normal la ventilación por minuto. Puede desarrollarse fatiga con rapidez debido al mayor trabajo para respirar. Los pulmones rígidos de los lactantes con SDR también incrementan la resistencia al flujo sanguíneo en la circulación pulmonar. Como resultado, los lactantes con SDR pueden desarrollar un conducto arterioso persistente con importancia hemodinámica.

Tratamiento. Los principios básicos del tratamiento para niños en los que se sospecha SDR se enfocan en la administración de cuidados de apoyo, incluida manipulación suave y gentil⁴². Se utiliza una incubadora o un calentador radiante para prevenir hipotermia y aumento del consumo de oxígeno. Se requiere vigilancia cardiorrespiratoria continua. También se recomienda vigilancia de glucosa en la sangre y prevención de hipoglucemia. Las concentraciones de oxígeno se valoran con una línea arterial (umbilical) o un sensor de oxígeno transcutáneo. El tratamiento comprende administración de oxígeno complementario, presión continua positiva de vías respiratorias a través de puntas nasales y a menudo ventilación mecánica.

El tratamiento exógeno del tensioactivo se utiliza para prevenir y tratar el SDR⁴³. Hay 2 tipos de tensioactivos: tensioactivos naturales preparados a partir de fuentes de origen animal y tensioactivos sintéticos. Los tensioactivos se suspenden en solución salina y se administran en las vías respiratorias, por lo general a través de una sonda endotraqueal. El tratamiento a menudo inicia inmediatamente después del nacimiento en neonatos con alto riesgo de padecer SDR.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en lactantes prematuros que fueron tratados con ventilación mecánica durante mucho tiempo, sobre todo por SDR⁴⁴. Se considera que el padecimiento está presente si el recién nacido depende de oxígeno a las 36 semanas después de la gestación.

Etiología. Se cree que el trastorno es una respuesta de los pulmones prematuros a las lesiones tempranas. Se ha relacionado con concentración alta de oxígeno

inspirado y lesiones por ventilación con presión positiva (es decir, barotraumatismo).

Manifestaciones clínicas. La DBP se caracteriza por dificultad respiratoria crónica, hipoxemia persistente cuando se respira aire ambiental, distensibilidad pulmonar reducida, mayor resistencia de las vías respiratorias y limitación grave del flujo espiratorio. Hay una incompatibilidad entre ventilación y perfusión con desarrollo de hipoxemia e hipercapnia. La resistencia vascular pulmonar puede incrementarse y es posible que se presenten hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar (es decir, insuficiencia cardíaca derecha relacionada con enfermedad pulmonar). El lactante con DBP a menudo muestra tórax en tonel, taquicardia, respiración rápida y superficial, retracciones torácicas, tos y poco aumento de peso⁴⁰. Los niños con enfermedad grave tienen dedos en palillos de tambor. Los lactantes con insuficiencia cardíaca derecha pueden padecer hepatomegalia y edema periorbitario.

El tratamiento de la DBP incluye ventilación mecánica y administración de oxígeno complementario. El ventilador se retira de forma gradual, pero algunos lactantes podrían requerir ventilación en su hogar. El crecimiento pulmonar rápido sucede durante el primer año de vida y la función pulmonar suele mejorar. La mayor parte de los adolescentes y adultos jóvenes que padecieron DBP grave durante la infancia tiene un cierto grado de disfunción pulmonar, que consiste en obstrucción de vías respiratorias, hiperreactividad de éstas o tórax distendido.

Infecciones respiratorias en niños

En niños, las infecciones del tracto respiratorio son comunes, y aunque son molestas no suelen ser graves. Las infecciones frecuentes se deben a que el sistema inmunitario de los lactantes y niños pequeños no se ha expuesto a muchos patógenos comunes. Por consiguiente, tienden a contraer infecciones con cada nueva exposición. Si bien la mayor parte de estas infecciones no es grave, las pequeñas dimensiones de las vías respiratorias del lactante o niño tienden a promover flujo de aire insuficiente y obstrucciones. Por ejemplo, una infección que sólo causa dolor de garganta y ronquera en un adulto puede producir una obstrucción grave de las vías respiratorias en un niño pequeño.

Infecciones de vía respiratoria superior

Las infecciones de la vía respiratoria superior aguda significativa en lactantes y niños pequeños incluyen laringotraqueobronquitis viral, traqueítis bacteriana y

epiglotitis⁴⁰. La laringotraqueobronquitis es la más común y suele ser benigna y autolimitada. Aunque la traqueítis bacteriana es rara, puede presentarse en niños que padecen múltiples infecciones respiratorias de origen viral. La epiglotitis es una enfermedad que avanza con rapidez y pone en riesgo la vida. Las características de las infecciones laringotraqueobronquitis y epiglotitis se describen en la tabla 36-2.

La obstrucción de la vía respiratoria debida a la infección tiende a ejercer su efecto más intenso durante la fase aspiratoria de la respiración. El movimiento del aire a través de una vía respiratoria superior obstruida, sobre todo las cuerdas vocales en la laringe, causa estridor⁴⁰. La fase espiratoria de la respiración también se altera y produce sibilancias. Si la obstrucción es de leve a moderada, el estridor inspiratorio es más fuerte que las sibilancias espiratorias porque las vías respiratorias tienden a dilatarse con la espiración. Cuando la inflamación y la obstrucción se vuelven graves, las vías respiratorias ya no se dilatan durante la espiración y se presentan tanto estridor como sibilancias.

El soporte cartilaginoso de la tráquea y la laringe es insuficiente en lactantes y niños pequeños. Estas estructuras son suaves y tienden al colapso cuando la vía respiratoria está obstruida y el niño llora, lo que hace que las presiones de inspiración se vuelvan más negativas. Cuando esto sucede, el estridor y el esfuerzo de la inspiración se incrementan. El fenómeno del colapso de vías respiratorias en el niño pequeño es análogo a lo que sucede cuando una bebida espesa, como un batido de leche, que se bebe a través de un papel suave o una pajilla de plástico. La pajilla se colapsa cuando la presión negativa producida por el esfuerzo de succión excede el flujo de líquido por la pajilla.

Laringotraqueobronquitis viral (*crup*). Se caracteriza por estridor en la inspiración, ronquera y tos perruna. Los británicos utilizan el término *crup* para describir el llamado de un cuervo y sin duda, así es como se originó el término.

La laringotraqueobronquitis viral es una infección que afecta la laringe, la tráquea y los bronquios. Los virus de la paragripal dan cuenta del 75% de todos los casos. El 25% restante se debe a adenovirus, VSR, virus de la influenza A y B, y virus del sarampión⁴⁰. Por lo general, la laringotraqueobronquitis viral se detecta en niños de 3 meses a 5 años de edad. Es posible que el trastorno afecte todo el árbol laringotraqueal. Sin embargo, como la zona subglótica es la parte más angosta del árbol respiratorio en este grupo de edad, la obstrucción suele ser más grande en esta área. Si bien las manifestaciones respiratorias de laringotraqueobronquitis a menudo surgen de manera repentina, casi siempre son precedidas por infecciones de la vía respiratoria superior que causan rinorrea (es decir, catarro), coriza (es decir resfriado común), ronquera y fiebre leve. En la

mayoría de los niños, las manifestaciones de que la laringotraqueobronquitis avanza sólo a estridor y disnea leve antes de que la recuperación empiece. Los síntomas suelen amainar cuando el niño se expone a aire húmedo. Por ejemplo, dejar correr el agua de la ducha y luego llevar al niño al baño a menudo consigue un alivio rápido y sorprendente de los síntomas. La exposición al aire frío también parece aliviar el espasmo de las vías respiratorias. Con frecuencia, los síntomas graves se alivian simplemente porque el niño se expone al aire frío en el camino a la sala de urgencias del hospital. La laringotraqueobronquitis viral no responde a antibióticos y ni expectorantes, los broncodilatadores y antihistamínicos son inútiles. El niño debe ser molestado lo menos posible y vigilarse con cuidado en busca de signos de dificultad respiratoria.

TABLA 36-2 CARACTERÍSTICAS DE EPIGLOTTITIS, LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS Y BRONQUIOLITIS EN NIÑOS PEQUEÑOS

CARACTERÍSTICAS	EPIGLOTTITIS	LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS	BRONQUIOLITIS
Agente causal común	Bacteria <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Principalmente virus de paragripal	Virus sincitial respiratorio
Grupo de edad más comúnmente afectado	2 a 7 años (máximo 3 a 5 años)	3 meses a 5 años	<2 años (más grave en lactantes menores de 6 meses)
Inicio y antecedentes	Inicio repentino	Por lo general después de síntomas de resfriado	Precedida por congestión nasal y otros signos
Características dominantes	El niño parece muy enfermo y con signos de infección Se sienta con la boca abierta y la barbilla lanzada hacia adelante Estridor grave, dificultad para deglutir, fiebre, babeo, agitación Peligro de obstrucción de vías respiratorias y asfixia	Estridor y tos húmeda, perruna Por lo general sucede en la noche Se alivia con la exposición al aire frío o húmedo	Disnea, respiración rápida y superficial, sibilancias, tos y retracciones de las costillas inferiores y esternón durante la inspiración
Tratamiento habitual	Hospitalización Intubación o traqueotomía Tratamiento con antibiótico adecuado	Tienda de nebulización si no se alivia con exposición al aire o el aire húmedo Oxígeno	Tratamiento sintomático, tal vez tratamiento de nebulización o intubación de acuerdo con la situación

La obstrucción de la vía respiratoria puede avanzar en algunos niños. Conforme la obstrucción aumenta, el estridor se vuelve continuo y se relaciona con ensanchamiento de los orificios nasales, y retracciones subesternales e intercostales. La agitación y el llanto agravan los signos y los síntomas, y el niño prefiere estar sentado o que lo sostengan en posición erecta. En el niño cianótico, pálido y con obstrucción, cualquier manipulación de la faringe, como el empleo de un abatelenguas, puede causar paro cardiorrespiratorio y sólo debe realizarse en un ambiente médico que tenga las instalaciones para el manejo urgente de las vías respiratorias. Podría ser necesario instalar una vía aérea artificial en casos de obstrucción grave.

Laringotraqueobronquitis espasmódica. Se manifiesta con síntomas similares

a los de laringotraqueobronquitis viral aguda. Como el niño no tiene fiebre y no presenta otra manifestación que el pródromo viral, se supone que su origen es una alergia. La laringotraqueobronquitis espasmódica se presenta de manera característica en la noche y tiende a recurrir con las infecciones del tracto respiratorio. El episodio suele durar varias horas y podría recurrir varias noches seguidas.

La mayor parte de los niños con laringotraqueobronquitis espasmódica puede atenderse en el hogar. Un ambiente húmedo (p. ej., humidificador de agua fría para la habitación, regadera abierta en el baño) disminuye la irritación y evita que las secreciones se sequen. O, si no se obtienen resultados satisfactorios en la abertura de la vía respiratoria, debe llevarse al niño al aire frío del exterior, lo cual, en algunos casos, puede ayudar a que respire.

Traqueítis bacteriana. Esta enfermedad también se llama laringotraqueobronquitis bacteriana. Es una infección rara de la tráquea secundaria a una bacteria, a menudo *S. aureus*. Si se detecta, generalmente sigue a una infección respiratoria viral. Las manifestaciones son similares a la laringotraqueobronquitis viral, excepto que el niño requiere un antibiótico porque una bacteria es la causante de la infección. Estos niños deben diagnosticarse y atenderse rápido; de lo contrario puede haber insuficiencia respiratoria aguda.

Epiglotitis. La epiglotitis aguda es una afección alarmante y con potencial mortal que se caracteriza por edema inflamatorio de la zona supraglótica, incluidas epiglotis y estructuras faríngeas (figura 36-14). Inicia de forma repentina y conlleva el riesgo de obstrucción de vías respiratorias y asfixia⁴⁰. En el pasado, la bacteria *H. influenzae* tipo B era el agente etiológico identificado con más frecuencia. Ya es menos común gracias al amplio empleo de la inmunización contra *H. influenzae* tipo B. Por lo tanto, otros agentes como *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* son ahora la causa principal de epiglotitis pediátrica.

El niño está pálido, con síntomas de infección grave y letargo, y adopta una posición distintiva: se sienta con la boca abierta y la barbilla hacia adelante. Tiene dificultad para deglutir, una voz amortiguada, babea, tiene fiebre y manifiesta una agitación extrema. Es evidente la dificultad de moderada a grave para respirar. Hay estridor inspiratorio y a veces espiratorio, ensanchamiento de los orificios nasales, y retracciones inspiratorias de la muesca yugular y los espacios supraclaviculares e intercostales. En cuestión de horas, la epiglotitis puede avanzar hasta la obstrucción completa de la vía respiratoria y muerte a

menos que se instituya tratamiento. La epiglotitis es una urgencia médica y demanda instalación inmediata de una vía respiratoria mediante una sonda endotraqueal o traqueotomía. Si se sospecha epiglotitis, nunca debe forzarse al niño a estar acostado porque esto causa que la epiglotis se eche hacia atrás y puede conducir a obstrucción completa de la vía respiratoria. Es posible que la exploración de la garganta con un abatelenguas u otro instrumento cause paro cardiopulmonar; si es necesaria, debe hacerla personal médico experimentado en la intubación de niños pequeños. Tampoco es prudente intentar otro procedimiento, como extraer sangre, porque podría aumentar la angustia del niño, desencadenar el espasmo de la vía respiratoria y causar la muerte. La recuperación de la epiglotitis es rápida y sin incidentes graves una vez que se instalan las vías respiratorias adecuadas y se administra el antibiótico más adecuado.

Infecciones de vías respiratorias inferiores

Este tipo de infecciones produce atrapamiento de aire con la espiración prolongada. Las sibilancias son resultado de broncoespasmo, inflamación de mucosas y edema. El niño presenta incremento del esfuerzo espiratorio, frecuencia respiratoria aumentada y sibilancias. Si la infección es grave, también hay retracciones intercostales marcadas y signos de insuficiencia respiratoria inminente.

Bronquiolitis aguda/VSR. La bronquiolitis aguda es una infección viral de las vías respiratorias inferiores cuya causa frecuente es el VSR^{45, 46}. Otros virus, como el de paragripal-3 y algunos adenovirus, así como micoplasmas, también pueden ocasionarla. La infección produce obstrucción inflamatoria de las vías respiratorias pequeñas y necrosis del revestimiento de las células de las vías respiratorias inferiores. Casi siempre se presenta durante los 2 primeros años de vida, con incidencia máxima entre los 3 y 6 meses de edad. El origen de la enfermedad suele ser un miembro de la familia que padece una enfermedad respiratoria menor.

Los niños más grandes y los adultos toleran el edema bronquiolar mucho mejor que los lactantes y no manifiestan el cuadro clínico de bronquiolitis. La mayor parte de los lactantes afectados en quienes la bronquiolitis se desarrolla tiene un antecedente de infección de la vía respiratoria superior leve. Estos síntomas duran varios días y pueden acompañarse de fiebre y poco apetito. Luego se desarrolla de manera gradual dificultad para respirar, caracterizada por tos con sibilancias, disnea e irritabilidad. Por lo general, el lactante es capaz de tomar suficiente aire, pero tiene problemas para exhalarlo. El aire se queda

atrapado en el pulmón distal al sitio de la obstrucción e interfiere con el intercambio de gases. Puede haber hipoxemia y, en casos graves, hipercapnia. Es posible que la obstrucción de las vías respiratorias produzca retención de aire e hiperdistensión de los pulmones o colapso de los alvéolos. Los lactantes con bronquiolitis aguda tienen un aspecto característico, marcado por disnea con respiraciones rápidas, tos con dolor, y retracción de las costillas inferiores y el esternón. El llanto y la alimentación exageran estos signos. Pueden haber, o no, sibilancias y crepitaciones, lo que depende del grado de obstrucción de las vías respiratorias. En lactantes con obstrucción de vías respiratorias grave, las sibilancias decrecen cuando el flujo de aire disminuye. Por lo regular, la fase más crítica de la enfermedad son las primeras 48 h a 72 h. Cianosis, palidez, desánimo y disminución o ausencia de ruidos respiratorios indican insuficiencia respiratoria inminente. Las características de la bronquiolitis se describen en la tabla 36-2.

La evidencia demuestra múltiples modalidades terapéuticas para la bronquiolitis^{45 a 47}. En la actualidad, se supone que el empleo de irrigación con solución salina hipertónica es lo más efectivo en un niño sin otra comorbilidad⁴⁵. Se cree que la irrigación con solución salina hipertónica aumenta el transporte de moco del niño así como la capacidad para excretarlo⁴⁵. En el pasado, las directrices recomendaban que los niños con bronquiolitis recibieran albuterol y epinefrina racémica por nebulizador, pero no siempre da los resultados más efectivos⁴⁶. Evidencia más reciente sugiere que el consumo de dexametasona y epinefrina en la sala de urgencias es exitoso para disminuir los ingresos al hospital de niños con bronquiolitis por VSR⁴⁷.

Los lactantes con dificultad respiratoria suelen hospitalizarse. El tratamiento es de apoyo y comprenden administración de oxígeno si la saturación de éste cae consistentemente por abajo del 90%⁴⁸. La evidencia apunta a que los niños con dificultad respiratoria que necesitan oxígeno primero deben recibir oxígeno de flujo alto mediante una cánula nasal porque tiende a aumentar la saturación de oxígeno, incrementa el confort y mejora la condición respiratoria global⁴⁸. A menudo, en niños pequeños se utiliza un nebulizador para administrar el vapor o broncodilatador. Elevar la cabeza facilita los movimientos respiratorios y previene la compresión de las vías respiratorias. La manipulación del niño se mantiene en un mínimo para evitar cansarlo. Como la infección es viral, los antibióticos son inútiles y sólo se administran para una infección bacteriana secundaria. Es posible la deshidratación como resultado del incremento de las pérdidas insensibles de agua debido a la frecuencia respiratoria rápida y las dificultades para la alimentación, por lo que se requiere

tomar medidas para asegurar la hidratación adecuada. Si el niño tiene dificultad respiratoria y no hay una hidratación adecuada, deben administrarse líquidos por vía intravenosa. La recuperación empieza después de las primeras 48 h a 72 h, y casi siempre es rápida y completa. Es esencial el lavado de manos apropiado para evitar la diseminación de VSR en el hospital.

Signos de insuficiencia respiratoria inminente

Los problemas respiratorios de los lactantes y niños pequeños a menudo se originan de manera repentina, y la recuperación suele ser rápida y completa. Los niños están en riesgo de sufrir obstrucción de vías respiratorias e insuficiencia respiratoria como resultado de afecciones obstructivas o infección pulmonar. El niño con epiglotitis está en riesgo de padecer obstrucción de vías respiratorias. El niño con bronquiolitis corre el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria resultante de deterioro del intercambio de gases. Los niños con insuficiencia respiratoria inminente por enfermedad de vías respiratorias o pulmonar tienen respiración rápida; empleo exagerado de músculos accesorios; retracciones, que son más intensas en el niño que en el adulto debido al tórax más distensible; ensanchamiento de los orificios nasales; y gruñidos durante la espiración. Los signos y síntomas de insuficiencia respiratoria inminente se describen en el cuadro 36-1.

CUADRO 36-1

SIGNOS DE DIFICULTAD INSUFICIENCIA RESPIRATORIA INMINENTE EN EL LACTANTE Y EL NIÑO PEQUEÑO

Aumento grave del esfuerzo respiratorio, incluidos retracciones o gruñidos graves, disminución del movimiento torácico.

Cianosis que no se alivia con la administración de oxígeno (40%).

Frecuencia cardíaca de 150/min o mayor, y bradicardia creciente.

Respiración muy rápida (60 respiraciones/min en neonatos y lactantes hasta de 6 meses o mayor de 30 respiraciones/min en niños de 6 meses a 2 años).

Respiración muy deprimida (20 respiraciones/min o menos).

Retracciones de área supraclavicular, esternón, epigastrio y espacios intercostales.

Angustia y agitación extremas.

Fatiga.

EN

RESUMEN

Otros sistemas corporales están ya fisiológicamente listos para la vida extrauterina a las 25 semanas de gestación, pero los pulmones requieren más tiempo. La inmadurez del sistema respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los lactantes prematuros.

El desarrollo de los pulmones puede dividirse en 5 etapas: período embrionario, período seudoglandular, período canalicular, período sacular y período alveolar. Las primeras 3 fases están dedicadas a la formación de las vías respiratorias conductoras, y las otras 2 fases, al desarrollo de la porción del pulmón para el intercambio de gases. Alrededor de las 25 o 28 semanas de gestación ya

hay sacos de aire terminales suficientes que permiten la supervivencia. Durante este mismo período, las células alveolares tipo II, que producen el tensioactivo, empiezan a funcionar. El desarrollo de los pulmones está incompleto al nacer; un recién nacido tiene una octava o una sexta parte de la cantidad de alvéolos del adulto. Los alvéolos continúan formándose durante la infancia temprana y alcanzan el número del adulto de 300 millones de alvéolos a los 8 años de edad.

Los niños con enfermedad pulmonar restrictiva respiran más rápido y sus excursiones respiratorias son superficiales. Un gruñido espiratorio es común cuando el niño intenta aumentar la capacidad residual funcional cerrando la glotis al final de la espiración. La obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas a menudo produce turbulencia del flujo de aire y un sonido audible en la inspiración llamado *estridor*, y la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas

origina sibilancias y silbidos audibles en la espiración. El SDR es una de las causas más frecuentes de la enfermedad respiratoria en los lactantes prematuros. En estos lactantes, la inmadurez pulmonar, junto con la insuficiencia del tensioactivo, conduce a colapso alveolar. La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que con frecuencia se desarrolla en lactantes prematuros que fueron tratados con ventilación mecánica durante mucho tiempo.

La enfermedad respiratoria aguda es la causa más común de afección en la infancia. Da cuenta del 50% de los trastornos en niños menores de 5 años de edad y del 30% de afecciones en niños de 5 a 12 años de edad. Debido a las pequeñas dimensiones de las vías respiratorias de los lactantes y niños, las infecciones del tracto respiratorio en estos grupos de edad a menudo son más graves. Las infecciones que sólo causan dolor de garganta y ronquera en el adulto pueden producir

obstrucciones graves en el niño. Las infecciones de las vías respiratorias que afectan a los niños pequeños incluyen laringotraqueobronquitis, traqueítis bacteriana, epiglotitis y bronquiolitis. La epiglotitis es una infección supraglótica que puede causar obstrucción de las vías respiratorias y asfixia.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Es época de resfriados, y aunque usted tuvo uno el año anterior, no ha presentado uno este año. Imagine que experimenta un inicio repentino de fiebre, escalofríos, malestar general, mialgia y congestión nasal.
 - A. *¿Cuál de estos síntomas le haría creer que está cayendo con un resfriado común?*
 - B. *Como le desagrada faltar a clases, decide ir al centro médico de los estudiantes para obtener un antibiótico. Después de examinarlo, el profesional de la salud le dijo que los antibióticos son inefectivos contra el virus del catarro común y le recomendó no asistir a clases, sino quedarse en casa, tomar acetaminofén para la fiebre, meterse a la cama y mantenerse caliente, y tomar muchos líquidos. Explique el razonamiento para cada una de estas recomendaciones.*
 - C. *Explique por qué el resfriado del año anterior no lo protegió durante esta época de resfriados.*
2. La neumonía bacteriana (p. ej., *S. Pneumoniae*) por lo común se manifiesta por una tos que produce esputo y en la neumonía atípica (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae*) la tos suele ser improductiva o no la hay.
 - A. *Explique.*
3. Un lactante de 4 meses de edad ingresa a la unidad de cuidados

intensivos pediátricos con un diagnóstico de bronquiolitis. El lactante tiene taquipnea, sibilancias, ensanchamiento de los orificios nasales, y retracción del esternón inferior y espacios intercostales durante la inspiración.

A. *¿Cuál es el patógeno usual de la bronquiolitis? ¿Podría tratarse esta infección con un antibiótico?*

B. *Explique el mecanismo fisiológico relacionado con la retracción del esternón inferior y los espacios intercostales durante la inspiración.*

C. *¿Cuáles serían los signos de insuficiencia respiratoria inminente en este lactante?*

Referencias

1. American Lung Association. (2011). Pneumonia. [Online]. Available: <http://www.lungusa.org/lung-disease/influenza/in-depth-resources/pneumonia-fact-sheet.html>. Accessed February 10, 2011.
2. WHO. (2011). Pneumonia. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index.html>. Accessed February 10, 2011.
3. Centers for Disease Control. (2010). Tuberculosis. Available: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>. Accessed February 10, 2011.
4. Centers for Disease Control. (2010). Lung cancer. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/>. Accessed February 10, 2011.
5. Update from the Cold Front. (2011). *Harvard health letter*. Boston, MA: Harvard Health Publications. Available: www.health.harvard.edu. Accessed February 10, 2011.
6. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. DeMuri G., Wald E. (2010). Acute sinusitis: Clinical manifestations and treatment approaches. *Pediatric Annals* 39(1), 34–40.
8. Heimer K. A., Hart A. M., Martin L. G., et al. (2009). Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 21, 295–300.
9. Andreoli T. E., Benjamin I., Griggs R. C., et al. (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine* (8th ed.). St. Louis, MO: Elsevier, Saunders.
10. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
11. Ling M., Hamilos D. L. (2011). Are we closer to understanding the pathophysiology of chronic rhinosinusitis? *Clinical & Experimental Allergy* 41(2), 144–146.
12. Al-Mutairi D., Kilty S. J. (2011). Bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(1), 18–23.
13. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Seasonal influenza. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/flu/>. Accessed March 19, 2011.
14. American Lung Association. (2011). Pneumonia fact sheet. [Online]. Available: <http://www.lungusa.org/lung-disease/influenza/in-depth-resources/pneumonia-fact-sheet.html>. Accessed March 15, 2011.
15. Kronman M., Shah S. (2009). Challenges in outpatient treatment of pediatric CAP. *Contemporary Pediatrics* 26(9), 40–43.
16. CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (2010). Influenza recommendations.

- What's new about the flu vaccine? [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/>. Accessed March 19, 2011.
17. Center for Disease Control. (2010). Avian influenza. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/avian/gen-info/facts.htm>. Accessed March 14, 2011.
 18. Krojcek K. S., Haniskova T., Milkus P. (2011). Pneumonia with older people. *Reviews in Clinical Gerontology* 21(1), 16–27.
 19. Kountz P. A. (2010). Management of community acquired *Legionella* pneumonia. *Clinical Geriatrics* 18(9), 36–40.
 20. Beasley M. B., Travis W. D., Rubin E. (2008). The respiratory system. In Rubin R., Strayer D. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 491–503). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 21. Burton D. C., Flannery B., Bennett N. M., et al. (2010). Socioeconomic and racial/ethnic disparities in the incidence of bacteremia's pneumonia among US adults. *American Journal of Public Health* 100(10), 1904–1911.
 22. Jones B. E., Jones J., Berwick T., et al. (2010). CURB-65-pneumonia severity assessment adapted for electronic decision support. *Chest* 58(1), 267–288.
 23. Knechel N. (2009). Tuberculosis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Critical Care Nurse* 29(2), 34–43.
 24. Mazurek G. H., Jereb J., Vernon A., et al. (2010). Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—U.S., 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(RR-5), 1–24.
 25. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed., pp. 492–494, 534). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 26. Bush L., Chaparro-Rojas F. (2011). Tuberculosis: So prevalent, yet so elusive diagnosis. *Infectious Diseases in Clinical Practices* 19(2), 77–79.
 27. Kauffman C. A. (2009). Histoplasmosis. *Clinics in Chest Medicine* 30(2), 217–225.
 28. Center for Disease Control. (2010). National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases. Histoplasmosis. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/histoplasmosis/#what>. Accessed March 19, 2011.
 29. Weydard J. A., VanNatta T. L., DeYoung B. R. (2007). Comparison of fungal culture versus surgical pathology examination in the detection of histoplasma in surgically excised pulmonary granulomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 131(5), 780–783.
 30. Centers for Disease Control. (2010). Traveler's Yellow Book. Coccidioidomycosis. [Online]. Available: <http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/coccidioidomycosis.aspx>. Accessed March 19, 2011.
 31. Parish J. M., Blair J. (2008). Coccidioidomycosis. *Mayo Clinics Proceedings* 83(3), 343–348.
 32. Tonelli A. R., Khalife W. T., Cas M., et al. (2008). Spherules, hyphae, and air-crescent signs. *American Journal of Medical Sciences* 335(6), 504–506.
 33. Choleva A. J. (2010). Anesthetic management for lobectomy in a patient with coccidioidomycosis: A case report. *American Anesthetist Nursing Association Journal* 78(4), 321–325.
 34. Ruddy B. E., Mayer A. P., Ko M. G., et al. (2011). *Mayo Clinic Proceedings* 86(1), 63–69.
 35. Chapman S. W., Dismukos W. E., Proia L. A., et al. (2008). Infectious Diseases Society of America (ISDA) clinical practice guidelines on management of patients with blastomycosis. [Online]. Available: <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=5814>. Accessed March 20, 2011.
 36. McKinnell J. A., Pappas P. G. (2009). Blastomycosis: New insights into diagnostics, prevention, and treatment. *Clinics in Chest Medicine* 30(2), 227–239.
 37. U.S. Department of Health & Human Services, Center for Disease Control. (2010). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59(44), 1433–1438.
 38. Mendez D., Alsharqeety O., Warner K., et al. (2011). The impact of declining smoking on random-related lung cancer in the U. S. *American Journal of Public Health* 101(2), 310–314.

39. Youlden D. R., Cramb S. M., Baade P. D. (2008). The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *Journal of Thoracic Oncology* 3(8), 819–831.
40. Hockenberry M. J., Wilson D. (2011). *Wong's nursing care of infants and children*. St. Louis, MO: Elsevier.
41. Fontain J. P., Haddad G. G. (2004). Respiratory pathophysiology. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jensen H. L. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (17th ed. pp. 1362–1367). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
42. Marino B. S., Fine K. S. (2007). *Pediatrics* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Biniwale M., Kleinman M. (2010). Safety of surfactant administration before transport of premature infants. *Air Medical Journal* 29(4), 170–177.
44. Bhanden A., Bhanden V. (2009). Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 123(6), 1562–1573.
45. Alverson B., Ralston S. L. (2011). Management of bronchiolitis: Focus on hypertonic saline. *Contemporary Pediatrics* 28(2), 30–38.
46. Gadomski A. M., Brower M. (2010). Bronchodilator for bronchiolitis. *Cochrane Database Systemic Review* (12), CD 001266.
47. Plint A. C., Johnson D. W., Patel H. et al. (2009). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 360(20), 2079–2089.
48. Spentzas T., Minarik M., Patters A. B., et al. (2009). Children with respiratory distress treated with high flow nasal cannula. *Journal of Intensive Care Medicine* 24(5), 323–328.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la ventilación y el intercambio de gases

37

Sheila Grossman

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN Y TRASTORNOS DE DIFUSIÓN

Hipoxemia

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

Hipercapnia

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Tratamiento

TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

Trastornos pleurales

Derrame pleural

Hemotórax

Neumotórax

Pleuritis

Atelectasia

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Fisiología de la enfermedad de las vías respiratorias

Asma

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Asma grave o refractaria
Asma en adultos mayores
Asma en niños

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento

Bronquiectasia

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

Fibrosis quística

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRÓNICAS (RESTRICTIVAS)

Etiología y patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Enfermedades pulmonares intersticiales ocupacionales y ambientales

Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos

Neumonitis por hipersensibilidad

Sarcoidosis

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

Embolismo pulmonar

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento

Hipertensión pulmonar

Etiología y patogénesis
Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión pulmonar secundaria

Cardiopatía pulmonar

TRASTORNOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento

Insuficiencia respiratoria aguda

Insuficiencia respiratoria hipoxémica
Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica
Manifestaciones clínicas
Tratamiento

Muchas enfermedades pueden interrumpir la actividad pulmonar normal de intercambio de gases. En ocasiones, la interrupción es temporal y, en otros, radical y discapacitante. En algunas personas, ésta se debe a todo el deterioro del sistema respiratorio y muy problememente por un traumatismo agudo o lesión. En las 6 secciones siguientes se analizan los trastornos respiratorios más frecuentes que interrumpen la ventilación y el intercambio pulmonar de gases.

- Efectos fisiológicos de alteraciones de la ventilación y el intercambio de gases.
- Trastornos de la inflación pulmonar.
- Trastornos obstructivos de las vías respiratorias.
- Trastornos pulmonares intersticiales.
- Trastornos de la circulación pulmonar.
- Trastornos respiratorios agudos

Es importante entender que las personas con una comorbilidad subyacente como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que luego experimentan un accidente agudo como un traumatismo torácico contuso o lupus eritematoso, requerirán más asistencia ventilatoria y apoyo cardiovascular que quienes tienen función pulmonar «normal» y ninguna disfunción autoinmune. Asimismo,

cualquier persona con inflamación por sarcoidosis, una infección como tuberculosis o broncoconstricción excesiva por enfermedad reactiva de las vías respiratorias se verá en dificultades si adquiere una afección que causa insuficiencia respiratoria aguda.



EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN Y TRASTORNOS DE DIFUSIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos *hipoxemia* e *hipercapnia*.
- Diferenciar entre los mecanismos que causan trastornos de ventilación y difusión.
- Comparar las manifestaciones de hipoxemia e hipercapnia.

La función principal del sistema respiratorio es eliminar cantidades apropiadas de dióxido de carbono (CO_2) de la sangre que entra a la circulación pulmonar y añadir cantidades adecuadas de oxígeno (O_2) que sale de dicha circulación^{1, 2}. En esta sección se presenta un breve repaso de las causas y manifestaciones de la hipoxemia e hipercapnia secundarias a alteración de la ventilación y el intercambio de gases que tienen lugar en muchos de los trastornos que se analizan en el capítulo.

La *ventilación* implica el movimiento de aire atmosférico hacia los alvéolos para proveer O_2 y eliminar CO_2 . La ventilación por minuto es el volumen de aire que se intercambia en ese lapso y está determinado por la cantidad de aire intercambiado con cada respiración (volumen corriente) y la frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto). El *intercambio de gases* se realiza dentro de los pulmones y conlleva el intercambio de O_2 y CO_2 entre el aire en los alvéolos y la sangre en los capilares pulmonares. El proceso comprende la difusión o movimiento de O_2 desde el aire en los alvéolos (que es rico en O_2 y bajo en CO_2) a la sangre en los capilares pulmonares. También implica la transferencia de CO_2 de la sangre en los capilares pulmonares (que tiene cantidades bajas de O_2 y cantidades altas de CO_2) a los alvéolos. La oxigenación adecuada de la sangre y la eliminación de CO_2 dependen también de la circulación adecuada de sangre a través de los vasos sanguíneos pulmonares

(perfusión) y el contacto apropiado entre alvéolos ventilados y capilares perfundidos de la circulación pulmonar (compatibilidad entre ventilación y perfusión) (figura 37-1).

Como regla general, la oxigenación de la sangre depende principalmente de factores que promueven la difusión de O_2 de los alvéolos a los capilares pulmonares. La extracción de CO_2 depende sobre todo de la ventilación por minuto (frecuencia respiratoria \times volumen corriente) y la eliminación de CO_2 de los alvéolos (figura 37-2).

Hipoxemia

La hipoxemia refiere a una reducción de los niveles de O_2 de la sangre arterial, que se considera una PaO_2 menor de 95 mm Hg.

Etiología y patogénesis

La hipoxemia puede ser resultado de una cantidad inadecuada de O_2 en el aire, trastorno del sistema respiratorio, disfunción del sistema neurológico o alteraciones en la función circulatoria. Los mecanismos por los que los trastornos respiratorios conducen a una reducción significativa de la PO_2 son hipoventilación, difusión deteriorada de gases, circulación sanguínea inadecuada por los capilares pulmonares y discrepancia entre ventilación y perfusión^{1, 2}. A menudo, más de un mecanismo contribuye a la hipoxemia en una persona con enfermedad cardíaca o respiratoria.

Manifestaciones clínicas

La hipoxemia produce sus efectos a través de la hipoxia tisular y los mecanismos compensatorios que el cuerpo utiliza para adaptarse al nivel reducido de oxígeno. La vulnerabilidad a la hipoxia de los tejidos corporales varía de forma considerable. Los tejidos con mayor demanda son cerebro, pulmones y corazón. Si la PO_2 de los tejidos cae por debajo de un nivel crítico, el metabolismo aeróbico cesa y tiene lugar el metabolismo anaeróbico, con formación y liberación de ácido láctico. Lo anterior resulta en los incrementos de los niveles de lactato sérico y acidosis metabólica. El rango normal de niveles de lactato sérico es 1 mmol/l a 0,5 mmol/l en personas que no tienen enfermedad aguda.

La hipoxemia leve produce pocas manifestaciones. El reclutamiento de mecanismos compensatorios del sistema nervioso simpático produce incremento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción periférica, diaforesis y aumento leve

de la presión arterial. Puede haber un ligero deterioro del desempeño mental y la agudeza visual, y algunas veces, hiperventilación. Esto se debe a que la saturación de hemoglobina aún se aproxima al 90% cuando la PO_2 es de sólo 60 mm Hg. La hipoxemia más pronunciada puede producir confusión, cambios de personalidad, intranquilidad, conducta agitada o combativa, movimientos musculares descoordinados, euforia, deterioro del juicio, delirium y, finalmente, estupor y coma.

Es posible que las manifestaciones de hipoxemia crónica sean insidiosas al inicio y que se atribuyan a otras causas, en particular en personas con enfermedad pulmonar crónica. El cuerpo compensa la hipoxemia crónica incrementando la ventilación, la vasoconstricción pulmonar y la producción de eritrocitos. La vasoconstricción pulmonar constituye una respuesta local a la hipoxia alveolar, incrementa la presión arterial pulmonar y mejora la compatibilidad de la ventilación y el flujo sanguíneo. La mayor producción de eritrocitos se debe a la liberación renal de eritropoyetina en respuesta a hipoxia. La policitemia incrementa la concentración de eritrocitos y la capacidad para transportar oxígeno de la sangre. Otros mecanismos de adaptación incluyen desplazamiento a la derecha de la curva de disociación del oxígeno, que incrementa la liberación de O_2 hacia los tejidos.

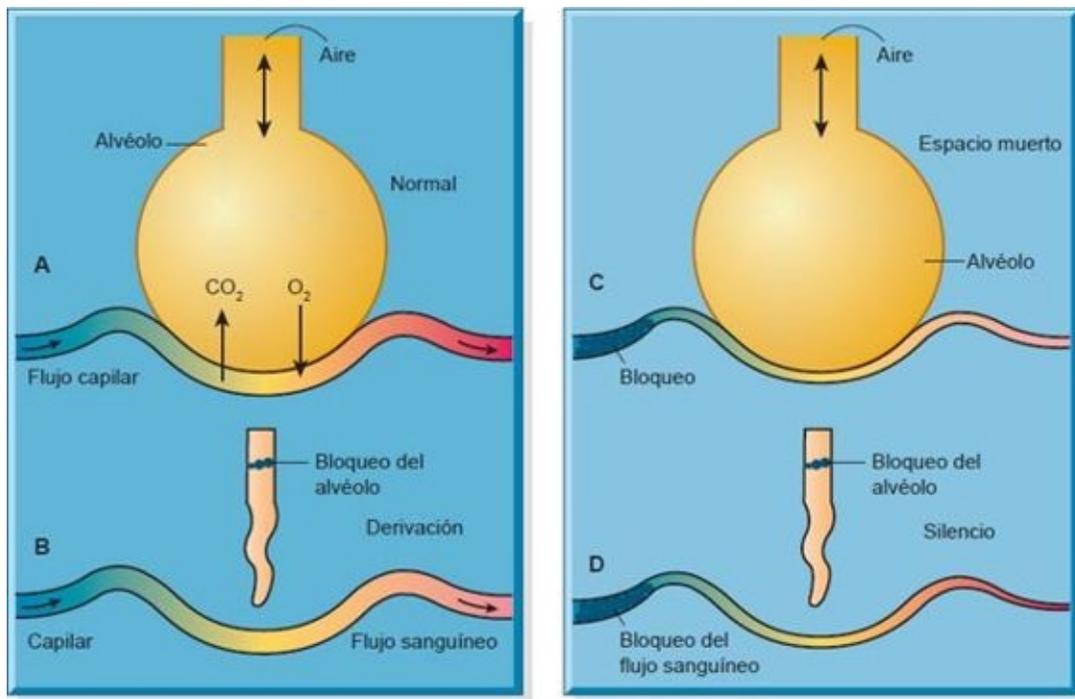


FIGURA 37-1 • Esquema de diversas situaciones de ventilación-perfusión. (de Smeltzer S. C., Bare B., Hinkle J. L., y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 492).

Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

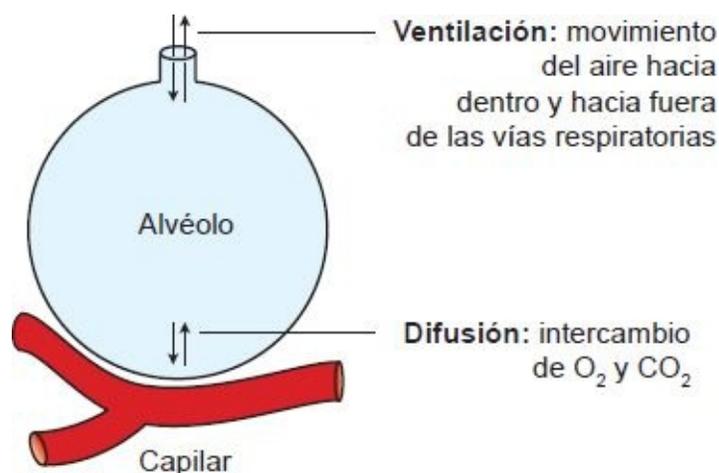


FIGURA 37-2 • Funciones pulmonares primarias-ventilación y difusión (de Morton P. G., Fontaine D. K. [2009]. *Critical care nursing: A holistic approach* (9^a ed., p. 568). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La *Cianosis* se refiere a la coloración azulada de la piel y las membranas mucosas, que resultan de hemoglobina reducida o desoxigenada en los pequeños vasos sanguíneos. Suele ser más marcada en labios, lechos ungueales, orejas y mejillas. La concentración excesiva de cantidad de pigmento cutáneo, espesor de la piel y estado de los capilares cutáneos modifican el grado de cianosis. La cianosis es más difícil de distinguir en personas con piel oscura y en áreas del cuerpo con mayor espesor cutáneo. Inspeccionar el tejido de la mucosa bucal de personas de piel oscura es importante porque es el lugar más exacto para valorar la cianosis. Aunque ésta puede ser evidente en personas con insuficiencia respiratoria, a menudo es un signo tardío. Se requiere una concentración aproximada de 5 g/dl de hemoglobina desoxigenada en la sangre circulante para que la cianosis tenga lugar¹. La cantidad absoluta de hemoglobina reducida, más que la cantidad relativa, es importante en la producción de cianosis.

Las personas con anemia y bajas concentraciones de hemoglobina tienen menos probabilidades de experimentar cianosis que aquéllas con altas concentraciones de hemoglobina (porque tienen que desoxigenar menos hemoglobina), aun cuando podrían estar relativamente hipóxicas debido a su menor capacidad para transportar oxígeno. Una persona con un nivel de hemoglobina alto por policitemia podría estar cianótica sin estar hipóxica.

La cianosis puede dividirse en 2 tipos: central y periférica. La *cianosis central* es evidente en la lengua y los labios. Es causada por una mayor cantidad de hemoglobina desoxigenada o un derivado anómalo de la hemoglobina en la

sangre arterial. Los derivados anómalos de hemoglobina incluyen *metahemoglobina*, en la que el ion nitrito reacciona con la hemoglobina. Como la hemoglobina tiene una baja afinidad por el O_2 , las dosis grandes de nitritos pueden producir cianosis e hipoxia tisulares. Aunque los nitritos se utilizan para tratar la angina, la dosis es muy pequeña para causar cianosis. La *cianosis periférica* se observa en las extremidades y la punta de la nariz o las orejas. Es ocasionada por desaceleración del flujo sanguíneo hacia un área del cuerpo, con mayor extracción de oxígeno de la sangre. Es consecuencia de vasoconstricción y flujo sanguíneo periférico disminuido, como en la exposición al frío, *shock*, paro cardíaco o enfermedad vascular periférica. En personas con EPOC pueden ser evidentes los dedos en palillo de tambor porque hay hipoxia de largo plazo. Esto se ve fácilmente durante una inspección cardiovascular periférica cuando el médico evalúa la oxigenación/perfusión periférica porque el ángulo de la uña es de 180 grados o mayor (figura 37-3).

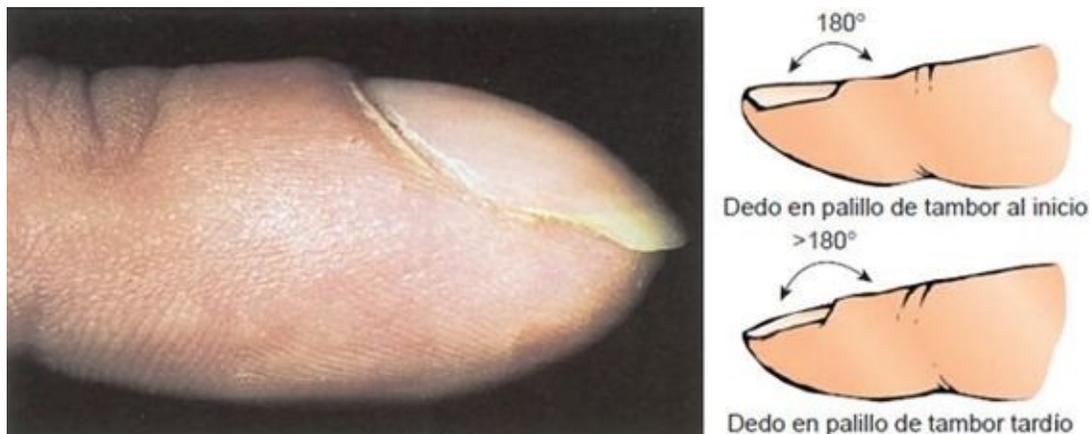


FIGURA 37-3 • Dedos en palillo de tambor. El ángulo entre la placa y el pliegue proximal de la uña se incrementa a 180 grados o más (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 547, figura 24-2). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipoxemia se basa en la observación clínica y mediciones diagnósticas de los niveles de PO_2 . El análisis de los gases de la sangre arterial proporciona una medida directa del contenido sanguíneo de O_2 y es el mejor indicador de la capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre. La saturación de oxígeno venoso (SvO_2) refleja la extracción y utilización de O_2 corporal en los niveles tisulares. Las muestras de sangre venosa pueden obtenerse a través de un catéter de arteria pulmonar o una línea central. Ésta es menos invasiva y también menos exacta porque la sangre aún no se ha mezclado en el ventrículo

derecho.

Las mediciones no invasivas de la saturación de O₂ arterial de hemoglobina pueden obtenerse con un instrumento llamado *oxímetro de pulso* (figura 37-4). El oxímetro de pulso utiliza diodos emisores de luz y combina pletismografía (es decir, cambios en absorción de luz y vasodilatación) con espectrofotometría para medir la saturación de oxígeno³. Los intervalos normales de SpO₂ varían de 90 a 100. La espectrofotometría utiliza una luz de longitud de onda roja que pasa a través de hemoglobina oxigenada y es absorbida por la hemoglobina desoxigenada y una luz de longitud de onda infrarroja que es absorbida por hemoglobina oxigenada y pasa a través de hemoglobina desoxigenada. Existen sensores que pueden colocarse en la oreja, un dedo de la mano o del pie, o la frente. En lactantes, los sensores pueden colocarse en palma de la mano, pene, pie y brazo. El oxímetro de pulso no distingue entre hemoglobina portadora de oxígeno y hemoglobina portadora de monóxido. Tampoco detecta concentraciones altas de metahemoglobina. Aunque el oxímetro de pulso no es tan exacto como las mediciones de gas de la sangre arterial, proporciona los medios para la vigilancia no invasiva y continua de la saturación de O₂. Es un indicador útil de la tendencia del estado respiratorio y circulatorio. Sin embargo, su confiabilidad es cuestionable cuando se utiliza en personas con enfermedad aguda. También es efectivo el empleo de una fórmula que identifica los valores arteriales de pH, PC y PO₂ de los valores venosos de una persona y la oximetría de pulso⁴. El empleo de la sangre de una línea venosa central con oximetría de pulso puede ofrecer más información que las muestras arteriales en personas con enfermedad aguda y con trastornos respiratorios⁵.

La relación entre PO₂ arterial y fracción de oxígeno inspirado (FiO₂), denominada *relación PF*, es un indicador adicional de alteraciones en la difusión de O₂ a nivel pulmonar. Para determinar esta relación, la PO₂ se divide entre la FiO₂. Por ejemplo, la FiO₂ de una persona que respira aire ambiente es 0,21 porque el 21% del aire atmosférico es O₂. Mientras que para la persona que recibe el 40% de O₂, la FiO₂ es 0,40. El valor normal de la relación PF es mayor de 300⁶. La relación PF es útil para evaluar mejoras o deterioros en la difusión de oxígeno sin importar el porcentaje de oxígeno complementario que se administra. Además, la relación PF es un indicador diagnóstico de lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

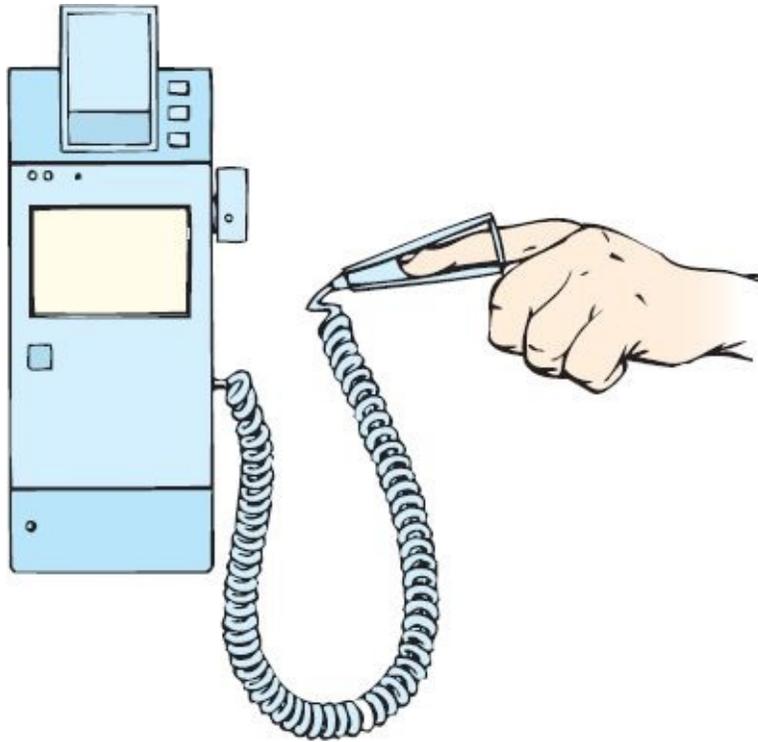


FIGURA 37-4 • Monitor de oxímetro de pulso (de Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9ª ed., p. 557). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento

El tratamiento de la hipoxemia se dirige a corregir la causa del trastorno e incrementar el gradiente de difusión con la administración de oxígeno complementario. El oxígeno puede administrarse a través cánula nasal, máscara o directamente por una sonda endotraqueal o de traqueostomía en personas que reciben ventilación mecánica. Un sistema de administración de flujo alto es aquel en el que el flujo y la capacidad de reserva son suficientes para proporcionar todo el aire inspirado⁷. Un sistema de administración de flujo bajo entrada menos del aire inspirado total⁷. La concentración de O₂ que se administra (por lo general, determinada por la tasa de flujo) se basa en la PO₂. Un flujo alto debe vigilarse con cuidado en personas con enfermedad pulmonar crónica porque los incrementos de PO₂ por arriba de 60 mm Hg pueden deprimir el impulso ventilatorio. Existe también el peligro de toxicidad por oxígeno con concentraciones altas. La respiración continua de oxígeno en concentraciones altas puede conducir a lesión difusa del tejido del parénquima pulmonar. Las personas con pulmones sanos comienzan a experimentar síntomas respiratorios como tos, ardor de garganta, tirantez subesternal, congestión nasal e inspiración

dolorosa después de respirar oxígeno puro durante 24 h².

PUNTOS CLAVE

VENTILACIÓN E INTERCAMBIO DE GASES

- La ventilación es el movimiento del volumen de aire desde la atmósfera a los alvéolos.
- El intercambio de gases es el ingreso de oxígeno y la salida de dióxido de carbono de la membrana capilar.

Hipercapnia

La hipercapnia se refiere a un incremento del contenido de dióxido de carbono en la sangre arterial⁷. El nivel de dióxido de carbono en la sangre arterial, o PCO₂, es proporcional a la producción de dióxido de carbono y se relaciona de manera inversa con la ventilación alveolar.

Etiología y patogénesis

La hipercapnia puede presentarse en diversos trastornos que causan hipoventilación o incompatibilidad entre ventilación y perfusión⁷. La capacidad de difusión del dióxido de carbono es 20 veces mayor que la del oxígeno. Por lo tanto, la hipercapnia sin hipoxemia sólo suele observarse en situaciones de hipoventilación². En casos de incompatibilidad ventilación-perfusión, la hipercapnia casi siempre se acompaña de disminución de los niveles arteriales de PO₂.

Las condiciones que incrementan la producción de dióxido de carbono, como incremento de la tasa metabólica o dieta rica en carbohidratos, pueden contribuir al grado de hipercapnia de las personas con alteraciones de la función respiratoria. Los cambios en la tasa metabólica que resultan del incremento en la actividad, fiebre o enfermedad pueden tener efectos profundos en la producción de dióxido de carbono. La ventilación alveolar suele aumentar de modo proporcional con estos cambios y la hipercapnia sólo tiene lugar cuando este incremento es inapropiado.

El cociente respiratorio (CR), que es la relación entre la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno (CR = producción de

CO₂/consumo de O₂), varía con el tipo de sangre metabolizada¹. Una característica del metabolismo de carbohidratos es un CR de 1,0, con cantidades iguales de dióxido de carbono producido y consumido. Como las grasas contienen menos oxígeno que los carbohidratos, su oxidación produce menos dióxido de carbono (CR = 0,7). El metabolismo de proteínas puras (CR = 0,81) conduce a la producción de más dióxido de carbono que el metabolismo de las grasas, pero menos que el metabolismo de los carbohidratos. El tipo de alimento que se ingiere o los tipos de nutrientes que se reciben por medio de alimentaciones enteral (es decir, a través de una sonda colocada en el intestino delgado) o nutrición parenteral (es decir, a través de un catéter venoso central) pueden influir en los niveles de PCO₂.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La hipercapnia afecta diversas funciones corporales, como el equilibrio acidobásico y la función renal, neurológica y cardiovascular. Las concentraciones altas de PCO₂ producen disminución del pH y acidosis respiratoria. En condiciones normales, el cuerpo compensa un incremento de PCO₂ aumentando la retención renal de bicarbonato (HCO₃⁻), cuyo resultado es incremento de los niveles séricos de HCO₃⁻ y del pH. Siempre que el pH esté dentro de un rango normal, las complicaciones principales de la hipercapnia son las secundarias a la hipoxia acompañante. Ya que el cuerpo se adapta a los incrementos crónicos en los niveles sanguíneos de dióxido de carbono, las personas con hipercapnia crónica podrían no tener síntomas hasta que la PCO₂ se vuelva marcadamente alta. En este punto, las personas mostrarán síntomas de incremento del trabajo respiratorio porque también tendrán hipoxemia (recuadro 37-1).

RECUADRO 37-1

SÍNTOMAS DE TRABAJO RESPIRATORIO

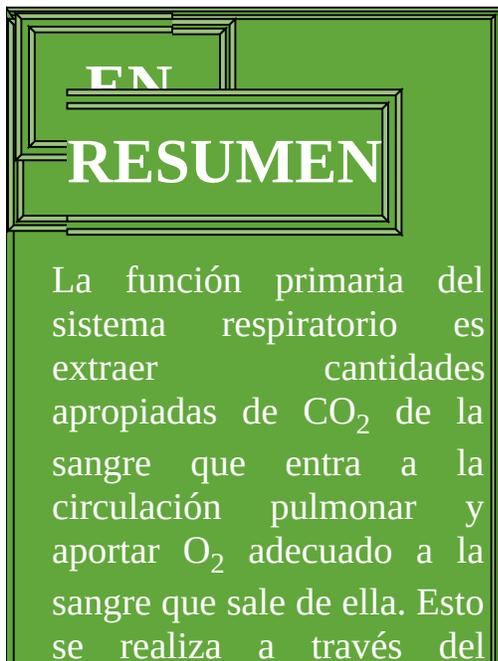
Disnea.
Diaforesis.
Respiración con los labios fruncidos.
Taquipnea o bradipnea/ritmo respiratorio irregular.
Empleo de músculos accesorios.

Taquicardia.
Respiración abdominal.
Cianosis.

El diagnóstico de hipercapnia se basa en las manifestaciones fisiológicas, pH arterial y niveles de gases en sangre arterial. La PACO_2 también puede cuantificarse en individuos que reciben ventilación mecánica midiendo el dióxido de carbono teleespiratorio (ETCO, por sus siglas en inglés) al final de la exhalación⁷. Las muestras de dióxido de carbono al final de la espiración pueden utilizarse para identificar una PACO_2 estimada⁷.

Tratamiento

El tratamiento de la hipercapnia se dirige a disminuir el trabajo respiratorio y mejorar el equilibrio ventilación-perfusión. El empleo del tratamiento de reposo intermitente, como la ventilación nocturna con presión negativa o la presión positiva continua de vías respiratorias, en personas con enfermedad obstructiva crónica o de la pared torácica puede ser efectivo para disminuir la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios y mejorar la PCO_2 . El reentrenamiento muscular respiratorio dirigido a mejorar la fuerza o resistencia de los músculos respiratorios, se ha empleado para aumentar la tolerancia y disminuir la probabilidad de fatiga respiratoria. Es posible que el empleo de un ventilador se vuelva necesario en situaciones de hipercapnia aguda.



**EN
RESUMEN**

La función primaria del sistema respiratorio es extraer cantidades apropiadas de CO_2 de la sangre que entra a la circulación pulmonar y aportar O_2 adecuado a la sangre que sale de ella. Esto se realiza a través del

proceso de ventilación, en el que el aire entra y sale de los pulmones, y la difusión, en la que los gases se mueven entre los alvéolos y los capilares pulmonares. Aunque la difusión y la ventilación afectan el intercambio de gases, la oxigenación de la sangre depende en gran medida de la difusión y eliminación de dióxido de carbono en la ventilación.

La hipoxemia se refiere al descenso de los niveles de oxígeno en la sangre arterial que produce una disminución en la oxigenación tisular. La hipoxemia puede ser resultado de hipoventilación, deterioro de la difusión, derivación y desequilibrio ventilación-perfusión. La hipoxemia aguda se manifiesta como esfuerzo respiratorio incrementado (frecuencias respiratoria y cardíaca más altas, empleo de músculos accesorios, respiración con los labios fruncidos, diaforesis), cianosis y función sensorial y neurológica alterada, lo que también se denomina trabajo respiratorio. El cuerpo compensa la

hipoxemia crónica mediante el incremento de la ventilación, vasoconstricción pulmonar y mayor producción de eritrocitos.

La hipercapnia se refiere a un incremento de los niveles de dióxido de carbono. En el entorno clínico, 4 factores contribuyen a la hipercapnia: alteraciones de la producción de dióxido de carbono, trastornos de la función pulmonar de intercambio de gases, anomalías en la función de la pared torácica y los músculos respiratorios, y cambios en el control neuronal de la respiración. Las alteraciones de la función respiratoria o la frecuencia disminuyen el volumen por minuto, que es la causa más frecuente de hipercapnia. Las manifestaciones de hipercapnia son aquellas relacionadas con pH bajo (acidosis respiratoria), vasodilatación de vasos sanguíneos, incluidos los del cerebro y depresión de la función del sistema nervioso central (SNC).



TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la patogénesis y las manifestaciones de derrame pleural trasudativo y exudativo, quilotórax y hemotórax.
- Diferenciar entre las causas y manifestaciones de neumotórax espontáneo, neumotórax secundario y neumotórax a tensión.
- Describir las causas de pleuritis y diferenciar las características del dolor pleural de otros tipos de dolor torácico.

El aire que entra por las vías respiratorias insufla el pulmón y la presión negativa en la cavidad pleural evita que se colapse. Los trastornos de insuflación pulmonar son causados por padecimientos que obstruyen las vías respiratorias, causan compresión pulmonar o producen colapso pulmonar. Puede haber compresión del pulmón por acumulación de líquido en el espacio intrapleural; colapso completo de un pulmón, como en el neumotórax; o colapso de un segmento del pulmón debido a obstrucción de las vías respiratorias, como en la atelectasia.

Trastornos pleurales

La pleura es una membrana serosa delgada de doble capa que reviste los pulmones (figura 37-5). La *capa parietal* externa cubre la pared torácica y el aspecto superior del diafragma. Continúa alrededor del corazón y entre los pulmones forma las paredes laterales del mediastino. La *capa visceral* interna cubre el pulmón y se adhiere a todas sus superficies. La cavidad o espacio pleural entre las 2 capas contiene una delgada capa de líquido seroso que lubrica las superficies pleurales y permite que las pleuras parietal y visceral se deslicen con suavidad entre sí durante los movimientos respiratorios. La presión en la cavidad pleural, que es negativa en relación con la presión atmosférica, mantiene los pulmones contra la pared torácica y evita que se colapsen. Los trastornos pleurales incluyen derrame pleural, hemotórax, neumotórax e inflamación pleural.

Derrame pleural

El *derrame pleural* se refiere a una acumulación anómala de líquido en la

cavidad pleural⁸. Como el líquido que se forma en otros espacios transcelulares corporales, el derrame pleural se presenta cuando la tasa de formación del líquido excede la de su eliminación.

Etiología y patogénesis. En condiciones normales, el líquido entra al espacio pleural desde los capilares en la pleura parietal y se elimina por los linfáticos situados en la pleura parietal. El líquido también puede entrar desde los espacios pulmonares intersticiales a través de la pleura visceral o desde pequeños orificios en el diafragma. En consecuencia, la acumulación de líquido es posible donde se forma en exceso (desde el intersticio pulmonar, la pleura parietal o la cavidad peritoneal) o cuando su eliminación por los linfáticos se reduce.

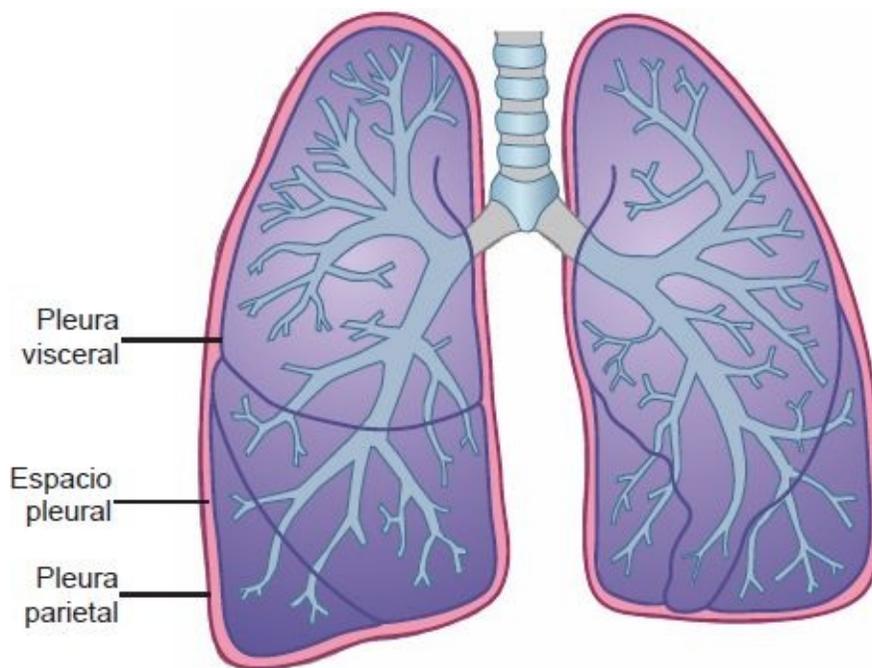


FIGURA 37-5 • Relación entre las pleuras parietal y visceral, y el espacio pleural, que es el sitio de acumulación de líquido en los derrames pleurales.

El líquido que se acumula en el derrame pleural puede ser trasudado o exudado, purulento (que contiene pus), quilo o sanguíneo (sanguinolento). La acumulación de trasudado seroso (líquido transparente) en la cavidad pleural a menudo se denomina *hidrotórax*. La afección puede ser unilateral o bilateral. La causa más común de hidrotórax es insuficiencia cardíaca congestiva. Otras causas son insuficiencia renal, nefrosis, insuficiencia hepática y tumores malignos. Un *exudado* es el líquido pleural que tiene una densidad específica mayor de 1,02 y, en muchos casos, contiene células inflamatorias.

Los derrames pleurales trasudativos o exudativos se distinguen midiendo

las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína en el líquido pleural⁸. El LDH es una enzima que se libera del tejido pleural inflamado y lesionado. Como las mediciones de LDH se obtienen fácilmente de una muestra de líquido pleural, es un marcador útil para el diagnóstico de trastornos pleurales exudativos. El derrame pleural exudativo cumple, por lo menos, uno de los siguientes criterios:

1. Una relación proteína en líquido pleural/proteína sérica mayor de 0,5.
2. Una relación LDH en líquido pleural/LDH sérico mayor de 0,6.
3. LDH en líquido pleural mayor que 2 tercios del límite superior normal de LDH sérica⁸.

Las afecciones que producen derrames pleurales exudativos son neumonía bacteriana, infección viral, infarto pulmonar y tumores malignos. Estos padecimientos causan alrededor del 70% de todas los derrames pleurales⁹.

El *empiema* se refiere a una infección en la cavidad pleural que produce exudado que contiene glucosa, proteínas, leucocitos y restos de células muertas, y tejido⁹. Es ocasionada por neumonía bacteriana adyacente, ruptura de abscesos pulmonares en el espacio pleural, invasión de una infección subdiafragmática o infección relacionada con traumatismo.

El *quilotórax* es el derrame de linfa en la cavidad torácica. El quilo, un líquido lechoso que contiene quilomicrones, se encuentra en el líquido linfático que se origina en el tubo digestivo. El conducto torácico transporta el quilo a la circulación central. El quilotórax también es resultado de traumatismo, inflamación o infiltración maligna que obstruye el transporte de quilo del conducto torácico a la circulación central. Es la causa más común de derrame pleural en el feto y el neonato, consecuencia de malformación congénita del conducto torácico o los canales linfáticos. El quilotórax puede ser una complicación de procedimientos quirúrgicos y del empleo de las grandes venas para la nutrición parenteral total y la vigilancia hemodinámica⁸.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas del derrame pleural varían con la causa. El empiema puede acompañarse de fiebre, aumento del recuento de leucocitos y otros signos de inflamación. El líquido en la cavidad pleural actúa como una masa que ocupa espacio; ocasiona disminución de la expansión pulmonar en el lado afectado que es proporcional con la cantidad de líquido acumulado. Los signos característicos del derrame pleural son matidez de la percusión y ruidos respiratorios disminuidos. Puede presentarse hipoxemia debido al área superficial reducida y suele corregirse con oxígeno

complementario. La disnea, el síntoma más frecuente, tiene lugar cuando el líquido comprime el pulmón, lo que da como resultado incremento del esfuerzo o la frecuencia respiratorios. El dolor pleurítico sólo suele observarse en presencia de inflamación. Sin embargo, los derrames grandes pueden producir malestar constante.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de derrame pleural se basa en radiografías torácicas, ecografía torácica y tomografía computarizada (TC). La toracocentesis (aspiración de líquido del espacio pleural) puede utilizarse para obtener una muestra de líquido pleural con fines diagnósticos. El tratamiento del derrame pleural se dirige a la causa del trastorno. En los derrames grandes, puede recurrirse a la toracocentesis para extraer líquido del espacio intrapleural y permitir la reexpansión pulmonar. Un método paliativo para el tratamiento de los derrames pleurales secundarios a una neoplasia maligna es la inyección de un fármaco esclerosante en la cavidad pleural. Este método terapéutico oblitera el espacio pleural y evita la reacumulación de líquido. Los casos de derrame continuo pueden requerir drenaje con sonda torácica.

Hemotórax

El hemotórax es un tipo específico de derrame pleural en el que hay sangre en la cavidad pleura.

Etiología y patogénesis. La hemorragia puede deberse a una lesión torácica, complicación de la cirugía torácica, tumores malignos o ruptura de un gran vaso como un aneurisma aórtico. El hemotórax se clasifica como mínimo, moderado o grande⁹. Un hemotórax mínimo implica la presencia de por lo menos 250 ml de sangre en el espacio pleural⁸. Cantidades pequeñas de sangre suelen absorberse del espacio pleural y el hemotórax desaparece en 10 a 14 días sin complicaciones. Un hemotórax moderado llena cerca de un tercio del espacio pleural y puede producir signos de compresión pulmonar y pérdida de volumen intravascular. Requiere drenaje inmediato y restitución de líquidos intravasculares. Un hemotórax grande llena la mitad o más de un lado del tórax y, casi siempre, es causado por la hemorragia de un vaso de presión alta, como una arteria intercostal o mamaria. Requiere drenaje inmediato y, si la hemorragia continúa, intervención quirúrgica para controlarla.

Manifestaciones clínicas. Además de las alteraciones en oxigenación, ventilación, esfuerzo respiratorio y ruidos respiratorios, el hemotórax puede acompañarse de signos de pérdida sanguínea, incluido incremento de la

frecuencia cardíaca. Como el inicio del hemotórax es abrupto, las manifestaciones suelen ser repentinas e inquietantes. Una de las complicaciones del hemotórax moderado o grande no tratado es el fibrotórax (fusión de las superficies pleurales por fibrina, hialina y tejido conectivo) y, en algunos casos, calcificación del tejido fibroso que limita la expansión pulmonar.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del hemotórax se basa en radiografías torácica y reducción de la saturación arterial, que es indicativa del menor intercambio de oxígeno. Si la persona tiene síntomas o el intercambio de oxígeno está comprometido, está indicado el drenaje con sonda torácica.

Neumotórax

Neumotórax se refiere a la presencia de aire en el espacio pleural. El neumotórax causa colapso parcial o completo del pulmón afectado.

Etiología y patogénesis. El neumotórax puede ocurrir sin una causa o lesión obvia (es decir, neumotórax espontáneo) o ser resultado de una lesión torácica o de vías respiratorias grandes (es decir, neumotórax traumático). Neumotórax a tensión describe un padecimiento que pone en riesgo la vida en el que el incremento de la presión al interior de la cavidad pleural afecta la función respiratoria y cardíaca.

Neumotórax espontáneo. Se cree que el neumotórax espontáneo se debe a la ruptura de una vesícula o ampolla llena de aire en la superficie del pulmón. La ruptura de estas vesículas permite que el aire atmosférico de las vías respiratorias entre a la cavidad pleural (figura 37-6). Puesto que la presión alveolar normalmente es mayor que la presión pleural, el aire fluye de los alvéolos al espacio pleural, lo que hace que la porción afectada del pulmón se colapse como resultado de su propio retroceso. El aire continúa fluyendo hacia el espacio pleural hasta que ya no exista un gradiente de presión o hasta que la reducción del tamaño del pulmón haga que la fuga se selle. Los neumotórax espontáneos pueden subdividirse en primarios y secundarios. El neumotórax primario se observa en personas por lo demás saludables, mientras que el neumotórax secundario tiene lugar en personas con enfermedad pulmonar subyacente.

En el neumotórax espontáneo primario, las vesículas suelen localizarse en la parte superior de los pulmones. El padecimiento se ve con mucha frecuencia en varones de 10 a 30 años de edad de estatura alta. Se sugiere que la diferencia en la presión pleural desde la parte superior hasta el fondo del pulmón es mayor en personas altas y que esta diferencia de presión puede contribuir al desarrollo de vesículas. El tabaquismo y los antecedentes familiares son factores

relacionados con el neumotórax espontáneo primario². Es probable que la inflamación de vías respiratorias pequeñas relacionada con el tabaquismo contribuya a la enfermedad y dejar de fumar puede reducir su recurrencia.

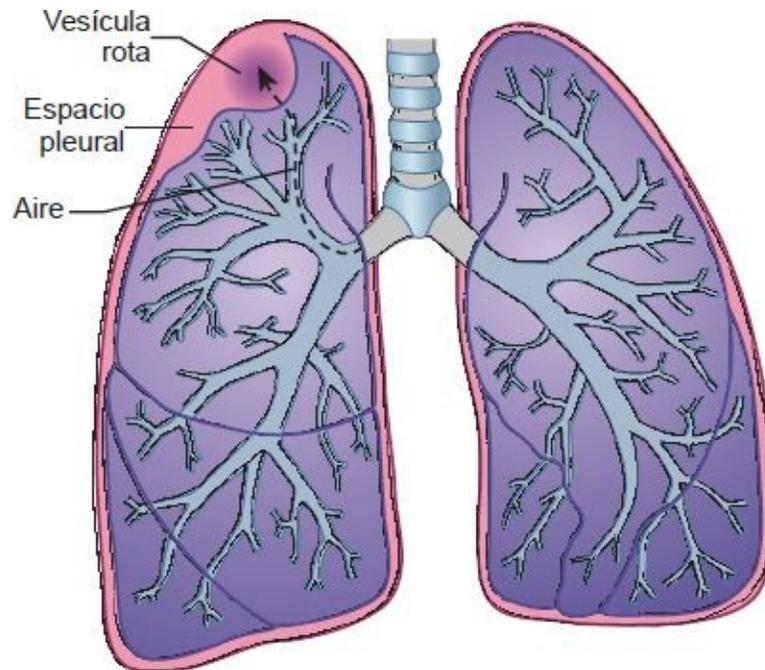


FIGURA 37-6 • Mecanismo para el desarrollo de neumotórax espontáneo, en el que una vesícula llena de aire en la superficie del pulmón se rompe, lo que permite que el aire atmosférico de las vías respiratorias entre al espacio pleural.

Los neumotórax espontáneos secundarios suelen ser más graves porque se presentan en personas con enfermedad pulmonar. Se vinculan con muchos tipos de padecimientos pulmonares que ocasionan atrapamiento de gases y destrucción del tejido pulmonar, incluidos asma, tuberculosis, fibrosis quística (FQ), sarcoidosis, carcinoma broncogénico y enfermedades pleurales metastásicas. Una causa frecuente de neumotórax espontáneo secundario es el enfisema. El neumotórax espontáneo secundario puede poner en riesgo la vida como resultado de la lesión pulmonar subyacente y reservas compensatorias bajas.

El *neumotórax catamenial* se relaciona con el ciclo menstrual y suele ser recurrente¹⁰. Por lo general, se presenta en mujeres de 30 a 40 años de edad con antecedentes de endometriosis. Cerca de 1 tercio de todos los neumotórax espontáneos en mujeres que se someten a intervención quirúrgica son causados por neumotórax catamenial¹⁰. Casi siempre afecta el pulmón derecho y se desarrolla dentro de las 72 h que siguen al inicio de la menstruación. Aunque la causa del neumotórax catamenial se desconoce, se sugiere que el aire puede acceder a la cavidad peritoneal durante la menstruación y después entrar a la

cavidad pleural a través de un defecto diafragmático¹⁰. También las endometriosis pleural y diafragmática se han vinculado como causas del padecimiento.

Neumotórax traumático. El neumotórax traumático puede ser ocasionado por lesiones penetrantes o contusas. Las costillas fracturadas o dislocadas que penetran la pleura son la causa más frecuente de neumotórax por lesiones torácicas contusas. Es posible que el hemotórax acompañe a estas lesiones. El neumotórax también puede acompañar a la fractura de tráquea o de bronquios mayores, o la ruptura esofágica. Las personas con neumotórax secundario a traumatismo torácico a menudo tienen otras complicaciones y tal vez requieran una intervención quirúrgica torácica. Procedimientos médicos como aspiración con aguja transtorácica, inserción de línea central, intubación y ventilación con presión positiva ocasionalmente causan neumotórax. Asimismo, el neumotórax traumático puede ser una complicación de la reanimación cardiopulmonar.

Neumotórax a tensión. El neumotórax a tensión ocurre cuando la presión intrapleural excede la presión atmosférica. Es una afección que pone en riesgo la vida y tiene lugar cuando una lesión al tórax o estructuras respiratorias permite que el aire entre al espacio pleural pero no que salga de él (figura 37-7). Esto ocasiona un rápido incremento de la presión intratorácica que causa atelectasia por compresión del pulmón no afectado, desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto del tórax y compresión de la vena cava, que reduce el retorno venoso al corazón y el gasto cardíaco⁹. Aunque el neumotórax a tensión puede desarrollarse en personas con neumotórax espontáneo, se observa muy a menudo en personas con neumotórax traumático. También puede deberse a barotraumatismo por ventilación mecánica¹¹.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de neumotórax dependen de su tamaño y la integridad del pulmón subyacente. En el neumotórax espontáneo, las manifestaciones del trastorno a veces incluyen dolor torácico ipsilateral. Hay un incremento casi inmediato de la velocidad respiratoria, con frecuencia acompañado por disnea secundaria a la activación de receptores que vigilan el volumen pulmonar. La asimetría torácica es posible por el aire que queda atrapado en la cavidad pleural en el lado afectado. Esta asimetría puede evidenciarse durante la inspiración como una demora en el movimiento del lado afectado, con inspiración retrasada hasta que el pulmón no afectado alcanza el mismo nivel de presión que el pulmón con el aire atrapado en el espacio pleural. La percusión del tórax produce un sonido más hiperresonante y los ruidos respiratorios se reducen o están ausentes en el área del neumotórax.

Con el neumotórax a tensión, las estructuras del espacio mediastínico se desplazan hacia el lado opuesto del tórax (figura 37-7). Cuando esto ocurre, la posición de la tráquea, que normalmente se localiza en la línea media del cuello, se desvía con el mediastino. La posición de la tráquea puede utilizarse como un medio para valorar el desplazamiento mediastínico. Debido al incremento de la presión intratorácica, el volumen sistólico se afecta a tal grado que el gasto cardíaco se reduce a pesar de que la frecuencia cardíaca aumenta. Puede haber distensión de la vena yugular, enfisema subcutáneo (es decir, presencia de aire en los tejidos subcutáneos de tórax y cuello) y signos clínicos de *shock* por alteración de la función cardíaca.

La hipoxemia suele desarrollarse justo después de un neumotórax grande, seguido por vasoconstricción de los vasos sanguíneos en el pulmón afectado y ocasionar que el flujo de sangre se desplace al pulmón no afectado. En personas con neumotórax espontáneo primario, este mecanismo suele devolver la saturación de oxígeno a la normalidad en 24 h. La hipoxemia casi siempre es más grave en personas con enfermedad pulmonar subyacente, en quienes desarrollan neumotórax espontáneo o en aquellos con cardiopatía subyacente que son incapaces de compensar con un incremento de la frecuencia cardíaca y los volúmenes sistólicos. Cualquiera que sea la etiología, la hipoxemia causada por pérdida parcial o total de la función pulmonar puede ser una amenaza para la vida. Sin intervención inmediata, la presión torácica incrementada afecta aún más la función cardíaca y pulmonar, lo que produce hipoxemia grave e hipotensión, que a menudo conducen a paro respiratorio o cardíaco.

Diagnóstico y tratamiento. La radiografía o TC torácica confirman el diagnóstico de neumotórax. Se realiza oximetría de pulso y análisis de gases sanguíneos para determinar el efecto en los niveles de oxígeno sanguíneo. El tratamiento del neumotórax varía con la causa y el grado del trastorno. En el neumotórax espontáneo pequeño, el aire suele reabsorberse de modo espontáneo. Por lo tanto, se requiere sólo observación y seguimiento con radiografías torácicas. Puede utilizarse oxígeno complementario para corregir la hipoxemia hasta que el aire se reabsorba. En neumotórax más grandes, el aire se elimina mediante la aspiración con aguja o un sistema de drenaje cerrado con o sin succión. Este tipo de sistema de drenaje utiliza una válvula unidireccional o una cámara de sello de agua para permitir que el aire salga del espacio pleural y evitar su reentrada al tórax.

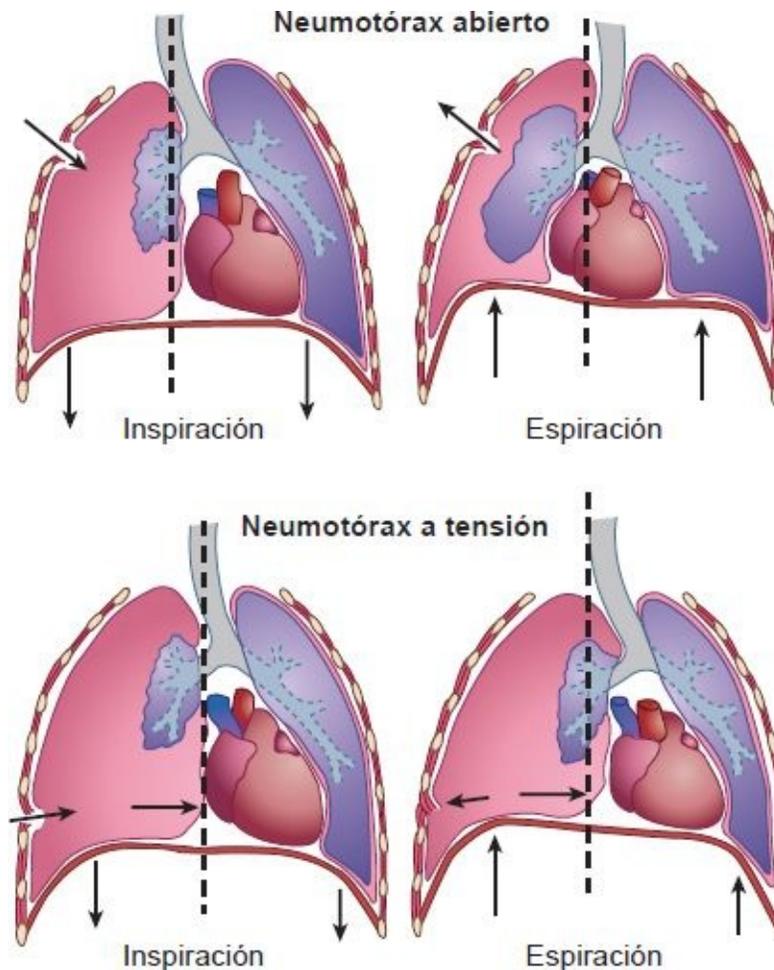


FIGURA 37-7 • Neumotórax abierto o comunicante (**arriba**) y neumotórax a tensión (**abajo**). En un neumotórax abierto, el aire entra al tórax durante la inspiración y sale durante la espiración. Podría haber una ligera insuflación del pulmón afectado debida a disminución de la presión cuando el aire sale del tórax. En el neumotórax a tensión, el aire puede entrar pero no salir del tórax. Cuando la presión torácica se incrementa, el corazón y los grandes vasos se comprimen y las estructuras mediastínicas se desvían hacia el lado opuesto del tórax. La tráquea se desvía de su posición en la línea media normal hacia el lado opuesto del tórax y el pulmón afectado se comprime.

El tratamiento de urgencia del neumotórax a tensión implica la inserción pronta de una aguja de calibre grande o una sonda torácica en el lado afectado del tórax junto con drenaje con válvula unidireccional o succión torácica continua para ayudar a reinsuflar el pulmón afectado. Las heridas torácicas succionantes, que permiten que el aire entre y salga de la cavidad torácica, deben tratarse cubriendo con rapidez el área con una venda hermética (p. ej., gasa de vaselina y trozo firme de plástico). Tan pronto como sea posible se insertan sondas torácicas para reexpandir el pulmón. Por el riesgo de recurrencia, se recomienda a las personas con neumotórax espontáneo primario que dejen de fumar, de exponerse a grandes altitudes, de volar en aviones no presurizados y

de bucear.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA INSUFLACIÓN PULMONAR

- La pleura reviste a los pulmones y se forma de 2 capas que crean la cavidad pleural donde el proceso patológico a menudo es causado por aire que entra al espacio, lo que se denomina neumotórax, o sangre en el espacio pleural, que puede ocasionar un neumotórax.
- La atelectasia es la expansión pulmonar parcial y se debe a obstrucción o compresión del tejido pulmonar.

Pleuritis

Pleuritis (llamada también pleuresía) se refiere a la inflamación de la pleura. La pleuritis es común en procesos infecciosos como las infecciones respiratorias que se extienden a la pleura. El dolor es un síntoma frecuente y, por lo general, de inicio unilateral y abrupto. Cuando la parte central del diafragma se irrita, el dolor puede referirse al hombro. Movimientos torácicos, como la respiración profunda y la tos, que exageran los cambios de presión en la cavidad pleural e incrementan el movimiento de las superficies pleurales inflamadas o lesionadas suelen empeorar el dolor. Como la respiración profunda es dolorosa, los volúmenes de ventilación pulmonar casi siempre permanecen bajos y la respiración se vuelve más rápida para mantener el volumen por minuto. Puede presentarse rigidez antiálgica refleja de los músculos del tórax y causar menor expansión respiratoria en el lado afectado.

Es importante diferenciar el dolor pleural del producido por otras afecciones, como tensión musculoesquelética de los músculos torácicos, irritación bronquial y enfermedad miocárdica. La aparición de dolor musculoesquelético puede ser resultado de la tos enérgica frecuente. Este tipo de dolor suele ser bilateral y se localiza en las porciones inferiores de la caja torácica, donde los músculos abdominales se insertan en la caja torácica anterior. Los movimientos relacionados con la contracción de los músculos abdominales lo empeoran. El dolor vinculado con la irritación de los bronquios casi siempre es subesternal y de carácter sordo en vez de agudo; a menudo se describe como cada vez más constrictivo. Este tipo de dolor empeora con la tos, pero la respiración profunda no lo modifica. Por lo general, el malestar o dolor

miocárdico se localiza en el área subesternal y los movimientos respiratorios no lo afectan.

El tratamiento de la pleuritis consiste en tratar la enfermedad subyacente y la inflamación. Es posible emplear analgésicos y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE; p. ej., ibuprofeno, indometacina) para el dolor pleural. Aunque estos fármacos reducen la inflamación, tal vez no alivien por completo la incomodidad relacionada con la respiración profunda y la tos.

Atelectasia

La atelectasia se refiere a la expansión incompleta de un pulmón o porción de un pulmón. Puede ser causada por obstrucción de las vías respiratorias, compresión pulmonar como en el neumotórax o el derrame pleural, o retroceso incrementado del pulmón debido a la pérdida de tensioactivo pulmonar. Es posible que el trastorno esté presente al nacer (es decir, atelectasia primaria) o que se desarrolle durante el período neonatal o más adelante en la vida (es decir, atelectasia adquirida o secundaria).

Etiología y patogénesis

La atelectasia primaria del recién nacido significa que el pulmón nunca se ha llenado de aire. Se ve con más frecuencia en lactantes prematuros de alto riesgo. Una forma secundaria de atelectasia puede tener lugar en lactantes que inicialmente respiraron y después experimentaron deterioro de la expansión pulmonar. Entre las causas de la atelectasia secundaria en el recién nacido está el síndrome de dificultad respiratoria relacionado con falta de tensioactivo, obstrucción de vías respiratorias por aspiración de líquido amniótico o sangre y displasia broncopulmonar.

La atelectasia adquirida se observa sobre todo en adultos. Con más frecuencia la causa la obstrucción de las vías respiratorias y la compresión pulmonar (figura 37-8). Un tapón de moco en las vías respiratorias o la compresión externa por líquido, masa tumoral, secreción u otra materia en el área que rodea las vías respiratorias puede causar obstrucción. Porciones de los alvéolos, un pequeño segmento del pulmón o todo un lóbulo pulmonar pueden estar afectados por la atelectasia obstructiva. A la obstrucción completa de una vía respiratoria le siguen la absorción de aire desde los alvéolos dependientes y el colapso de esa porción del pulmón. Respirar concentraciones altas de oxígeno incrementa la tasa de absorción de los gases desde los alvéolos y predispone a atelectasia. El peligro de la atelectasia obstructiva se incrementa después de la

cirugía. La administración de narcóticos o anestesia, el dolor y la inmovilización tienden a promover la retención de secreciones bronquiales viscosas y pueden causar obstrucción de las vías respiratorias. El estímulo de toser y la respiración profunda, el cambio de posición, la hidratación adecuada y la deambulación temprana disminuyen la probabilidad de desarrollar atelectasia.

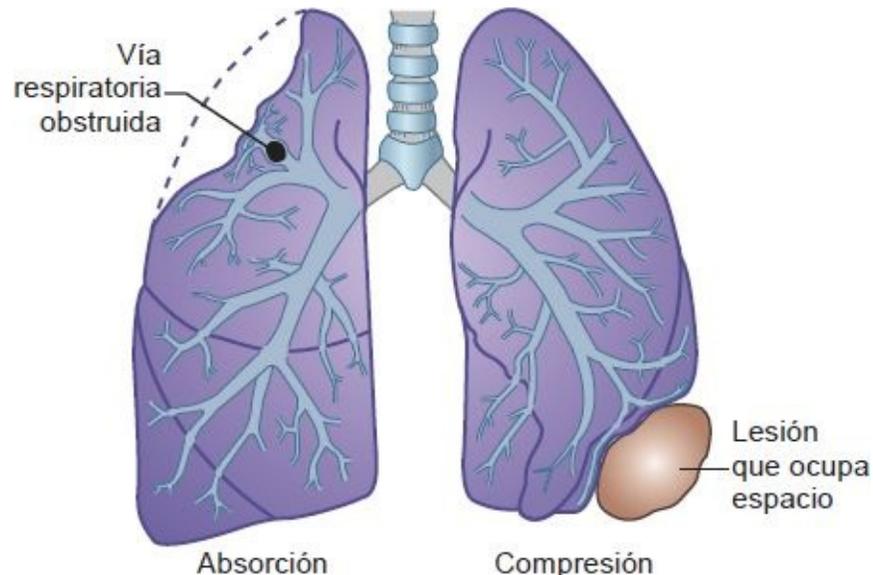


FIGURA 37-8 • Atelectasia causada por obstrucción de las vías respiratorias y absorción de aire desde el área pulmonar afectada (**izquierda**) y por compresión del tejido pulmonar (**derecha**).

Otra causa frecuente de atelectasia es la compresión del tejido pulmonar. Se presenta cuando la cavidad pleural está parcial o completamente llena de líquido, exudado, sangre, una masa tumoral o aire. A menudo se identifica en personas con derrame pleural de insuficiencia cardíaca congestiva o cáncer.

Manifestaciones clínicas

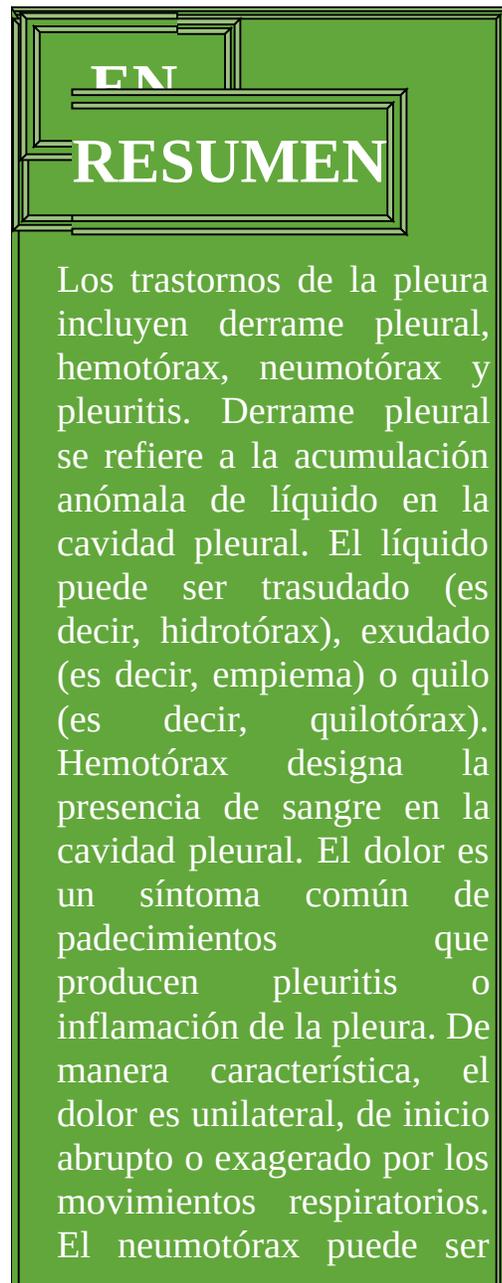
Las manifestaciones clínicas de atelectasia incluyen taquipnea, taquicardia, disnea, cianosis, signos de hipoxemia, expansión pulmonar reducida, ruidos respiratorios disminuidos y retracciones intercostales. Puede haber retracción intercostal (retracción de los espacios intercostales) durante la inspiración en el área afectada. Los signos de dificultad respiratoria son proporcionales al grado de colapso pulmonar. Si el área colapsada es grande, el mediastino y la tráquea se desplazan al lado afectado. En la atelectasia por compresión, el mediastino se desplaza en dirección opuesta al pulmón afectado.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de atelectasia se basa en signos y síntomas. Las radiografías

torácicas se utilizan para confirmar el diagnóstico. La TC puede emplearse para mostrar la ubicación exacta de la obstrucción.

El tratamiento depende de la causa y el grado de afectación del pulmón. Se enfoca en reducir la obstrucción de vías respiratorias o la compresión pulmonar y a llenar de aire el área pulmonar colapsada. Se recurre a la deambulación, la respiración profunda y las posiciones corporales que favorecen el incremento de la expansión pulmonar cuando es apropiado. Tal vez sea necesario administrar oxígeno para corregir la hipoxemia. Se dispone de nuevos procedimientos broncoscópicos de invasividad mínima para el diagnóstico y tratamiento.



EN
RESUMEN

Los trastornos de la pleura incluyen derrame pleural, hemotórax, neumotórax y pleuritis. Derrame pleural se refiere a la acumulación anómala de líquido en la cavidad pleural. El líquido puede ser trasudado (es decir, hidrotórax), exudado (es decir, empiema) o quilo (es decir, quilotórax). Hemotórax designa la presencia de sangre en la cavidad pleural. El dolor es un síntoma común de padecimientos que producen pleuritis o inflamación de la pleura. De manera característica, el dolor es unilateral, de inicio abrupto o exagerado por los movimientos respiratorios. El neumotórax puede ser

consecuencia de la ruptura de una vesícula llena de aire en la superficie del pulmón o de lesiones penetrantes o contusas. Un neumotórax a tensión es un accidente que pone en riesgo la vida en el que el aire se acumula progresivamente en el tórax, que colapsa el pulmón o el lado lesionado y desplaza de modo progresivo el mediastino al lado opuesto del tórax, lo que produce deterioro cardíaco y respiratorio grave.

La atelectasia se refiere a la expansión incompleta del pulmón. La atelectasia primaria se observa con mayor frecuencia en lactantes prematuros y de alto riesgo. La atelectasia adquirida se presenta sobre todo en adultos y es causada por un tapón de mucosidad en las vías respiratorias o por compresión externa por líquido, masa tumoral, exudado u otra materia en el área que circunda la vía respiratoria.



TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la interacción entre la genética propia, la alteración de la respuesta inmunitaria y los factores ambientales en la patogénesis del asma o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.
- Diferenciar entre bronquitis crónica y enfisema en términos de patología y manifestaciones clínicas.
- Describir la anomalía genética responsable de las manifestaciones de la fibrosis quística.

Los trastornos obstructivos de las vías respiratorias son causados por estrechamiento de las vías respiratorias secundaria a broncoespasmo, inflamación e incremento de las secreciones de las vías respiratorias. Los trastornos obstructivos crónicos incluyen diversas enfermedades de las vías respiratorias, como bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia y FQ.

Fisiología de la enfermedad de las vías respiratorias

El aire se mueve a través de las vías respiratorias superiores (es decir, tráquea y bronquios principales) hacia las vías respiratorias inferiores o pulmonares (es decir, bronquios y alvéolos). En las vías respiratorias pulmonares, la capa cartilaginosa que da soporte a la tráquea y los bronquios principales desaparece poco a poco y es reemplazada por tiras entrelazadas de músculo liso. La contracción y relajación de la capa de músculo liso, que es inervada por el sistema nervioso autónomo, controla el diámetro de las vías respiratorias bronquiales y la resistencia resultante al flujo de aire. La estimulación parasimpática, a través del nervio vago y receptores colinérgicos, produce constricción bronquial, mientras que la estimulación simpática, mediante los receptores β_2 -adrenérgicos, incrementa la dilatación bronquial. En reposo, predomina un ligero tono broncoconstrictor mediado por el nervio vago. Cuando hay necesidad de mayor flujo de aire, como durante el ejercicio, los efectos broncodilatadores del sistema nervioso simpático se estimulan y los efectos broncoconstrictores del sistema nervioso parasimpático se inhiben. El músculo liso bronquial responde también a mediadores inflamatorios, como la histamina, que actúan directamente en las células del músculo liso bronquial para producir estrechamiento.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- Los cambios en la permeabilidad de las vías respiratorias implican cambios en el diámetro de las vías causados por hiperactividad del músculo liso bronquial o modificaciones en la estructura de la pared bronquial, lesión al revestimiento mucoso de las vías respiratorias o exceso de secreciones del tracto respiratorio.
- El asma bronquial es un trastorno crónico de las vías respiratorias que causa episodios de obstrucción por hiperactividad del músculo liso e inflamación de las vías respiratorias. Los episodios suelen ser reversibles.
- La EPOC representa un grupo de trastornos que producen obstrucción crónica o recurrente de las vías respiratorias pulmonares. Estos trastornos puede afectar la permeabilidad de las estructuras bronquiales (bronquitis crónica), los espacios aéreos difusores de gases distales a los bronquiolos terminales (enfisema) o una combinación de ambos.

Asma

El asma es un trastorno crónico de las vías respiratorias que ocasiona episodios de obstrucción, hipersensibilidad bronquial, inflamación y, en algunos casos, remodelación de las vías respiratorias¹². De acuerdo con datos de 2009, un estimado de 7,1 millones de niños estadounidenses, esto es, el 9,6% de todos los niños estadounidenses, tienen asma¹². Se calcula que 17,5 millones de los adultos estadounidenses tienen asma, es decir, alrededor del 7,7% de todos los adultos¹². Aun cuando muchas enfermedades tienen tasas de mortalidad bajas en Estados Unidos, la del asma ha aumentado, sobre todo entre adultos mayores (>85 años) y afroamericanos¹³.

El factor de riesgo más fuerte para padecer asma es una predisposición genética para el desarrollo de la respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) a alérgenos comunes¹⁴. La IgE es el anti-cuerpo responsable de causar reacciones alérgicas e inflamación¹⁴. Otros factores de riesgo para el asma infantil incluyen antecedente familiar de asma, alergias y exposición prenatal al humo de tabaco y contaminación, y potencial superposición múltiple de

predisposiciones genéticas¹⁵. La gravedad del asma está determinada por diversos factores que incluyen genética, edad de inicio, exposición a contaminación, atopia, grado de exposición a activadores, activadores ambientales como humo de tabaco y ácaros, y presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico o infecciones respiratorias¹³ (v. «Asma grave o refractaria»). El reflujo durante el sueño también puede contribuir al asma nocturna¹⁴.

Etiología y patogénesis

El común denominador subyacente del asma es la hipersensibilidad exagerada a diversos estímulos. La inflamación de las vías respiratorias manifestada por la presencia de células inflamatorias (en particular eosinófilos, linfocitos y mastocitos) y daño al epitelio bronquial contribuye a la patogénesis de la enfermedad. Hay 2 subconjuntos de células T cooperadoras (T_1H y T_2H) que se desarrollan a partir del mismo linfocito precursor $CD4^+ T^{16}$ a ¹⁸. Las células T_1H responden a microbios y estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina (Ig) M e IgG. Las células T_2H responden a alérgenos y helmintos (parásitos intestinales) y estimulan las células B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE, sinteticen factores de crecimiento de mastocitos y recluten eosinófilos activos. En personas con asma alérgica, la diferenciación de células T parece sesgarse hacia una respuesta de T_2H proinflamatoria. Aunque la base molecular para esta diferenciación preferencial no está clara, parece probable que los factores genéticos y ambientales desempeñen una función¹⁶ a ¹⁹.

Las citocinas tienen también una participación aparente en la respuesta inflamatoria crónica y las complicaciones del asma. El factor de necrosis tumoral (FNT)- α y las interleucinas 4 y 5 (IL-4, IL-5) participan en la patogénesis del asma bronquial mediante sus efectos en las células epiteliales bronquiales y del músculo liso²⁰⁻²². Los estudios sugieren que el FNT- α , una citocina inflamatoria que se almacena y libera de los mastocitos, desempeña una función crítica en el inicio y la amplificación de la inflamación de las vías respiratorias en personas con asma. Se atribuye al FNT- α incrementar la migración y activación de células inflamatorias (es decir, eosinófilos y neutrófilos), y contribuir a todos los aspectos de la remodelación de las vías respiratorias, como la proliferación y activación de fibroblastos, mayor producción de glucoproteínas de la matriz extracelular e hiperplasia de células mucosas²².

Se ha determinado que las infecciones respiratorias virales frecuentes

predisponen a las personas con asma a experimentar exacerbaciones de su enfermedad. De hecho, las infecciones virales frecuentes pueden conducir al desarrollo de asma en algunas personas¹⁷. Cuando estas infecciones respiratorias son frecuentes en una edad temprana, hay evidencia de que la respuesta de T₂H es exagerada. Cuando se liberan las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de CD4T₂H, las vías respiratorias se predisponen a una respuesta alérgica, que favorece la producción de IgE^{16 a 18}.

Las National Heart, Lung and Blood Institute's Experts Panel Report 3 (NHLBI EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma definen el asma como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. Los aspectos inmunitarios del asma que incluyen la cascada de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y mastocitos causan lesión epitelial. Esto produce inflamación de las vías respiratorias, que además incrementa la hipersensibilidad y la reducción del flujo de aire¹⁴. Múltiples mediadores y tipos de células causan inflamación y broncoconstricción de las vías respiratorias en el asma. Cuando los mastocitos se activan, la liberación de histamina; prostaglandina D₂ citocinas como IL-1 a IL-5, interferón, TNF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; y leucotrienos produce broncoconstricción masiva e inflamación del endotelio de la vasculatura pulmonar. Los mastocitos pueden activar la liberación múltiple de citocinas, lo cual causa inflamación mayor de la vía respiratoria. La contracción de las vías respiratorias y la hinchazón posterior conduce a mayor obstrucción de las vías respiratorias.

La liberación de mastocitos puede relacionarse con el asma inducida por ejercicio (AIE), que es cuando las personas sólo experimentan sibilancias y broncoespasmo durante la práctica de ejercicio^{19, 20}. La causa del AIE no está clara, pero las siguientes teorías son explicaciones posibles. Una teoría que explica la causa del AIE se basa en la pérdida de calor y agua del árbol traqueobronquial secundaria a la necesidad de calentar y humidificar grandes volúmenes de aire²¹. La respuesta suele ser exagerada cuando la persona hace ejercicio en un ambiente frío. La segunda teoría que respalda el AIE es la hipótesis del recalentamiento de las vías respiratorias, que establece que éstas se enfrían y luego se calientan durante cualquier ejercicio²¹. Esto congestiona los vasos bronquiales que rodean el árbol bronquial y permite que los exudados de líquido se muevan hacia la mucosa de las vías respiratorias, lo cual activa la cascada inflamatoria. Es importante valorar el tipo de aire (contaminado, frío o caliente), el nivel de ejercicio, la presencia o ausencia de un proceso infeccioso respiratorio y la estabilidad individual del asma cuando se determina si una persona tiene AIE¹⁹.

Los eosinófilos tienden a estar presentes en las vías respiratorias de personas con asma, generan enzimas inflamatorias y liberan leucotrienos y muchas enzimas proinflamatorias^{14, 22}. Es común que las personas que experimentan exacerbaciones de asma tengan una mayor cantidad de neutrófilos en el esputo y las vías respiratorias²². La liberación de leucotrienos causa más secreción mucosa, que a menudo obstruye más las vías respiratorias y conduce a que se libere más histamina de los mastocitos²¹.

Este proceso inflamatorio produce episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias, caracterizados por sibilancias, disnea, opresión torácica y tos que a menudo empeora por la noche y temprano en la mañana. Estos episodios, que suelen ser reversibles ya sea de manera espontánea o con tratamiento, también causan un incremento relacionado de la sensibilidad bronquial a diversos estímulos¹⁷. La inflamación crónica puede ocasionar remodelación de las vías respiratorias, en cuyo caso las limitaciones al flujo de aire podrían ser sólo parcialmente reversibles¹⁴. Es posible que lo anterior se deba a los efectos de largo plazo de la inflamación en las estructuras de las vías respiratorias¹⁴.

Hay un pequeño grupo de personas con la tríada clínica de asma, rinosinusitis crónica con pólipos nasales y precipitación de ataques de asma y rinitis en respuesta al ácido acetilsalicílico y otros AINE²². El mecanismo de la reacción de hipersensibilidad es complejo y no se entiende por completo, pero la evidencia sugiere una anomalía en el metabolismo del ácido araquidónico (AA). La ciclooxigenasa (COX), la enzima limitante de la velocidad del metabolismo del AA, existe en 2 formas principales: COX-1 y COX-2. La COX-1 es responsable de la síntesis de prostaglandinas protectoras y la COX-2 de la síntesis de mediadores inflamatorios y broncoconstricción. Se cree que en personas con asma inducida por ácido acetilsalicílico, la inhibición de COX-1 desvía el metabolismo de AA de la generación de prostaglandinas protectoras a la síntesis de COX-2 y otros mediadores de inflamación y broncoconstricción²². Una parte necesaria del programa terapéutico consiste en evitar el ácido acetilsalicílico y los AINE.

Además, se piensa que factores emocionales y cambios en los niveles hormonales contribuyen al incremento de los síntomas de asma. Los factores emocionales producen broncoespasmo por medio de las vías vagales. Actúan como un activador broncoespástico o incrementan la sensibilidad de las vías respiratorias a otros activadores por mecanismos no inflamatorios. La función de las hormonas sexuales en el asma no está clara, aunque muchas evidencias circunstanciales sugieren que podrían ser importantes. De hecho, la

investigación muestra que las mujeres con menarca temprana (<11,5 años) tuvieron el doble de probabilidades de desarrollar asma entre los 20 y 30 años que las muchachas con menarca promedio²³. Hasta el 40% de las mujeres con asma informa un incremento premenstrual de los síntomas de asma²⁴. Las hormonas sexuales femeninas tienen una participación regulatoria en la función β_2 -adrenérgica y se ha sugerido que la regulación anómala puede ser un mecanismo probable del asma premenstrual²⁴. Un estudio que comparó a mujeres premenopáusicas con asma, mujeres menopáusicas con asma y un grupo de control encontró que las mujeres menopáusicas con asma tuvieron altas concentraciones de neutrófilos en el esputo e IL-6 exhalada, lo que indica inflamación neutrofílica. Las mujeres con asma premenopáusica tuvieron un fenotipo inflamatorio eosinofílico²⁴.

Manifestaciones clínicas

Los ataques de asma se presentan de modo espontáneo o en respuesta a diversos activadores, infecciones respiratorias, estrés emocional o cambios climáticos. El asma que a menudo empeora en la noche se denomina *asma nocturna*. Los estudios de asma nocturna sugieren que existe una variación circadiana y relacionada con el sueño en las hormonas y la función respiratoria^{25, 26}. La mayor disminución de la función respiratoria tiene lugar cerca de las 4:00 am, hora en que los niveles de cortisol son bajos, los de melatonina son altos y la actividad eosinofílica aumenta.

Las personas con asma muestran una amplia variedad de signos y síntomas, desde episodios de sibilancias y sensaciones de opresión torácica hasta un ataque inmovilizador agudo. Los ataques difieren de una persona a otra y, entre ataques, muchas personas son asintomáticas. Un ataque leve puede producir una sensación de opresión torácica, un ligero incremento de la frecuencia respiratoria con espiración prolongada y sibilancias leves. Es posible que la tos se acompañe de sibilancias. Los ataques más graves se acompañan del empleo de músculos accesorios, ruidos respiratorios distantes debidos a la captación de aire y sibilancias fuertes. Conforme la afección avanza, se presenta fatiga, la piel se vuelve húmeda y la ansiedad y la aprensión son obvias. Las sensaciones de dificultad para respirar pueden ser graves y a menudo la persona apenas es capaz de pronunciar palabras antes de tomar un respiro. En el punto en el que el flujo de aire está marcadamente reducido, los ruidos respiratorios se vuelven inaudibles con sibilancias reducidas y la tos se torna inefectiva a pesar de ser repetitiva y seca¹⁷. Con frecuencia este punto marca el inicio de insuficiencia respiratoria.

Durante un ataque asmático, las vías respiratorias se estrechan por broncoespasmo, edema de la mucosa bronquial y taponamiento por mucosidad. La espiración se vuelve prolongada como resultado de la obstrucción progresiva de las vías respiratorias. La cantidad de aire que puede espirarse de manera forzada en 1 s (volumen espiratorio forzado en 1 s [VEF₁]) y la tasa de flujo espiratorio máximo (FEM), medida en litros por segundo, se reducen. Una caída del FEM a niveles menores del 50% del valor predicho durante un ataque asmático agudo indica exacerbación grave y la necesidad de tratamiento en el departamento de urgencias¹⁷.

Durante un ataque prolongado, el aire queda atrapado detrás de las vías respiratorias ocluidas y estrechas, lo que causa hiperinflación pulmonar. Esto produce incremento del volumen residual (VR) junto con disminución de la capacidad de reserva inspiratoria (volumen corriente + volumen espiratorio de reserva) y la capacidad vital forzada (CVF), de modo que la persona respira cerca de su capacidad residual funcional (volumen residual + volumen espiratorio de reserva). Como resultado, se requiere más energía para vencer la tensión ya presente en los pulmones, y los músculos accesorios (p. ej., músculos esternocleidomastoideos) son necesarios para mantener la ventilación y el intercambio de gases. Este trabajo respiratorio incrementado intensifica la demanda de oxígeno y causa disnea y fatiga. Como el aire está atrapado en los alvéolos y la inspiración se verifica a volúmenes pulmonares residuales más altos, la tos se vuelve menos efectiva. Conforme el padecimiento avanza, la efectividad de la ventilación alveolar disminuye y se presenta incompatibilidad entre ventilación y perfusión, lo cual causa hipoxemia e hipercapnia. Es posible que la resistencia vascular pulmonar aumente como resultado de hipoxemia e hiperventilación, lo que conduce a incremento de la presión arterial pulmonar y mayor demanda de trabajo en el hemicardio derecho.

Diagnóstico

El diagnóstico del asma se basa en un interrogatorio y una exploración física cuidadosos, resultados de laboratorio y estudios de la función pulmonar. La espirometría provee un medio para medir la CVF, el VEF₁, el FEM, el volumen corriente, la capacidad espiratoria de reserva y la capacidad inspiratoria de reserva. Luego puede calcularse la relación VEF₁/CVF. El nivel de sensibilidad de las vías respiratorias puede determinarse con pruebas de metacolina (un agonista colinérgico), histamina o la exposición a un factor no farmacológico como el aire frío.

Existen medidores portátiles, pequeños y baratos que cuantifican el FEM.

Aunque no están diseñados para diagnosticar asma, pueden usarse en clínicas y consultorios de proveedores de atención primaria y en casa para obtener medidas frecuentes de las tasas de flujo. Las variaciones diurnas-nocturnas (circadianas) de los síntomas de asma y la variabilidad del FEM pueden utilizarse para indicar la gravedad de la hipersensibilidad bronquial. El mejor desempeño de la persona se establece con lecturas tomadas durante varias semanas. A menudo esto se conoce como *mejor marca* del individuo y se utiliza como una referencia que indica cambios en la función respiratoria¹⁴.

Tratamiento

El NHLBI EPR 3 establece 4 etapas de asma para niños mayores de 12 años y adultos: asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave¹⁷. El panel de expertos desarrolló estos sistemas de clasificación para dirigir el tratamiento del asma y ayudar a identificar a personas en alto riesgo de desarrollar ataques de asma que ponen en riesgo la vida^{14, 15} (tabla 37-1). El tratamiento del asma consiste en medidas de prevención, medidas no farmacológicas, desensibilización y tratamiento farmacológico.

Las *medidas de prevención* para controlar factores que contribuyen a la gravedad del asma se dirigen a limitar la exposición a irritantes y factores que incrementan sus síntomas y precipitan exacerbaciones. Incluyen educación del paciente y la familia respecto a medidas para evitar la exposición a irritantes y alérgenos que se sabe que inducen o desencadenan un ataque. Suele requerirse un interrogatorio cuidadoso para identificar todos los factores contribuyentes. Deben considerarse factores tales como pólipos nasales, antecedentes de sensibilidad a ácido acetilsalicílico y reflujo gastroesofágico. Se recomienda la vacunación anual contra la influenza para personas con asma persistente.

Las *medidas no farmacológicas* incluyen técnicas de relajación y respiración controlada, que a menudo ayudan a controlar el pánico y la ansiedad que agravan las dificultades respiratorias. Se sabe que la hiperventilación que con frecuencia acompaña a la ansiedad y el pánico actúa como un desencadenante asmático. En un niño, son esenciales las medidas para alentar la independencia relacionada con el control de los síntomas, en conjunto con las que se enfocan a ayudarlo a desarrollar un autoconcepto positivo.

TABLA 37-1 CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DEL ASMA

	SÍNTOMAS	SÍNTOMAS NOCTURNOS	FUNCIÓN PULMONAR
Intermitente leve	Síntomas ≤ 2 veces por semana FEM asintomático y normal entre exacerbaciones Exacerbaciones breves (de una hora a pocos días); la intensidad puede variar.	≤ 2 veces al mes	VEF _{1,0} o FEM $\geq 80\%$ predicho Variabilidad del FEM $< 20\%$
Persistente leve	Síntomas > 2 veces por semana pero < 1 vez al día Las exacerbaciones podrían afectar la actividad	> 2 veces al mes	VEF _{1,0} o FEM $\geq 80\%$ predicho Variabilidad del FEM 20% a 30%
Persistente moderada	Síntomas diarios Empleo diario de agonista β_2 -adrenérgico de acción corta inhalado Las exacerbaciones afectan la actividad Exacerbaciones ≥ 2 veces por semana; podrían durar días	> 1 vez a la semana	VEF _{1,0} o FEM $> 60\%$ a $< 80\%$ predicho Variabilidad del FEM $> 30\%$
Persistente grave	Síntomas continuos Actividad física limitada Exacerbaciones frecuentes	Frecuentes	VEF _{1,0} o FEM $\leq 60\%$ predicho Variabilidad de FEM $> 30\%$

VEF_{1,0}, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FEM, flujo espiratorio máximo.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program. (2003). Expert Panel report 2: Guidelines for the diagnosis and Management of asthma: Update of selected topics—2002. National Institutes of Health publication no. 02-5074. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

En personas con asma persistente que reaccionan a alérgenos, como los ácaros, que no pueden evitarse, podría emprenderse un *programa de desensibilización*. Éste implica la inyección de antígenos seleccionados (con base en pruebas cutáneas) para estimular la producción de anticuerpos de IgG que bloquean la respuesta a IgE. Un tratamiento de inmunoterapia a alérgenos por lo común dura de 3 a 5 años¹⁴.

El panel de expertos recomienda un método por pasos para el *tratamiento farmacológico* con base en los sistemas de clasificación analizados antes¹⁴. La primera línea de tratamiento para cualquiera de las formas persistentes de asma incluye un fármaco controlador inflamatorio que podría contener corticoesteroides inhalados, estabilizadores de mastocitos y modificadores de leucotrieno. Los corticoesteroides inhalados se consideran los más efectivos para prevenir la inflamación de vías respiratorias y por lo general son los fármacos utilizados.

Los *medicamentos de alivio rápido* como los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción rápida (p. ej., albuterol, levabuterol, pirbuterol) relajan el músculo liso bronquial y alivian con rapidez los síntomas, casi siempre en 30 min. Se administran por inhalación (es decir, inhalador de dosis medida o nebulizador) y sólo se recomiendan para aliviar ataques agudos de asma porque el empleo regular no produce efectos benéficos¹⁴. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., ipratropio) bloquean las vías vagales eferentes posganglionares que causan broncoconstricción. Estos medicamentos, que se administran por inhalación, producen broncodilatación por acción directa en las vías respiratorias grandes y no cambian la composición o viscosidad de la mucosa bronquial. Se cree que

pueden proporcionar cierto beneficio aditivo para el tratamiento de exacerbaciones de asma cuando se administran con agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados¹⁴. Un curso corto de corticoesteroides sistémicos, administrados por vía oral o parenteral, puede usarse para tratar una exacerbación grave. Aunque su inicio de acción es lento (>4 h), los corticoesteroides sistémicos pueden emplearse en el tratamiento de exacerbaciones moderadas a graves por su acción para prevenir el avance de la exacerbación, acelerar la recuperación y evitar recaídas tempranas¹⁴.

Los antiinflamatorios cromoglicato sódico y nedocromil se utilizan también para prevenir un ataque asmático. Estos actúan estabilizando mastocitos, con lo que se impide la liberación de mediadores inflamatorios que causan un ataque asmático. Se utilizan profilácticamente para evitar respuestas tempranas y tardías, pero no proporcionan ningún beneficio cuando se toman durante un ataque. Debido a las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D y sus capacidades para modificar las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria en el sistema inmunitario, algunos estudios sugieren una correlación entre la vitamina D y el manejo más efectivo de la infancia y las exacerbaciones de asma, así como del asma resistente a esteroides²⁷.

Asma grave o refractaria

El asma grave o refractaria representa a un subgrupo de aproximadamente el 5% de personas con asma que tienen enfermedad más problemática evidenciada por grandes requerimientos de medicación para mantener el buen control de los síntomas o aquellas que continúan con síntomas persistentes a pesar del empleo de grandes dosis de medicación³⁰. Estas personas están en mayor riesgo de asma mortal o casi mortal.

Se sabe poco de las causas del asma grave. Entre los factores de riesgo propuestos están predisposición genética, exposición continuada a alergenos o tabaco, infección, sinusitis intercurrente o enfermedad por reflujo gastroesofágica y falta de cumplimiento o apego a las medidas terapéuticas³⁰. Se ha propuesto, que como el asma es una enfermedad relacionada con múltiples genes, mutaciones en los genes que regulan citocinas, factores de crecimiento o receptores para los fármacos que se usan en el tratamiento del asma (agonista β_2 -adrenérgico o glucocorticoide) podrían desempeñar una función. Los factores ambientales incluyen exposición a alergenos y tabaco, con la respuesta más fuerte a polvo doméstico, alergeno de cucaracha y exposición a *Alternaria*. Es posible que también las infecciones desempeñen una función. Las infecciones por virus sincitial respiratorio se relacionan con niños y patógenos como

micoplasma y clamidia pueden tener un papel en adultos. El reflujo gastroesofágico y la sinusitis crónica también podrían participar. Aunque la causa de muerte durante un ataque asmático agudo se desconoce en gran medida, se han propuesto las arritmias cardíacas y la asfixia por obstrucción grave de las vías respiratorias. Se sugiere que una subestimación de la gravedad del ataque puede ser un factor contribuyente. El deterioro a menudo se presenta con rapidez durante un ataque agudo y la subestimación de su gravedad puede causar un retraso fatal para buscar atención médica. Es posible que el empleo frecuente y repetido de inhaladores de agonistas β_2 -adrenérgicos que excede las dosis recomendadas alivie temporalmente los síntomas y enmascare la gravedad de la afección. Se sugiere que las personas que tienen un ataque asmático mortal o casi mortal pueden no percibir su gravedad³¹. Es decir, tal vez no perciban la gravedad de su padecimiento y en consecuencia no tomen las medidas apropiadas para buscar tratamiento médico o de urgencia.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada (BAAP) como salmeterol y formoterol se usan para tratar asma refractaria grave sólo si ningún otro tratamiento es efectivo. La duración de los efectos de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada es de por lo menos 12 h y no deben emplearse para tratar síntomas agudos o exacerbaciones. Estos fármacos tienen una advertencia de recuadro negro de la U. S. Food and Drug Administration por su potencial de causar muerte por asma, sobre todo si se administran como monoterapia. La investigación se enfoca también en la inmunoterapia con alérgenos dirigida a citocinas T H en grupos específicos de personas con asma grave. Sin embargo, en la actualidad sólo una está disponible^{28, 29}. El único tratamiento anti-IgE autorizado para asma grave es el omalizumab, que tiene potenciales efectos secundarios sistémicos graves.

Asma en adultos mayores

Para adultos mayores con asma, cuya función inmunológica está disminuida debido al envejecimiento, es importante estar consciente del modo en que esta inmunidad reducida impacta su inflamación de vías respiratorias. Estudios demuestran que estos cambios en la función inmunitaria pueden afectar de forma grave sus padecimientos³².

Asma en niños

El asma es una causa principal de enfermedad crónica en niños y es responsable de cerca de 14,4 millones de días de escuela perdidos por año. Es el diagnóstico de admisión más frecuente en hospitales infantiles. Con base en la información

reunida por los Centers for Disease Control and Prevention, el asma puede iniciar a cualquier edad. Además, el asma es más prevalente en niños afroamericanos que en caucásicos y produce discapacidad y hospitalizaciones más frecuentes en los primeros³³.

Como en los adultos, el asma en niños por lo general se vincula con una reacción relacionada con IgE. Se sugiere que la IgE dirigida contra virus respiratorios en particular podría ser importante en la patogénesis de enfermedades de sibilancias en lactantes (es decir, bronquiolitis), que a menudo preceden al inicio del asma. Otros factores contribuyentes incluyen exposición a alérgenos ambientales como caspa de mascotas, antígenos de ácaros y alérgenos de cucarachas. La exposición al tabaco ambiental también contribuye al asma en niños.

Los signos y síntomas de asma en lactantes y niños pequeños varían con la etapa y gravedad del ataque. Como la permeabilidad de las vías respiratorias disminuye por la noche, muchos niños tienen signos agudos de asma durante esa parte del día. Con frecuencia, lactantes y niños antes sanos desarrollan lo que podría parecer un resfriado con rinorrea, seguido pronto por irritabilidad, tos fuerte y no productiva, sibilancias, taquipnea, disnea con espiración prolongada y empleo de músculos de respiración accesorios. Cianosis, hiperinflación torácica y taquicardia indican gravedad creciente del ataque. Es posible que las sibilancias estén ausentes en niños con dificultad respiratoria extrema. Los síntomas pueden avanzar con rapidez y requerir un viaje al departamento de urgencias u hospitalización.

El panel de expertos del NAEPP desarrolló directrices para el control de asma en lactantes y niños de 0 a 4 años, de 5 a 11 años, y adultos y niños mayores de 12 años de edad¹⁴. Como para los adultos y niños mayores, el panel de expertos recomienda un método por pasos para diagnosticar y controlar el asma en lactantes y niños de 0 a 4 y 5 a 11 años de edad^{14, 34}.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC se caracteriza por la obstrucción crónica y recurrente del flujo de aire en las vías respiratorias pulmonares. La obstrucción al flujo de aire suele ser progresiva y se acompaña de respuestas inflamatorias a partículas nocivas o gases. La EPOC es una causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que alrededor de 24 millones de estadounidenses⁴³ tienen cierto grado de EPOC y 12,1 millones se diagnostican con EPOC. Es la cuarta causa principal de muerte en Estados Unidos³⁵. En 2006, EPOC cobró las vidas

de más de 120 970 personas en ese país, en el que el número de mujeres que murieron por la enfermedad rebasó al de los varones³⁵. De acuerdo con el National Heart, Lung, and Blood Institute, el costo anual nacional proyectado para la EPOC en 2010 fue de 49,9 millones de dólares³⁶.

La causa más común de EPOC es el tabaquismo, según lo evidencia el hecho de que del 80% al 85% de las personas con EPOC tiene antecedentes de tabaquismo⁴⁵. Un segundo factor menos común es una insuficiencia hereditaria de α_1 -antitripsina. Otros factores de predisposición son asma e hipersensibilidad de las vías respiratorias. Desafortunadamente, los hallazgos clínicos casi siempre están ausentes durante las primeras etapas de EPOC y alrededor del 50% de los fumadores podría no tener un diagnóstico de EPOC³⁷. En el momento en que los síntomas aparecen o se reconocen, la enfermedad suele estar bastante avanzada. Para fumadores con signos tempranos de enfermedad de vías respiratorias, existe la esperanza de que el reconocimiento oportuno, combinado con tratamiento apropiado y abandono del tabaquismo, evite o retrase el avance usualmente implacable de la enfermedad.

Etiología y patogénesis

Por lo general, los mecanismos implicados en la patogénesis de la EPOC son múltiples e incluyen inflamación y fibrosis de la pared bronquial, hipertrofia de las glándulas submucosas e hipersecreción de moco, y pérdida de fibras pulmonares elásticas y tejido alveolar³⁷. La inflamación y fibrosis de la pared bronquial, aunada al exceso de secreción de mucosidad, obstruyen el flujo de aire y conducen a incompatibilidad entre ventilación y perfusión. La destrucción del tejido alveolar reduce el área superficial para el intercambio de gases y la pérdida de fibras elásticas afecta el flujo respiratorio incrementa el atrapamiento de aire y predispone al colapso de las vías respiratorias.

El término *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* comprende 2 tipos de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias: *enfisema*, con mayor producción de mucosidad, y *obstrucción crónica de las vías respiratorias*, con incremento de la producción de mucosidad, obstrucción de vías respiratorias pequeñas y tos crónica productiva. Las personas con EPOC a menudo tienen características sobrepuestas de ambos trastornos.

Enfisema. Esta enfermedad se distingue por pérdida de elasticidad pulmonar y agrandamiento anómalo de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales, con destrucción de las paredes alveolares y lechos capilares (figura 37-9). El gran daño de los espacios aéreos conduce a hiperinflación de los

pulmones e incrementa la capacidad pulmonar total (CPT). Dos de las causas reconocidas de enfisema son el tabaquismo, que provoca la lesión pulmonar, y una insuficiencia hereditaria de α_1 -antitripsina, una enzima antiproteasa que protege el pulmón de lesión. La insuficiencia de AAT, el segundo problema genético más grave que afecta los pulmones, es resultado de un gen AAT mutado en el locus 14 del gen³⁸. La AAT es un inhibidor de proteasas que ayuda a proteger el pulmón de enzimas proteasas como elastasa de neutrófilo, la cual daña el tejido pulmonar sano y ayuda a eliminar bacterias durante la disfunción respiratoria aguda³⁸.

Se cree que el enfisema se debe a la descomposición de elastina y otros componentes de la pared alveolar por enzimas, llamadas *proteasas*, que digieren proteínas. En condiciones normales, las enzimas antiproteasas, incluida α_1 -antitripsina, protegen el pulmón. El humo del cigarrillo y otros irritantes estimulan el movimiento de células inflamatorias en los pulmones e incrementan la liberación de elastasa y otras proteasas. En fumadores que desarrollan EPOC, la producción y liberación de antiproteasa podrían ser inadecuadas para neutralizar el exceso de producción de proteasa de modo que el proceso de destrucción de tejido elástico pasa inadvertido (figura 37-10).

El tipo y cantidad de α_1 -antitripsina que una persona tiene está determinado por un par de genes codominantes denominados genes *IP* (inhibidores de proteína). La insuficiencia de α_1 -antitripsina se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Existen más de 75 mutaciones del gen. La insuficiencia de AAT es más común en individuos de origen escandinavo. La mayoría de las personas con enfisema diagnosticado clínicamente antes de los 40 años de edad tiene una insuficiencia de α_1 -antitripsina. El tabaquismo y las infecciones repetidas del tracto respiratorio, que también disminuyen las concentraciones de α_1 -antitripsina, contribuyen al riesgo de enfisema en personas con insuficiencia de α_1 -antitripsina. Existen métodos de laboratorio para medir los niveles de α_1 -antitripsina. La α_1 -antitripsina está disponible para el tratamiento de restitución en personas con una insuficiencia hereditaria de la enzima.

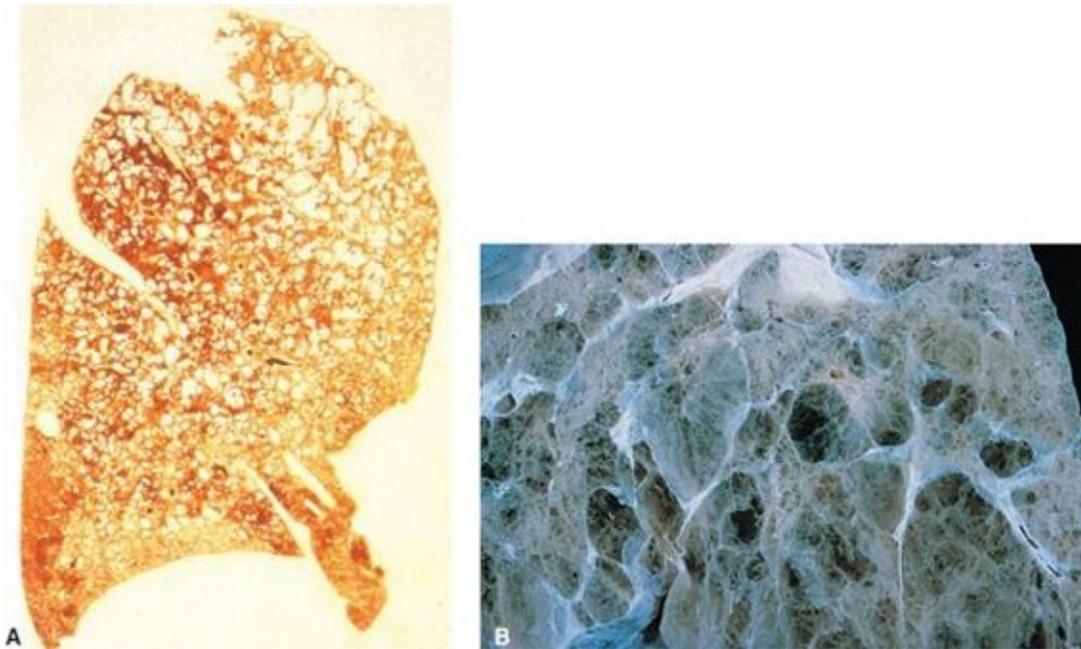


FIGURA 37-9 • Enfisema panacinar. (A) Un monte completo del pulmón izquierdo de una persona con enfisema grave revela destrucción extensa de parénquima pulmonar que en algunas áreas deja una red de encaje de tejido de soporte. (B) El pulmón de una persona con insuficiencia de α 1-antitripsina muestra un patrón panacinar de enfisema. La pérdida de paredes alveolares ha dado como resultado espacios de aire marcadamente agrandados (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 569). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

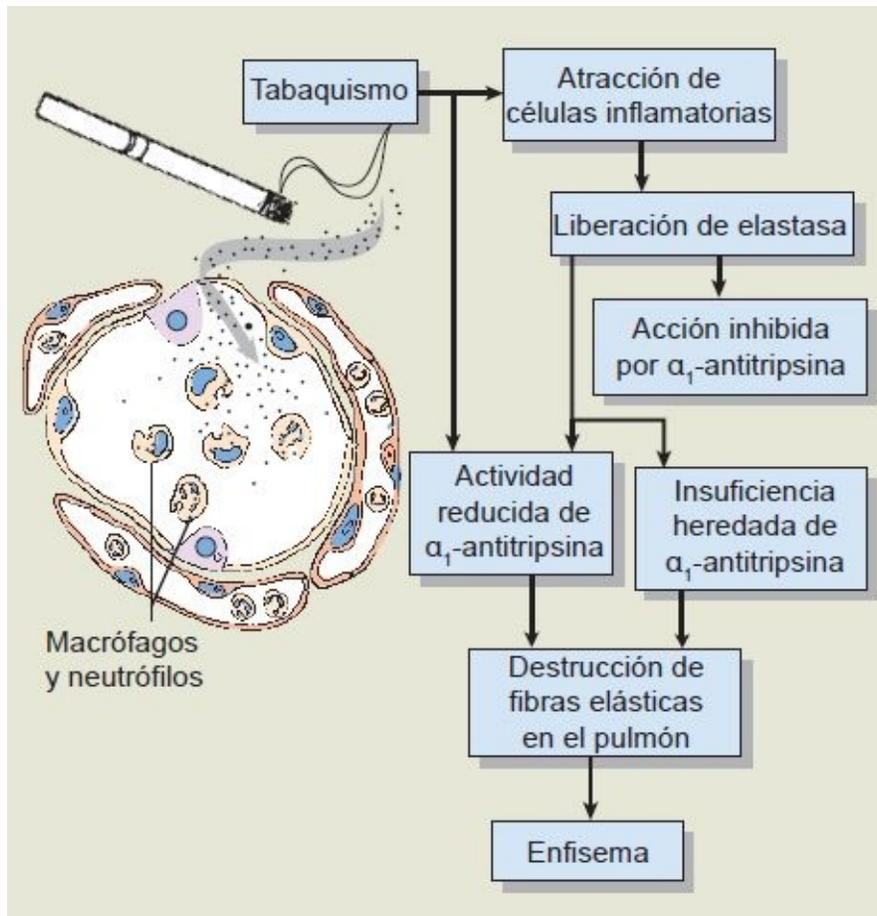


FIGURA 37-10 • Mecanismos de proteasa (elastasa)-antiproteasa (antitripsina) del enfisema. Se muestran los efectos del tabaquismo y de la insuficiencia de α_1 -antitripsina heredada en la destrucción de fibras elásticas en el pulmón y el desarrollo de enfisema.

Hay 2 tipos reconocidos de enfisema: centroacinar o centrilobular y panacinar (figura 37-11). El tipo centroacinar afecta los bronquiolos de la parte central del lóbulo respiratorio, con preservación inicial de los conductos y sacos alveolares³⁷. Es el tipo o más frecuente de enfisema y se observa de modo predominante en varones fumadores. El tipo panacinar produce compromiso inicial de los alvéolos periféricos y después se extiende para afectar los bronquiolos más centrales. Este tipo de enfisema es más común en personas con insuficiencia de α_1 -antitripsina. Se encuentra también en fumadores en asociación con enfisema centroacinar. En tales casos, el patrón panacinar tiende a presentarse en las partes inferiores del pulmón y el enfisema centroacinar se observa en las partes superiores.

Bronquitis crónica. La bronquitis crónica representa la obstrucción de las vías respiratorias mayores y pequeñas³⁷. La afección se ve con mayor frecuencia en

varones de edad mediana y se relaciona con irritación crónica por tabaquismo e infecciones recurrentes. El diagnóstico clínico de bronquitis crónica requiere el antecedente de tos productiva crónica durante por lo menos 3 meses consecutivos en cuando menos 2 años seguidos⁴⁸. Por lo general, la tos ha estado presente durante muchos años, con un incremento gradual de exacerbaciones agudas que producen esputo purulento.

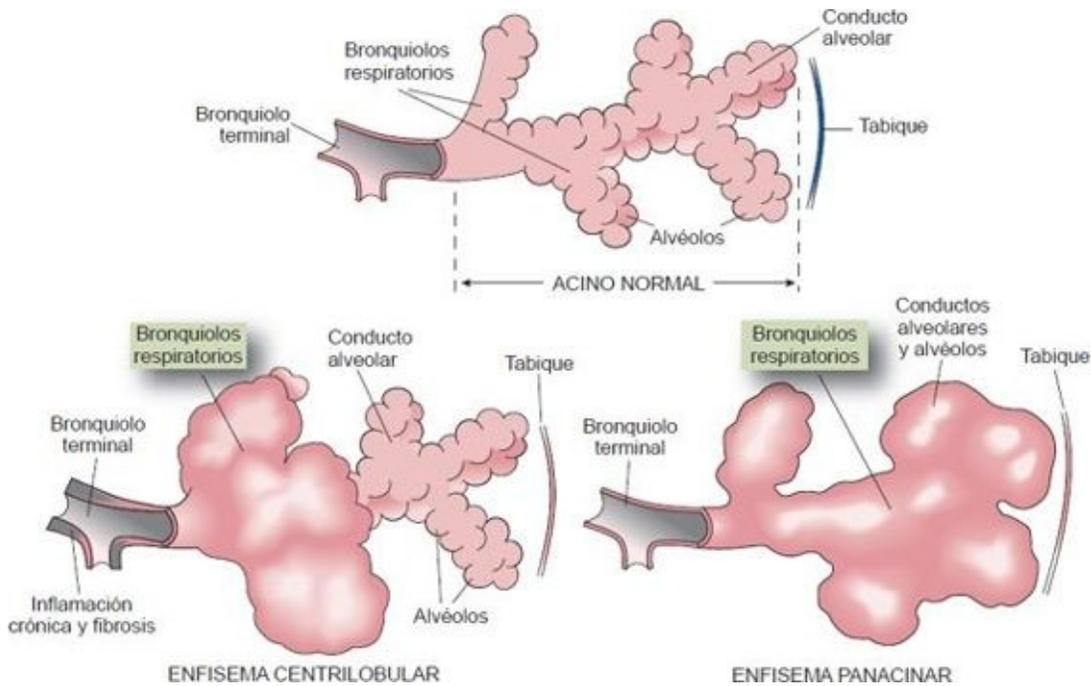


FIGURA 37-11 • Paracinar centriacinar y paraseptal son los tipos de enfisema (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La primera característica de la bronquitis crónica es la hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias grandes relacionada con hipertrofia de las glándulas submucosas de la tráquea y los bronquios³⁷. Aunque la hipersecreción de mucosidad en las vías respiratorias grandes es la causa de la sobreproducción de esputo, ahora se cree que los cambios acompañantes en las vías respiratorias pequeñas (bronquios pequeños y bronquiolos) tienen importancia fisiológica en la obstrucción de vías respiratorias que se presenta en la bronquitis crónica³⁷. En términos histológicos, estos cambios incluyen incremento notable de células caliciformes y exceso de producción de mucosidad con taponamiento del lumen de las vías respiratorias, infiltración inflamatoria y fibrosis de la pared bronquiolar. Se supone que la hipertrofia submucosa en las vías respiratorias más grandes y el incremento de células caliciformes en las vías respiratorias más

pequeñas constituyen una reacción protectora contra el humo de tabaco y otros contaminantes. Las infecciones virales y bacterianas son comunes en personas con bronquitis crónica y se cree que es más el resultado que la causa del problema.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de EPOC suelen tener un inicio insidioso. De modo característico, las personas buscan atención médica en la quinta o sexta décadas de vida, con manifestaciones como fatiga, intolerancia al ejercicio, tos, producción de esputo o disnea. Por lo general, la tos productiva tiene lugar en la mañana y la disnea se agrava conforme la enfermedad avanza. Las exacerbaciones frecuentes de infección e insuficiencia respiratorias son comunes, y causan ausentismo laboral y, por último, discapacidad. Las etapas tardías de EPOC se caracterizan por infecciones respiratorias recurrentes e insuficiencia respiratoria crónica. La muerte suele ocurrir durante una exacerbación de la enfermedad relacionada con infección e insuficiencia respiratoria.

Las memotecnias «soplador rosado» y «congestivo azulado» se utilizan para diferenciar las manifestaciones clínicas del enfisema y la bronquitis obstructiva crónica. Las personas con enfisema predominante se denominan *sopladores rosados*, una referencia a la ausencia de cianosis, el empleo de músculos accesorios y respiración con los labios fruncidos («soplador»). Con la pérdida de elasticidad pulmonar y la hiperventilación pulmonar, las vías respiratorias a menudo se colapsan durante la espiración porque la presión en los tejidos pulmonares circundantes excede la presión de las vías respiratorias. El aire queda atrapado en los alvéolos y pulmones, y produce un incremento de las dimensiones torácicas anteroposteriores, el denominado *tórax en tonel* que es característico de personas con enfisema (figura 37-12). Tales personas tienen una disminución notable de los ruidos respiratorios a lo largo del tórax. Como es posible que el diafragma esté funcionando cerca de su capacidad máxima, la persona es vulnerable a fatiga diafragmática e insuficiencia respiratoria aguda.

Las personas con un síndrome clínico de bronquitis crónica clásicamente se etiquetan como *congestivos azulados*, una referencia a la cianosis y la retención de líquidos relacionada con insuficiencia cardíaca del lado derecho. En la práctica, la diferenciación entre los 2 tipos de EPOC a menudo es difícil porque las personas con EPOC suelen tener cierto grado de enfisema y bronquitis crónica.

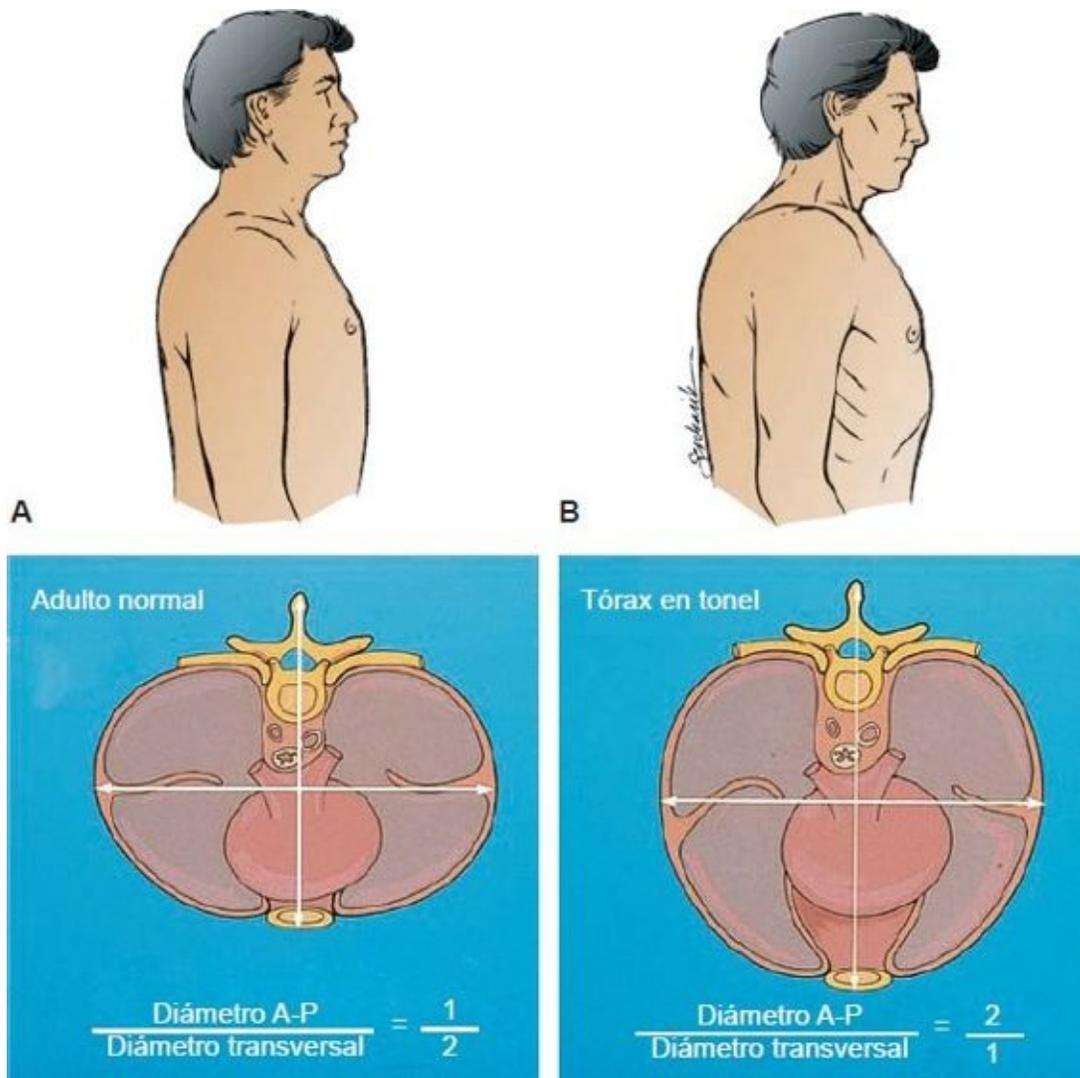


FIGURA 37-12 • Características de la pared torácica normal y la pared torácica en el enfisema. La pared torácica normal y su sección transversal se ilustran a la izquierda (A) El tórax en tonel del enfisema y su sección transversal se ilustran a la derecha (B) (de Smeltzer S. C., Bare B., Hinkle J., y cols. (2010). *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 604). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las manifestaciones de EPOC representan un cambio progresivo en la función respiratoria. Hay una afectación respiratoria de moderada a grave por obstrucción del flujo de aire, que es mayor en la espiración que en la inspiración, lo que ocasiona mayor trabajo respiratorio pero efectividad reducida. El desarrollo de disnea de esfuerzo, a menudo descrita como mayor esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire o jadeo, puede ser insidioso y, con frecuencia, se identifica en la sexta década. Las actividades relacionadas con el esfuerzo significativo de los brazos, sobre todo arriba de los hombros, son particularmente difíciles para personas con EPOC. Las actividades que permiten

que la persona apoye los brazos y utilice los músculos accesorios se toleran mejor. A medida que la enfermedad progresa, la respiración se vuelve cada vez más laboriosa, aun en reposo. La fase espiratoria de la respiración es prolongada y las sibilancias espiratorias y las crepitaciones pueden escucharse en la auscultación. Las personas con obstrucción grave del flujo de aire también pueden exhibir el empleo de músculos accesorios, al sentarse en la posición de «trípode» característica para facilitar el empleo de los músculos esternocleidomastoideo, escaleno e intercostal⁴⁹. La respiración con los labios fruncidos mejora el flujo de aire porque incrementa la resistencia al flujo de salida de aire y ayuda a evitar el colapso de las vías respiratorias al incrementar su presión. Por último, las personas con EPOC son incapaces de mantener los gases sanguíneos en la normalidad mediante el incremento de su esfuerzo respiratorio. Se desarrollan hipoxemia, hipercapnia y cianosis, que reflejan un desequilibrio entre ventilación y perfusión.

La hipoxemia grave, en la que los niveles de PO_2 arterial caen por debajo de 55 mm Hg, causa vasoconstricción refleja de los vasos pulmonares y posterior afectación del intercambio de gases en el pulmón. Es más común en personas con la forma de bronquitis crónica de la EPOC. La hipoxemia estimula también la producción de eritrocitos, lo cual causa policitemia. El aumento de la vasoconstricción pulmonar y la consiguiente elevación de la presión en las arterias pulmonares incrementa aún más el trabajo del ventrículo derecho. Como resultado, las personas con EPOC pueden desarrollar insuficiencia cardíaca del lado derecho con edema periférico (es decir, cardiopatía pulmonar). Sin embargo, los signos de insuficiencia cardíaca del lado derecho manifiesta se ven con menos frecuencia desde el advenimiento del tratamiento de oxígeno complementario.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC se basa en un interrogatorio y una exploración física cuidadosos, pruebas de función pulmonar, radiografías torácicas y estudios de laboratorio. La obstrucción de vías respiratorias prolonga la fase espiratoria de la respiración y permite el potencial para el intercambio de gases afectado, debido a la discrepancia entre ventilación y perfusión. La CVF es la cantidad de aire que puede exhalarse de manera forzada después de la inspiración máxima. En un adulto con función respiratoria normal, ésta debe alcanzarse en 4 s a 6 s. En personas con enfermedad pulmonar crónica, el tiempo requerido para la CVF se incrementa, el VEF_1 se reduce y la relación entre VEF_1 y CVF disminuye. En enfermedad grave, la CVF se reduce de modo notable. Las mediciones del

volumen pulmonar revelan incremento marcado de VR, aumento de CPT y elevación de la relación VR-CPT. Éstas y otras mediciones del flujo espiratorio se determinan mediante espirometría y se utilizan en el diagnóstico de EPOC. Las mediciones de espirometría también pueden emplearse para determinar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, una relación VEF_1 -CVF menor del 70% con un VEF_1 del 80% o más, con o sin síntomas, indica enfermedad leve, y una relación VEF_1 -CVF menor del 70% con un VEF_1 de menos del 50%, con o sin síntomas, indica enfermedad grave³⁵. Otras medias diagnósticas cobran importancia con el avance de la enfermedad. Las medidas de tolerancia al ejercicio, estado nutricional, saturación de hemoglobina y gases sanguíneos arteriales pueden utilizarse para valorar el impacto global de EPOC en el estado de salud y dirigir el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la EPOC depende de la etapa de la enfermedad y a menudo requiere un enfoque interdisciplinario. Dejar de fumar es la única medida que desacelera la progresión de la enfermedad. La educación de las personas con EPOC y sus familias es la clave para el control exitoso de la enfermedad. La rehabilitación psicosocial debe individualizarse para satisfacer las necesidades específicas de las personas con EPOC y sus familias. Estas necesidades varían con la edad, ocupación, recursos financieros, intereses sociales y recreativos, y relaciones interpersonales y familiares.

Las personas en etapas más avanzadas de la enfermedad a menudo necesitan medidas para mantener y mejorar el funcionamiento físico y psicosocial, intervenciones farmacológicas y oxigenoterapia. Evitar el humo de cigarrillo y otros irritantes ambientales de las vías respiratorias es imperativo. Utilizar una máscara para protegerse del clima frío con frecuencia previene la disnea y el broncoespasmo ocasionados por exposición al aire frío y el viento.

Las infecciones del tracto respiratorio han probado ser una amenaza para la vida de personas con EPOC grave. Una persona con EPOC debe evitar exponerse a otras con infecciones conocidas del tracto respiratorio y asistir a reuniones multitudinarias durante períodos del año en que la influenza y las infecciones del tracto respiratorio prevalecen. La inmunización contra influenza e infecciones neumocócicas disminuye la probabilidad de que se presenten.

Mantener y mejorar el funcionamiento físico y psicológico es una parte importante del programa terapéutico para personas con EPOC. Un programa de rehabilitación pulmonar de largo plazo puede reducir de modo significativo las hospitalizaciones y contribuir de forma mensurable a la capacidad personal para

controlar y afrontar su padecimiento de una manera positiva. Este programa incluye ejercicios respiratorios que se centran en restablecer la función del diafragma, reducir el trabajo respiratorio y mejorar el intercambio de gases. El acondicionamiento físico con entrenamiento de ejercicios apropiados incrementa el consumo máximo de oxígeno y reduce el esfuerzo ventilatorio y la frecuencia para una determinada carga de trabajo. Las estrategias de simplificación del trabajo y mantenimiento de energía pueden ser necesarias cuando la afectación es grave.

El tratamiento farmacológico de EPOC incluye el empleo de broncodilatadores, incluidos adrenérgicos y anticolinérgicos inhalados. Los agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados son el pilar del tratamiento para EPOC. Se sugiere que los agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados de acción prolongada pueden ser aún más efectivos que las formas de acción corta del fármaco. Los fármacos anticolinérgicos (p. ej., bromuro de aprotropio y bromuro de tiotropio), que se administran por inhalación, producen broncodilatación al bloquear receptores colinérgicos parasimpáticos que contraen el músculo liso bronquial. Estos medicamentos, que se administran por inhalación, producen broncodilatación por efecto de su acción directa en las vías respiratorias grandes y no cambian la composición o viscosidad de la mucosidad bronquial. También reducen el volumen de esputo sin alterar su viscosidad. Como estos fármacos tienen un inicio más lento y una duración de acción más prolongada, suelen emplearse con regularidad y no con base en la necesidad. Existen inhaladores que combinan un fármaco anticolinérgico con un agonista β_2 -adrenérgico.

Los corticoesteroides inhalados con frecuencia se emplean en el tratamiento de EPOC; hay controversia en relación con su utilidad. Es posible que una explicación de la falta de efecto se relacione con el hecho de que los corticoesteroides prolongan la acción de los neutrófilos y, por lo tanto, no suprimen la inflamación neutrofílica que se observa en la EPOC. Ya que los corticoesteroides son útiles para aliviar los síntomas de asma, podrían beneficiar a personas con asma concurrente con EPOC. Los corticoesteroides inhalados también podrían ser beneficiosos para tratar exacerbaciones agudas de la EPOC al minimizar los efectos indeseables que a menudo acompañan el empleo sistémico.

El tratamiento con oxígeno se prescribe para personas seleccionadas con hipoxemia significativa (PO_2 arterial <55 mm Hg). La administración de oxígeno de flujo bajo continuo (1 l/min a 2 l/min) para mantener los niveles de PO_2 arteriales entre 55 mm Hg y 65 mm Hg disminuye la disnea y la hipertensión pulmonar, y mejora la función neuropsicológica y la tolerancia a la

actividad. El objetivo global de la oxigenoterapia es mantener una saturación de oxígeno de hemoglobina de por lo menos el 90%⁴⁵. Puesto que el impulso ventilatorio relacionado con la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores periféricos no tiene lugar hasta que la PO₂ arterial disminuye a cerca de 60 mm Hg o menos, el incremento de la PO₂ arterial por arriba de 60 mm Hg tiende a deprimir el estímulo hipóxico para la ventilación y a menudo conduce a hipoventilación y retención de dióxido de carbono.

Bronquiectasia

La bronquiectasia es un tipo común de EPOC que se caracteriza por la dilatación permanente de los bronquios y bronquiolos secundaria a destrucción de músculo y tejido de soporte elástico como resultado de un ciclo continuado de infección e inflamación (figura 37-13). No es una enfermedad primaria, sino que se considera secundaria a la adquisición de infecciones frecuentes. En el pasado, la bronquiectasia a menudo seguía a una neumonía bacteriana necrosante que con frecuencia complicaba el sarampión, la tos ferina o la influenza. La tuberculosis se relacionaba comúnmente con la bronquiectasia. Por lo tanto, con el advenimiento de los antibióticos que tratan de modo más efectivo infecciones respiratorias como la tuberculosis y con la inmunización contra tos ferina y sarampión, la prevalencia de bronquiectasia ha disminuido de manera notable excepto en personas que viven con FQ.

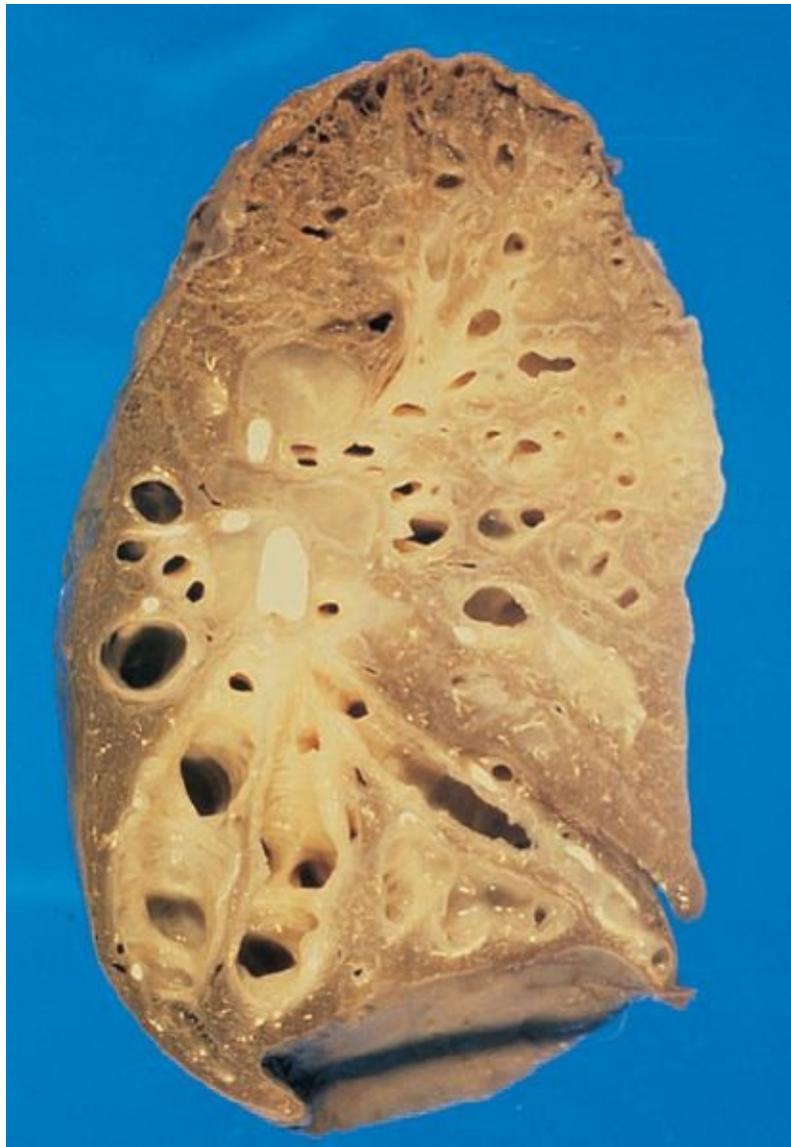


FIGURA 37-13 • Bronquiectasia. El lóbulo superior resecado muestra los bronquios muy dilatados, con engrosamiento de las paredes bronquiales y colapso y fibrosis del parénquima pulmonar (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 545, figura 12.10). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Etiología y patogénesis

La obstrucción por mucosidad y la infección crónica persistente son las causas de la bronquiectasia. Sin importar cuál podría ocurrir primero, ambas causan daño a las paredes bronquiales, y ocasionan debilitamiento y dilatación. En el examen general, la dilatación bronquial se clasifica como sacular, cilíndrica o varicosa. La bronquiectasia sacular afecta la tercera a cuarta generación proximal de bronquios³⁷. Estos bronquios se tornan muy dilatados y terminan en sacos

dilatados, con colapso y fibrosis de más tejido pulmonar distal. La bronquiectasia cilíndrica implica dilatación uniforme y moderada de las generaciones sexta a octava de las vías respiratorias. Es una forma más leve de enfermedad que la bronquiectasia sacular y causa menos síntomas. La bronquiectasia varicosa afecta las ramificaciones segunda a octava de los bronquios y da como resultado bronquios que se asemejan a venas varicosas. La obliteración bronquial no es grave y pueden presentarse varios síntomas.

La bronquiectasia puede manifestarse en 1 de 2 formas: como un proceso obstructivo local que afecta un lóbulo o segmento de un pulmón, o como un proceso difuso que afecta gran parte de ambos pulmones³⁷. La *bronquiectasia localizada* se debe con más frecuencia a padecimientos como tumores, cuerpos extraños y tapones de mucosidad que producen atelectasia e infección por obstrucción del drenaje de las secreciones bronquiales. Puede afectar cualquier área del pulmón y el área está determinada por el sitio de la obstrucción o infección. La *bronquiectasia generalizada* suele ser bilateral y más a menudo afecta los lóbulos inferiores. Se debe en gran medida a afectaciones heredadas de mecanismos huéspedes o trastornos adquiridos que permiten la introducción de microorganismos infecciosos en las vías respiratorias. Incluyen padecimientos heredados como FQ, en la que la obstrucción de las vías respiratorias es causada por una alteración de la función mucociliar normal; estados de inmunodeficiencia congénitos o adquiridos, que predisponen a infecciones del tracto respiratorio; infección pulmonar (p. ej., tuberculosis, infecciones micóticas y absceso pulmonar); y exposición a gases tóxicos que causan obstrucción de vías respiratorias.

Manifestaciones clínicas

La bronquiectasia se relaciona con diversas anomalías que afectan profundamente la función respiratoria, incluidas atelectasia, obstrucción de las vías respiratorias más pequeñas y bronquitis difusa. Las personas con bronquiectasia tienen infección broncopulmonar recurrente, tos, producción de cantidades copiosas de esputo purulento y maloliente, y hemoptisis. La pérdida de peso y la anemia son comunes.

Además, las manifestaciones de bronquiectasia son similares a las de la bronquitis crónica y el enfisema. Como en los 2 padecimientos anteriores, la obstrucción bronquial crónica conduce a disnea y cianosis marcadas. Los dedos en palillo de tambor, que no suelen observarse en otros tipos de enfermedades pulmonares obstructivas, son más frecuentes en la bronquiectasia moderada a avanzada.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la historia clínica y estudios de imágenes. El padecimiento a menudo se evidencia en radiografías torácicas. El estudio de TC torácicas de alta resolución permite establecer el diagnóstico definitivo. La exactitud del diagnóstico es importante porque la broncoscopia o la cirugía pueden ser paliativas o curativas en algunos tipos de enfermedad obstructiva.

El tratamiento consiste en el reconocimiento y tratamiento oportunos de la infección junto con drenaje postural regular y fisioterapia torácica. Las personas con este trastorno se benefician de muchas de las medidas de rehabilitación y tratamiento que se utilizan para la bronquitis crónica y el enfisema.

Fibrosis quística

La FQ, que es la causa principal de enfermedad respiratoria crónica grave en niños, es un trastorno autosómico recesivo que afecta las glándulas exocrinas del revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, gastrointestinal y reproductor³⁹. La FQ afecta a cerca de 30 000 niños y adultos en Estados Unidos y más de 10 millones de personas son portadoras asintomáticas del gen defectuoso³⁹. El gen defectuoso, el regulador transmembra de la fibrosis quística (RTFQ), y su producto proteínico causan mucosidad gruesa excesiva que obstruye los pulmones y el páncreas. Además de la enfermedad respiratoria crónica, la FQ se manifiesta mediante insuficiencia exocrina pancreática y elevación de cloruro de sodio en el sudor. Pólipos nasales, infecciones sinusales, pancreatitis y colelitiasis también se observan con la FQ. La mayoría de niños con FQ tiene ausencia bilateral congénita del conducto deferente con azoospermia.

Etiología y patogénesis

La FQ es causada por mutaciones en un solo gen en la rama larga del cromosoma 7 que codifica el RTFQ, que funciona como un canal de cloruro (Cl⁻) en membranas celulares epiteliales. Las mutaciones en el gen RTFQ hacen que la membrana epitelial sea relativamente permeable al ion cloruro (figura 37-14). Hay más de 1 000 cambios posibles de RTFQ. Sin embargo, el 70% de los individuos con fibrosis quística tienen F 508, que es una eliminación de 3 bases que causan la pérdida de fenilalanina y un fenotipo más grave⁴⁰. Otros tienen una pérdida parcial de RTFQ, de modo que su fenotipo es menos grave y con frecuencia pasa inadvertido hasta que sufren una lesión aguda como neumonía y pueden requerir intubación y ventilación mecánica.

El impacto en la alteración del transporte de Cl^- es relativamente específico del tejido. En las glándulas sudoríparas, la concentración de sodio (Na^+) y Cl^- que se secretan en el lumen de la glándula permanece sin cambio, mientras que la reabsorción de Cl^- a través del *RTFQ* y la reabsorción acompañante de Na^+ en los conductos de la glándula dejan de ocurrir. Este defecto explica la alta concentración de NaCl en el sudor de personas con *FQ*⁴⁰. En el epitelio de las vías respiratorias normales, el Cl^- es secretado en el lumen de las vías respiratorias a través del *RTFQ*. El transporte alterado de Cl^- conduce en última instancia a una serie de fenómenos secundarios que incluyen incremento de la absorción de Na^+ y agua de las vías respiratorias hacia la sangre. Esto disminuye el contenido de agua del manto mucociliar que cubre el epitelio respiratorio y hace que se vuelva más viscoso. La deshidratación resultante de la capa mucosa conduce a función mucociliar defectuosa y acumulación de secreciones viscosas que obstruyen las vías respiratorias y predisponen a infecciones pulmonares recurrentes. Anomalías de transporte similares y fenómenos fisiopatológicos tienen lugar en los conductos pancreático y biliar, y los conductos deferentes en los niños.

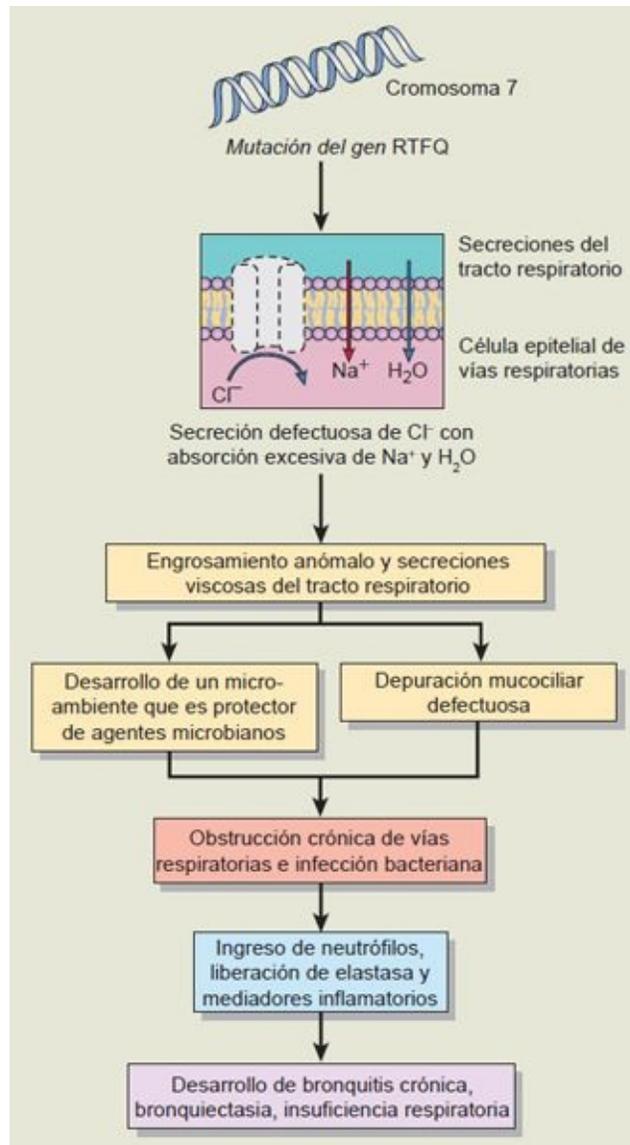


FIGURA 37-14 • Patogénesis de la fibrosis quística.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones respiratorias de la FQ son causadas por la acumulación de mucosidad viscosa en los bronquios, alteración de la depuración mucociliar e infecciones pulmonares. Bronquiolitis y bronquitis crónicas son las manifestaciones pulmonares iniciales. Sin embargo, después de meses y años, los cambios estructurales en la pared bronquial conducen a bronquiectasia. Además de la obstrucción de vías respiratorias, el defecto genético básico que se presenta con la FQ predispone a infección crónica con un número sorprendentemente limitado de microorganismos, de los que *Pseudomonas aeruginosa* es el más común⁴⁰. Poco después del nacimiento, ocurre la infección

inicial con patógenos bacterianos y se relaciona con una respuesta inflamatoria neutrofílica excesiva que parece ser independiente de la infección misma. Hay evidencia de que las células epiteliales de las vías respiratorias de la FQ o líquidos superficiales proveen un ambiente favorable para albergar estos microorganismos. *P. aeruginosa*, en particular, tiene una propensión a experimentar transformación mucoide en este ambiente⁴⁰. El polisacárido complejo producido por estos microorganismos proporciona un ambiente hipóxico y genera una biopelícula que protege la *Pseudomonas* contra antimicrobianos. La inflamación pulmonar es otra causa de deterioro de la función respiratoria en personas con FQ y es posible que preceda al inicio de la infección crónica.

La función pancreática a menudo es en cierto grado anómala en individuos con FQ. Esteatorrea, diarrea y dolor y malestar abdominales son comunes. En el recién nacido, el íleo meconial puede causar obstrucción intestinal, un padecimiento mortal si no se trata. El grado de compromiso pancreático es muy variable. En algunos niños, el defecto es relativamente leve y en otros, la afectación es grave y deteriora la absorción intestinal. Además de insuficiencia pancreática exocrina, puede haber hiperglucemia, sobre todo después de los 10 años de edad, cuando muchas personas con FQ desarrollan diabetes mellitus³⁹.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico y tratamiento oportunos son importantes para retrasar el inicio y la gravedad de la enfermedad crónica en niños con FQ. El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones respiratorias y gastrointestinales típicas de la FQ, antecedente de FQ en un hermano o resultado positivo en el tamizaje neonatal. Las pruebas de laboratorio confirmatorias incluyen prueba del sudor, valoración de las propiedades bioeléctricas de epitelios respiratorios en la membrana nasal y pruebas genéticas para mutaciones del gen *RTFQ*. La *prueba del sudor*, por medio de iontoforesis de pilocarpina para recoger el sudor seguida del análisis químico de su contenido de cloruro, es el método diagnóstico estándar. Los recién nacidos con FQ tienen concentraciones sanguíneas altas de tripsinógeno inmunorreactivo, al parecer como resultado de la obstrucción pancreática. El *tamizaje neonatal* consiste en una prueba de determinación de tripsinógeno inmunorreactivo.

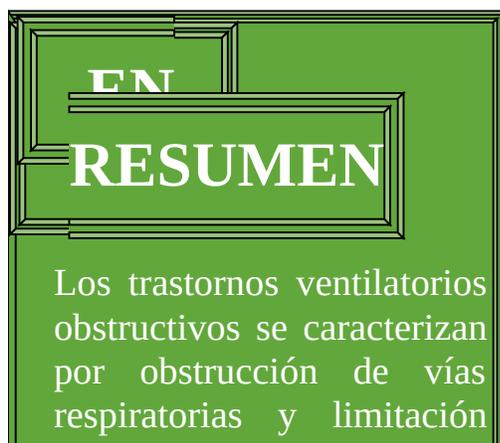
Veinte años después de clonar el gen *RTFQ*, aún no hay tratamientos aprobados para corregir los defectos genéticos de la FQ o revertir las anomalías del transporte de iones relacionadas con el *RTFQ* disfuncional. Los fármacos enfocados en el gen *RTFQ*, que se conocen como tratamiento de reparación de

proteínas, están probándose y se prevé que se usarán en el futuro¹³. Así, las medidas de tratamiento se dirigen a hacer más lenta la progresión de la disfunción orgánica secundaria y secuelas como la infección pulmonar crónica y la insuficiencia pancreática⁴¹. Incluyen administración de antibióticos para prevenir y controlar las infecciones, fisioterapia torácica (percusión torácica y drenaje postural) y fármacos mucolíticos para prevenir la obstrucción de vías respiratorias, y restitución de enzimas pancreáticas y tratamiento nutricional.

La antibioticoterapia apropiada dirigida contra patógenos bacterianos aislados del tracto respiratorio es un componente esencial del manejo de la enfermedad pulmonar por FQ. Las indicaciones para antibióticos orales incluyen presencia de síntomas respiratorios e identificación de microorganismos patógenos en cultivos del tracto respiratorio. Los antibióticos intravenosos se emplean para síntomas progresivos e inexorables.

Las personas con FQ que tienen pérdida completa de la función exocrina del páncreas y la digestión inadecuada de grasas y proteínas requiere ajustes en la dieta, restitución de enzimas pancreáticas y vitaminas y minerales complementarios. Muchos individuos con FQ tienen necesidades calóricas más altas de lo normal debido al incremento del trabajo respiratorio y quizá como resultado de la mayor actividad metabólica relacionada con el defecto básico. La dosis de enzima pancreática y el tipo de producto se individualizan para cada paciente.

El progreso de la enfermedad es variable. El control médico mejorado ha dado lugar a supervivencia prolongada. En la actualidad, muchas personas con la enfermedad tienen una esperanza de vida de 30, 40 o más años³⁹. El trasplante pulmonar está se emplea como tratamiento para personas con enfermedad pulmonar en etapa terminal. Las esperanzas actuales residen en la investigación que haría el tratamiento génico una alternativa factible para personas con la enfermedad.



del flujo de aire espiratorio. El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que se distingue por hiperreactividad, estrechamiento y remodelación de las vías respiratorias. Las células T_1H se diferencian en respuesta a microbios y estimulan la diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina (Ig) M e IgG. En tanto que las células T_2H responden a alérgenos y estimulan las células B para que se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE, sintetizan factores de crecimiento de mastocitos y reclutan y activan eosinófilos. En personas con asma alérgica, la diferenciación de células T al parecer se sesga hacia una respuesta de T_2H inflamatoria. Se cree que factores tanto genéticos como ambientales juegan un papel en el desarrollo del asma o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La EPOC describe un grupo de padecimientos que se caracterizan por la

obstrucción del flujo de aire en los pulmones. Entre las afecciones relacionadas con EPOC están el enfisema, la bronquitis crónica y la bronquiectasia. El enfisema se caracteriza por la pérdida de la elasticidad pulmonar, agrandamiento anómalo permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales e hiperinflación de los pulmones. La bronquitis crónica es causada por inflamación de las vías respiratorias mayores y pequeñas, y se caracteriza por edema e hiperplasia de las glándulas submucosas y secreción excesiva de moco hacia el árbol bronquial. El diagnóstico de bronquitis crónica requiere el antecedente de tos productiva crónica que persiste durante por lo menos 3 meses y durante por al menos 2 años consecutivos en ausencia de otra enfermedad. El enfisema y la bronquitis crónica se manifiestan por incompatibilidad entre ventilación y perfusión. Conforme la enfermedad avanza, los signos de dificultad respiratoria y alteración del intercambio

de gases se hacen evidentes, y se desarrolla hipercapnia e hipoxemia. La bronquiectasia es una forma menos común de EPOC que se caracteriza por la dilatación anómala de los bronquios principales relacionada con infección y destrucción de las paredes bronquiales.

La FQ es un trastorno genético autosómico recesivo manifestado por enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia exocrina pancreática e incremento de la concentración de cloruro de sodio en el sudor. Este trastorno es causado por una mutación de un solo gen en la rama larga del cromosoma 7 que codifica el *RTFQ*, que funciona en el transporte epitelial del ion cloruro. El defecto causa secreciones de la glándula exocrina que se vuelven excesivamente viscosas, lo que promueve la colonización del tracto respiratorio por *P. aeruginosa* y otros microorganismos como *Staphylococcus aureus*. La acumulación de moco viscoso en los bronquios, la función mucociliar

deteriorada y la infección contribuyen al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica y a la reducción de la esperanza de vida.



ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES CRÓNICAS (RESTRICTIVAS)

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enunciar la diferencia entre enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y enfermedades pulmonares intersticiales en relación con su patología y manifestaciones.
- Citar las características de los polvos ocupacionales que determinan su patogenicidad en términos de producción de neumoconiosis.
- Describir la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática.
- Describir las causas de la neumonitis por hipersensibilidad.
- Describir la fisiopatología sistémica de la afectación de órganos en la sarcoidosis.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) difusas son un grupo diverso de trastornos pulmonares que producen cambios inflamatorios y fibróticos similares en el intersticio o los tabiques interalveolares del pulmón. Como el resultado de las EPI es un pulmón no distensible, comúnmente se clasifican como trastornos pulmonares restrictivos. En contraste con las enfermedades pulmonares obstructivas, los pulmones son rígidos y difíciles de expandir, a pesar de que las vías respiratorias funcionan con normalidad.

Etiología y patogénesis de las enfermedades pulmonares intersticiales

Las EPI pueden ser agudas o insidiosas al inicio. Su evolución puede avanzar de manera rápida, lenta o permanecer estática. Incluyen enfermedades pulmonares ocupacionales, como neumoconiosis, que son causadas por inhalación de polvos

orgánicos como sílice, polvo de carbón y asbestos; neumonitis por hipersensibilidad⁴²; enfermedades pulmonares secundarias a exposición a fármacos tóxicos (p. ej., metotrexate, bleomicina, fenitoína, amiodarona); y trastornos granulomatosos como sarcoidosis (recuadro 37-2). Algunas de las EPI más comunes son ocasionadas por exposición a polvo y partículas inhaladas y, en otras, no se identifica ninguna causa específica.

En contraste con las enfermedades pulmonares obstructivas, que afectan sobre todo las vías respiratorias pulmonares, los trastornos pulmonares intersticiales ejercen sus efectos en el colágeno y el tejido conectivo elástico que se encuentra en el delicado intersticio de las paredes alveolares. Ciertas EPI afectan la parte distal de los alvéolos y causan restricciones fisiológicas y volúmenes pulmonares reducidos⁸. Otras EPI impactan el intersticio más cercano a la cara proximal del acino cerca de los bronquiolos, lo cual ocasiona obstrucción fisiológica pero no afecta los volúmenes pulmonares⁸. Muchas de estas enfermedades afectan también las vías respiratorias, arterias y venas. En general, estas enfermedades pulmonares comparten un patrón de disfunción pulmonar que incluye volúmenes pulmonares reducidos, disminución de la capacidad pulmonar de difusión y diversos grados de hipoxemia.

Se piensa que estos trastornos son iniciados por cierto tipo de lesión del epitelio pulmonar que es seguida de un proceso inflamatorio que afecta los alvéolos y el intersticio pulmonar. Una acumulación de células inflamatorias e inmunitarias produce daño continuo al tejido pulmonar y reemplazo de tejido pulmonar que funciona normalmente por tejido fibroso cicatricial.

Manifestaciones clínicas

En general, las EPI se caracterizan por cambios clínicos consistentes con cambios pulmonares restrictivos más que obstructivos, aunque algunas personas tienen ambos componentes. Las personas con EPI tienen disnea, taquipnea y, en algún momento, cianosis, sin evidencia de sibilancias o signos de obstrucción de las vías respiratorias. Suele haber un inicio insidioso de dificultad respiratoria que al principio se presenta durante el ejercicio y puede avanzar al punto en el que la persona queda incapacitada por completo. Por lo común, una persona con una enfermedad pulmonar restrictiva respira con un patrón de respiración taquipneico, en el que la frecuencia respiratoria se incrementa y el volumen corriente se reduce. Este patrón respiratorio sirve para mantener el volumen por minuto, pero reduce el trabajo respiratorio porque implica menos trabajo mover aire por las vías respiratorias con una tasa mayor de la que se requiere para

distender un pulmón rígido a fin de acomodar un volumen corriente más grande. Es posible que se desarrolle tos no productiva, en particular con la exposición continua al irritante inhalado, junto con dedos en palillo de tambor de manos y pies.

RECUADRO 37-2

CAUSAS DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL*

Inhalantes ocupacionales y ambientales

Neumoconiosis

- Neumoconiosis del minero de carbón.
- Silicosis.
- Asbestosis.

Neumonitis por hipersensibilidad

- Pulmón de granjero.
- Pulmón de criador de palomas.

Fármacos y productos terapéuticos

Fármacos contra el cáncer

- Bleomicina.
- Busulfán.
- Ciclofosfamida.
- Metotrexate.

Amiodarona

Enfermedad pulmonar inmunitaria

Sarcoidosis

Enfermedad vascular del colágeno

- Lupus sistémico eritematoso.
- Artritis reumatoide.
- Esclerodermia.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

Los volúmenes pulmonares, incluidas la capacidad vital y la CPT, se reducen en la EPI. En contraste con la EPOC, en la que los flujos respiratorios

disminuyen, el VEF_1 suele conservarse, aun cuando la relación entre VIF_1 y CVF podría incrementarse. Aunque los gases sanguíneos arteriales en reposo por lo general son normales en etapas tempranas de la enfermedad, los niveles de PO_2 arterial puede descender durante el ejercicio. En personas con enfermedad avanzada, la hipoxemia a menudo está presente, incluso en reposo. En las etapas tardías, se desarrolla hipercapnia y acidosis respiratoria. Se cree que alteraciones en la membrana alvéolocapilar, así como un incremento de la derivación resultante de regiones no ventiladas del pulmón, afectan la difusión de gases en personas con EPI.

Diagnóstico y tratamiento

Para el diagnóstico de EPI se requieren los antecedentes personales y familiares completos, con énfasis particular en la exposición a factores ambientales, ocupacionales y otros lesivos. Las radiografías torácicas y otras imágenes pueden usarse como método diagnóstico inicial, y las placas seriales a menudo se emplean para seguir el avance de la enfermedad. Una muestra de biopsia pulmonar quirúrgica para estudio histológico y cultivo es el examen diagnóstico preferido⁸.

Los objetivos del tratamiento para personas con EPI se centran en identificar y eliminar el agente dañino, suprimir la respuesta inflamatoria, evitar el avance de la enfermedad y proporcionar tratamiento de apoyo para personas con enfermedad avanzada. En general, las medidas de tratamiento varían con el tipo de enfermedad pulmonar. Los fármacos inmunodepresores y corticoesteroides que se utilizan en las etapas tardías, como oxigenoterapia y medidas para prevenir la infección, son similares a los descritas para personas con EPOC. El trasplante de pulmón puede ser el único tratamiento potencialmente efectivo para algunas.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

- Las EPI son resultado de afecciones inflamatorias que afectan las estructuras interalveolares del pulmón y producen fibrosis y rigidez pulmonar.
- Un pulmón rígido y no distensible es difícil de inflar, lo que incrementa

- el trabajo respiratorio y reduce la tolerancia al ejercicio por hipoxemia.
- Como resultado del mayor esfuerzo necesario para expandir el pulmón, las personas con EPI tienden a tomar respiraciones pequeñas pero más frecuentes.

Enfermedades pulmonares intersticiales ocupacionales y ambientales

Las EPI ocupacionales y ambientales incluyen neumoconiosis, EPI inducidas por fármacos y enfermedades por hipersensibilidad. Las *neumoconiosis* son causadas por la inhalación de polvos inorgánicos y partículas de materia. Las *enfermedades por hipersensibilidad* se deben a inhalación de polvos orgánicos y antígenos ocupacionales relacionados. Un tercer tipo de enfermedad pulmonar ocupacional, la bisinosis, un trastorno que afecta a los trabajadores del algodón, tiene las características de las neumoconiosis y las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad.

Entre las neumoconiosis están la silicosis, que se observa en mineros de roca dura, trabajadores de la fundición, limpiadores con chorros de arena, alfareros y trabajadores de la industria de la pizarra; la neumoconiosis del minero de carbón; la asbestosis, hallada en mineros de asbestos, fabricantes de productos de asbestos e instaladores y removedores de aislantes de asbestos; la talcosis, que se presenta en mineros, moledores de talco o consumidores de drogas y lactantes o niños pequeños que inhalan de forma accidental polvo que contiene talco; y la beriliosis, vista en trabajadores de la extracción de minerales y la producción de aleaciones. El peligro de exposición a polvo de asbestos no se restringe al lugar de trabajo. El polvo se difunde en el ambiente general porque se utilizó en la construcción de edificios y en otras aplicaciones antes de que se conocieran sus riesgos para la salud. Se ha mezclado en pinturas y yeso, envuelto alrededor de tuberías de agua y calefacción, empleado para aislar secadoras de cabello y tejido en cortinas de teatro, almohadillas térmicas y cubiertas de mesas de planchar.

Los determinantes etiológicos importantes en el desarrollo de neumoconiosis son el tamaño de la partícula de polvo, su naturaleza química y capacidad para incitar la destrucción pulmonar, y la concentración de polvo y la duración de la exposición a él. Las partículas más peligrosas son aquellas de 1 μm a 5 μm ⁴². El aire inspirado lleva estas pequeñas partículas a las estructuras alveolares, mientras que las partículas más grandes quedan atrapadas en la nariz

o los revestimientos mucosos de las vías respiratorias y son eliminadas por el manto mucociliar. Las excepciones son los asbestos y las partículas de talco, cuyo tamaño varía de 30 μm a 60 μm pero encuentran su camino a los alvéolos debido a su densidad.

Los macrófagos pulmonares deben eliminar todas las partículas en los alvéolos. Se cree que los macrófagos transportan partículas engullidas desde los bronquiolos pequeños y los alvéolos, que no tienen cilios ni células secretoras de moco, hasta el escalador mucociliar o los canales linfáticos para eliminarlas del pulmón. Esta función depuradora se obstaculiza cuando la función del macrófago es afectada por factores como el humo de cigarrillo, el consumo de alcohol y las reacciones de hipersensibilidad. Esto contribuye a explicar la mayor incidencia de enfermedad pulmonar entre fumadores que se exponen a asbestos. En la silicosis, la ingestión de partículas de sílice conduce a la destrucción de macrófagos pulmonares y la liberación de sustancias que producen inflamación y fibrosis⁴². La tuberculosis y otras enfermedades ocasionadas por micobacterias son frecuentes en personas con silicosis. Como los macrófagos son responsables de proteger los pulmones de tuberculosis, su destrucción explica el incremento de la susceptibilidad a la tuberculosis en personas con silicosis.

La concentración de algunos polvos en el ambiente influye fuertemente en sus efectos pulmonares. Por ejemplo, la silicosis aguda sólo se observa en personas cuyas ocupaciones conllevan exposición intensa al polvo de sílice durante períodos cortos. Se observa en individuos que utilizan chorros de arena a presión para limpiar y pulir ladrillos y los interiores de tanques corroídos, en excavadores de túneles y en perforadores de roca, sobre todo si taladran en arenisca. La silicosis aguda es una enfermedad de progreso rápido, que por lo general conduce a discapacidad grave y muerte en 5 años a partir del diagnóstico. En contraste con la silicosis aguda, que se debe a la exposición a concentraciones en extremo altas de polvo de sílice, los síntomas relacionados con la exposición crónica de bajo nivel al polvo de sílice no suelen desarrollarse sino hasta después de muchos años de exposición y después los síntomas a menudo son insidiosos al principio y avanzan con lentitud.

Enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos

Los fármacos pueden causar diversas alteraciones agudas y crónicas de la función pulmonar. Por ejemplo, algunos de los fármacos citotóxicos (p. ej., bleomicina, busulfán, metotrexate, ciclofosfamida) que se usan en el tratamiento del cáncer producen daño pulmonar como resultado de la toxicidad directa del

fármaco y al estimular el ingreso de células inflamatorias a los alvéolos⁴². La amiodarona, un fármaco que se emplea para tratar las arritmias cardíacas resistentes, se secuestra de manera preferencial en el pulmón y causa neumonitis significativa en un 5% a un 15% de las personas a las que se administra⁴².

Neumonitis por hipersensibilidad

Los trastornos pulmonares ocupacionales por hipersensibilidad (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad, denominada también alveolitis alérgica extrínseca) son ocasionados por exposición prolongada y a menudo intensa a polvos orgánicos inhalados y antígenos ocupacionales relacionados⁸. Las personas afectadas tienen una sensibilidad intensificada al antígeno. Las formas más comunes de neumonitis por hipersensibilidad son el pulmón de granjero, que resulta de la exposición al heno mohoso; el pulmón de criados de palomas, provocado por exposición a suero, excremento o plumas de las aves; la bagazosis, de la caña de azúcar contaminada; y el pulmón del humidificador o acondicionador de aire, causado por el moho en los reservorios de agua de estos aparatos. A diferencia del asma, este tipo de reacción por hipersensibilidad afecta sobre todo los alvéolos. Estos trastornos causan enfermedad pulmonar fibrótica progresiva, que puede prevenirse mediante la eliminación del agente ambiental.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es un trastorno sistémico en el que se encuentran granulomas en los tejidos y sistemas orgánicos afectados, en particular el pulmón y el sistema linfático⁸. Una característica importante es que estos granulomas se observan en ausencia de factores exógenos (infección o ambiental) que se sabe causan inflamación granulomatosa. El trastorno afecta de modo predominante a personas de 10 a 40 años de edad, aunque también aparece en personas mayores. La incidencia de sarcoidosis en Estados Unidos se aproxima a 10,9 de 100 000 personas por año para caucásicos y a 35,5 de 100 000 personas por año para afroamericanos⁸.

Etiología y patogénesis

La lesión característica de la sarcoidosis es el granuloma no caseificante. A diferencia de las lesiones granulomatosas de la tuberculosis y la histoplasmosis, la acumulación de macrófagos tisulares que componen los granulomas en la sarcoidosis no muestra evidencia de necrosis o caseificación. Además de los

granulomas, en los que a menudo se observan células gigantes multinucleares, con frecuencia hay alveolitis o inflamación de los alvéolos.

La causa de la sarcoidosis se desconoce. Se cree que el trastorno podría ser resultado de exposición de personas genéticamente predispuestas a factores ambientales específicos⁴³. El apoyo para una influencia genética se deriva de estudios epidemiológicos que muestran una incidencia más alta en afroamericanos y poblaciones escandinavas. Evidencia adicional proviene de la concentración familiar de la enfermedad. El análisis de genes de antígeno leucocitario humano (ALH) localizados en el complejo de histocompatibilidad principal sugiere también que genes de ALH únicos pueden vincularse con la susceptibilidad a la enfermedad y el pronóstico. A pesar de los avances, que incluyen la identificación de factores genéticos de sarcoidosis, aún no se determina un factor etiológico específico.

Manifestaciones clínicas

La sarcoidosis tiene manifestaciones variables y evolución impredecible en la que cualquier sistema orgánico puede afectarse. Los órganos que más comúnmente manifiestan síntomas son pulmones, ganglios linfáticos, piel y ojos. Las personas con sarcoidosis con frecuencia buscan asistencia médica ya sea como resultado de anomalías detectadas en una radiografía torácica incidental o por el inicio insidioso de síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos no productiva, dolor torácico) o signos y síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, transpiración, anorexia, pérdida de peso, fatiga y mialgia)⁴². La afectación ocular (uveítis anterior) y la cutánea (pápulas y placas de la piel) son manifestaciones extratorácicas en particular comunes, pero puede haber hallazgos neuromusculares, hematológicos, hepáticos, endocrinos y de ganglios linfáticos^{8, 42}.

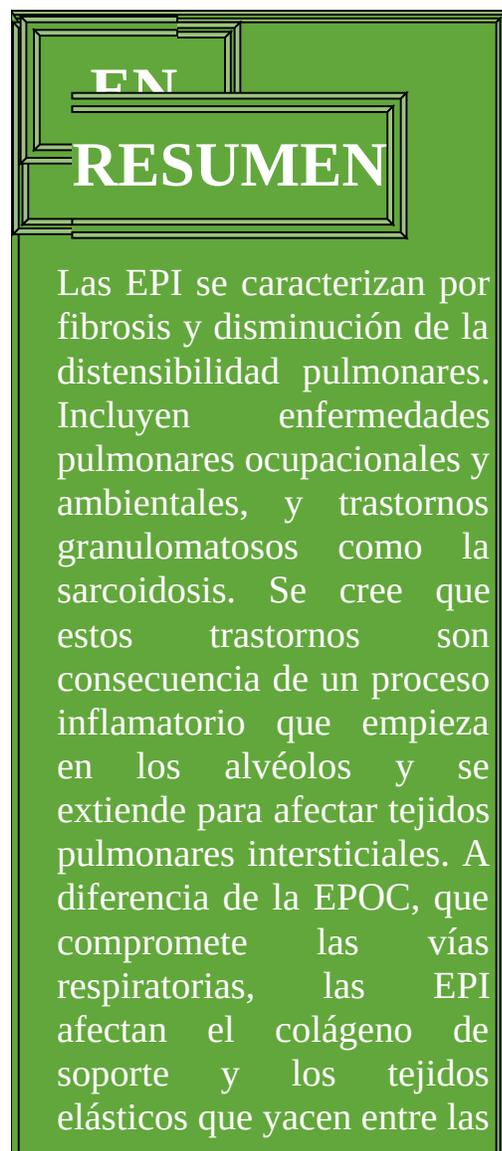
La sarcoidosis sigue una evolución impredecible que se caracteriza por cronicidad progresiva o períodos de actividad alternados con remisiones, algunas veces permanentes, que pueden ser espontáneas o inducidas por el tratamiento con corticoesteroides. Al parecer la enfermedad se relaciona con función inmunitaria anómala puesto que hay un incremento en la relación de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ y mayor concentración de citocinas proinflamatorias⁸. Alrededor del 65% al 75% de las personas se recupera con anomalías clínicas y radiográficas mínimas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en interrogatorio y exploración física,

pruebas para excluir otras enfermedades, radiografía torácicas y biopsia para confirmar granulomas no caseificantes. El empleo de gammagrafía por TC e imágenes de resonancia magnética (IRM) como métodos sistemáticos para el diagnóstico de sarcoidosis aún es controversial. Por ejemplo, aunque la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a menudo se incrementa en la sarcoidosis, no es específica y por tanto se considera controversial⁸.

El tratamiento se dirige a interrumpir el proceso inflamatorio granulomatoso característico de la enfermedad y controlar las complicaciones relacionadas. Cuando el tratamiento está indicado, se emplean fármacos corticoesteroides. Estos producen depuración del pulmón, según observa en la radiografía torácica, y mejoran la función pulmonar, pero se desconoce si modifican el resultado a largo plazo de la enfermedad.



**EN
RESUMEN**

Las EPI se caracterizan por fibrosis y disminución de la distensibilidad pulmonares. Incluyen enfermedades pulmonares ocupacionales y ambientales, y trastornos granulomatosos como la sarcoidosis. Se cree que estos trastornos son consecuencia de un proceso inflamatorio que empieza en los alvéolos y se extiende para afectar tejidos pulmonares intersticiales. A diferencia de la EPOC, que compromete las vías respiratorias, las EPI afectan el colágeno de soporte y los tejidos elásticos que yacen entre las

vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Estas enfermedades pulmonares, por lo general, disminuyen los volúmenes pulmonares, reducen la capacidad pulmonar de difusión y causan diversos grados de hipoxemia. Como la distensibilidad pulmonar disminuye, las personas con esta forma de enfermedad pulmonar tienden a mantener su volumen por minuto mediante un patrón respiratorio rápido y poco profundo.



TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la causa del embolismo pulmonar y las manifestaciones clínicas del trastorno.
- Describir la fisiopatología de los trastornos pulmonares hipertensivos.
- Describir el fundamento de la hipertrofia ventricular derecha con cardiopatía pulmonar.

Cuando la sangre se mueve por los capilares pulmonares, el contenido de oxígeno se incrementa y el de dióxido de carbono disminuye. Estos procesos dependen de la compatibilidad de la ventilación (es decir, intercambio de gases) y la perfusión (es decir, flujo sanguíneo). En esta sección se analizan 2 problemas principales de la circulación pulmonar: el embolismo y la hipertensión pulmonar.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

- Los tromboémbolos pulmonares son coágulos de sangre que se originan en el sistema venoso sistémico y se alojan en un vaso sanguíneo pulmonar cuando se mueven del hemicardio derecho hacia y a través de la circulación pulmonar.
- La hipertensión pulmonar es la presión arterial pulmonar elevada. Puede surgir como un trastorno primario de las arterias pulmonares en el que el engrosamiento anómalo de la pared vascular incrementa la resistencia al flujo sanguíneo o como un trastorno secundario ocasionado por padecimientos pulmonares crónicos o condiciones ambientales que producen hipoxemia y constricción consecuente de pequeñas arterias pulmonares, alteraciones cardíacas que incrementan la presión venosa pulmonar o trastornos tromboembólicos que obstruyen los vasos sanguíneos pulmonares.

Embolismo pulmonar

El embolismo pulmonar se desarrolla cuando una sustancia transportada en la sangre se aloja en una rama de la arteria pulmonar y obstruye el flujo sanguíneo. El embolismo puede consistir en un trombo (figura 37-15), aire que se inyectó de modo accidental durante la infusión intravenosa, grasa movilizada desde la médula ósea después de una fractura o desde un depósito de grasa traumatizado, o líquido amniótico que entró a la circulación materna después de la ruptura de las membranas durante el parto. Cerca de 50 000 muertes por año en Estados Unidos se deben a embolismo pulmonar⁴².

Etiología y patogénesis

Casi todos los émbolos pulmonares son trombos secundarios a la trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores y superiores⁴². La presencia de trombosis en las venas profundas de las piernas o la pelvis a menudo no se sospecha hasta que el embolismo pulmonar tiene lugar. Los efectos de los émbolos en la circulación pulmonar se relacionan con obstrucción mecánica de la circulación pulmonar y reflejos neurohumorales que causan

vasoconstricción. La obstrucción del flujo pulmonar causa broncoconstricción refleja en el área pulmonar afectada, ventilación residual e intercambio de gases afectado, y pérdida de tensioactivo alveolar. Pueden presentarse hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha cuando hay vasoconstricción masiva por un émbolo grande. Aunque es posible que haya áreas pequeñas de infarto, el infarto pulmonar franco es poco común.



FIGURA 37-15 • Embolismo pulmonar. La arteria pulmonar principal y su bifurcación fueron abiertas para revelar un émbolo grande en silla de montar (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 275, figura 7-12). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Entre los factores fisiológicos que contribuyen a la trombosis venosa se encuentra la tríada de Virchow, que consiste en estasis venosa, lesión endotelial

venosa y estados de hipercoagulabilidad. Las trombofilias (p. ej., insuficiencia de antitrombina III, insuficiencia de proteínas C y S, mutación del factor V de Leiden) son un grupo de trastornos heredados que afectan la coagulación y hacen a un individuo propenso al desarrollo de tromboembolos venosos⁴². La estasis venosa y la lesión endotelial venosa pueden ser resultado de reposo en cama prolongado, traumatismo, intervención quirúrgica, parto, fracturas de cadera y fémur, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, y lesión de la médula espinal. Las personas que se someten a una operación ortopédica o de cáncer ginecológico están en riesgo particular, así como las inmobilizadas. La hipercoagulabilidad se relaciona con varios factores. Las células cancerosas pueden producir trombina y sintetizar factores de precoagulación, lo que aumenta el riesgo de tromboembolismo. Se considera que el consumo de anticonceptivos, el embarazo y el tratamiento de reposición hormonal incrementan la resistencia a los anticoagulantes endógenos.



Refiérase al análisis de las causas del embolismo pulmonar de la Sra. French. La señora French, a quien conoció al comienzo de la unidad, se presentó al departamento de urgencias con ardor en su pantorrilla derecha. Esto se debió a que el émbolo se originó en la vena safena de su pierna derecha y luego se liberó y viajó hacia la circulación pulmonar. Los antecedentes de tabaquismo y consumo de anticonceptivos orales a base de estrógeno de la señora French incrementaron su riesgo de desarrollar trombos porque estos factores causan vasoconstricción e inflamación.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del embolismo pulmonar dependen del tamaño y la ubicación de la obstrucción. Dolor torácico, disnea e incremento de la frecuencia respiratoria son los signos y síntomas más frecuentes del embolismo pulmonar. El infarto pulmonar a menudo causa dolor pleurítico que cambia con la respiración; es más grave en la inspiración y menos grave en la espiración. La hipoxemia moderada sin retención de dióxido de carbono se presenta como resultado del intercambio de gases deteriorado. Pequeños émbolos que se alojan en las ramificaciones periféricas de la arteria pulmonar pueden pasar inadvertidos a menos que la persona esté comprometida, como los adultos mayores o los individuos con enfermedad aguda. Los émbolos pequeños repetidos reducen de manera gradual el tamaño del lecho capilar pulmonar y producen hipertensión pulmonar. Las personas con émbolos de tamaño moderado con frecuencia tienen dificultad respiratoria acompañada de dolor

pleurítico, aprensión, fiebre ligera y tos productiva de esputo con manchas de sangre. A menudo se desarrolla taquicardia para compensar la oxigenación reducida y el patrón respiratorio es rápido y poco profundo. Las personas con émbolos masivos suelen experimentar colapso repentino, dolor torácico subesternal devastador, *shock* y algunas veces pérdida de la conciencia. El pulso es rápido y débil, la tensión sanguínea baja, las venas del cuello se distienden y la piel está cianótica y diaforética. Los émbolos pulmonares a menudo son mortales.



Refiérase al análisis de las características clínicas del embolismo pulmonar de la Sra. French. Al presentarse, la frecuencia cardíaca de la Sra. French era alta (132 lmp) y el electrocardiografía (ECG) mostró taquicardia sinusal. Su respiración era rápida y poco profunda. En una persona con embolismo pulmonar, la taquicardia y la taquipnea a menudo se presentan para compensar la oxigenación reducida.

Diagnóstico

El diagnóstico de embolismo pulmonar se basa en signos y síntomas clínicos, determinaciones de gases sanguíneos, estudios de trombosis venosa, troponina, prueba de dímero d, gammagrafías pulmonares y helicoidales por TC torácicas. Los estudios de laboratorio y las placas radiológicas son útiles para descartar otras afecciones que podrían originar síntomas similares. Como es posible que los émbolos causen un incremento de la resistencia vascular pulmonar, la ECG puede emplearse para detectar signos de tensión cardíaca derecha.

Ya que la mayoría de los émbolos pulmonares es consecuencia de TVP, estudios venosos como *ecografía de compresión de extremidad inferior*, la *pletismografía de impedancia* y la *venografía de contraste* con frecuencia se usan como procedimientos diagnósticos iniciales. De éstos, la ecografía de compresión de extremidad inferior es un medio no invasivo importante para detectar TVP. La *prueba de dímero D* implica la medición de dímero d plasmático, un producto de la degradación de factores de coagulación que se activa como resultado de un fenómeno tromboembólico. Los niveles de troponina pueden incrementarse debido al estiramiento del ventrículo derecho por un infarto pulmonar grande. La *gammagrafía de ventilación-perfusión* utiliza a albúmina radiomarcada, que se inyecta por vía intravenosa, y un gas radiomarcado, que se inhala. Se utiliza una cámara de cintilación (γ) para explorar los distintos segmentos pulmonares en cuanto a flujo sanguíneo y distribución del gas radiomarcado. Los gammagrafías de ventilación-perfusión

sólo son útiles cuando sus resultados son normales o indican una alta probabilidad de embolismo pulmonar. La *angiografía por TC helicoidal (en espiral)* requiere la administración de un medio de radiocontraste intravenoso. Es sensible para detectar émbolos en las arterias pulmonares proximales y constituye otro método diagnóstico. La *angiografía pulmonar* implica el paso de un catéter venoso por el hemicardio derecho y hacia la arteria pulmonar bajo fluoroscopia. Aunque se mantiene como el método de diagnóstico más exacto, se efectúa con poca frecuencia porque es un procedimiento invasivo. Durante este procedimiento a veces se realiza una embolectomía.



Refiérase al análisis del diagnóstico del embolismo pulmonar de la Sra. French. La prueba del dímero d implica la medición de dímero d plasmático, un producto de degradación de factores de coagulación que se activaron como resultado de un fenómeno tromboembólico. Recuérdese que los niveles de dímero d de la Sra. French eran altos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de los émbolos pulmonares se centran en prevenir la TVP y el desarrollo de tromboémbolos; proteger los pulmones de la exposición a tromboémbolos cuando se presentan; y, en el caso de émbolos pulmonares grandes que ponen en riesgo la vida, mantener la vida y restablecer el flujo sanguíneo pulmonar. Es posible que el tratamiento tromboembólico con activador plasminógeno tisular recombinante esté indicado en personas con émbolos múltiples o grandes.

La prevención se dirige a identificar a las personas en riesgo, prevenir la estasis venosa y los estados de hipercoagulabilidad, y detectar de manera temprana trombosis venosa. Es importante que las personas empiecen a moverse tan pronto como sea posible después de una intervención quirúrgica o enfermedad. Quienes están en riesgo pueden usar medias elásticas de compresión gradual y botas de compresión neumática intermitente para evitar la estasis venosa. La interrupción quirúrgica de la vena cava puede estar indicada cuando el embolismo pulmonar constituye un riesgo para la vida.

La profilaxis farmacológica comprende la administración de fármacos anticoagulantes. El tratamiento anticoagulante se utiliza para disminuir la probabilidad de TVP, tromboembolismo y embolismo pulmonar mortal después de procedimientos quirúrgicos mayores. La heparina de bajo peso molecular, que puede administrarse por vía subcutánea en un contexto ambulatorio, puede usarse para personas con riesgo de largo plazo para el desarrollo de

tromboémbolos.

Hipertensión pulmonar

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión diseñado para acomodar diversas cantidades de sangre provenientes del hemicardio derecho y facilitar el intercambio de gases. La arteria pulmonar principal y las ramificaciones mayores son vasos distensibles de pared relativamente delgada. Las arteriolas pulmonares distales también tienen la pared delgada y la capacidad de dilatarse, colapsarse o constreñirse, lo que depende de la presencia de sustancias vasoactivas liberadas de las células endoteliales del vaso, influencias neurohumorales, velocidad de flujo, presión de oxígeno y ventilación alveolar.

La *hipertensión pulmonar* es un trastorno caracterizado por elevación de la presión dentro de la circulación pulmonar, a saber, en el sistema arterial pulmonar. La elevación de la presión puede ser aguda o crónica, de acuerdo con los factores causales.

Etiología y patogénesis

Varios factores contribuyen a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), incluidos disminución del área de sección transversal de las arterias pulmonares, pérdida de vasos sanguíneos por procesos de cicatrización o destructivos que afectan las paredes alveolares, vasoconstricción en respuesta a hipoxia, necesidad de acomodar la entrada excesiva de flujo sanguíneo sin ningún cambio anatómico en las arterias pulmonares o arteriolas, u oclusión del flujo de salida de la circulación pulmonar por presiones altas al interior de la aurícula o el ventrículo izquierdos.

El trastorno puede deberse a cambios en la pared arterial, a menudo denominada *hipertensión arterial pulmonar*, o desarrollarse como un padecimiento secundario relacionado con la oclusión de la circulación pulmonar por émbolos pulmonares o interrupción de la circulación pulmonar por enfermedad cardíaca o pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar

El término *hipertensión arterial pulmonar* (HAP) se utilizan para describir un tipo de hipertensión pulmonar que tiene su origen en las arterias pulmonares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la hipertensión pulmonar en 5 grupos relacionados con su mecanismo de enfermedad⁴⁴:

- Grupo I: hipertensión arterial pulmonar o idiopática.
- Grupo II: hipertensión venosa pulmonar.
- Grupo III: hipertensión pulmonar relacionada con hipoxemia.
- Grupo IV: hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica crónica o embólica.
- Grupo V: diversos trastornos que causan HAP⁴⁴.

La HAP es un trastorno raro y debilitante que se caracteriza por proliferación anómala y contracción de músculo liso vascular, anomalías de coagulación y fibrosis marcada de la íntima que conduce a obliteración u obstrucción de las arterias y arteriolas pulmonares (figura 37-16). El incremento de presión resultante produce insuficiencia cardíaca derecha progresiva, gasto cardíaco bajo y muerte si no recibe tratamiento. En la década pasada hubo avances notables en el tratamiento de la HAP, con tratamientos médicos dirigidos a vías específicas que se cree que desempeñan funciones patogénicas en el desarrollo del trastorno. A pesar de estos logros, la HAP aún es una afección grave que pone en riesgo la vida.

Etiología y patogénesis. La forma familiar de HAP al parecer se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia variable pero baja, con ciertas personas que heredan el rasgo sin exhibir la enfermedad. El gen del receptor tipo II de proteína ósea morfogenéticas (*BMP2*, por sus siglas en inglés), que codifica para un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento transformante (FCT- β) se identificó como causante de la HAP familiar. Se cree que las mutaciones en estos receptores evitan que TGF- β y moléculas relacionadas ejerzan un efecto inhibitorio en el músculo liso y la proliferación de células endoteliales⁴⁵. Otros factores relacionados con HAP comprenden trastornos vasculares del colágeno (p. ej., esclerodermia), fármacos y toxinas, infección virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido⁴².

Aunque los mecanismos específicos responsables de los cambios vasculares que se observan en la HAP se desconocen, se han propuesto varios. Incluyen expresión intensificada del transportador de serotonina, niveles reducidos de óxido nítrico y prostaciclina, y niveles incrementados de varios factores de crecimiento, como endotelina, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento derivado de plaquetas. El factor relajante del endotelio, el óxido nítrico, es un potente vasodilatador pulmonar que se produce localmente en el pulmón y tiene efectos profundos en la relajación y proliferación del músculo liso. La endotelina 1 es un péptido sintetizado por el endotelio vascular que tiene

efectos vasoconstrictores y paracrinos potentes en el músculo liso vascular. El endotelio produce también prostaciclina (PGI₂), un inhibidor de la agregación plaquetaria y vasodilatador potente. Resultados de estudios que relacionan estos mecanismos con la estructura y función de la circulación arterial pulmonar ya se han traducido en tratamientos dirigidos a la HAP, con la probabilidad de que se investigarán más en el futuro.

Manifestaciones clínicas. La HAP está definida por elevación persistente de la presión de las arterias pulmonares con presiones ventriculares izquierdas normales, lo que la diferencia de la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo. Por lo general, los síntomas avanzan de dificultad respiratoria y disminución de la tolerancia al ejercicio a insuficiencia cardíaca derecha, con edema periférico notable y limitaciones funcionales. Otros síntomas frecuentes incluyen fatiga, angina y síncope (desvanecimiento) o casi síncope.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria se basa en la ausencia de trastornos que causan hipertensión secundaria y presiones arteriales pulmonares promedio mayores que 25 mm Hg en reposo o 30 mm Hg con el ejercicio.

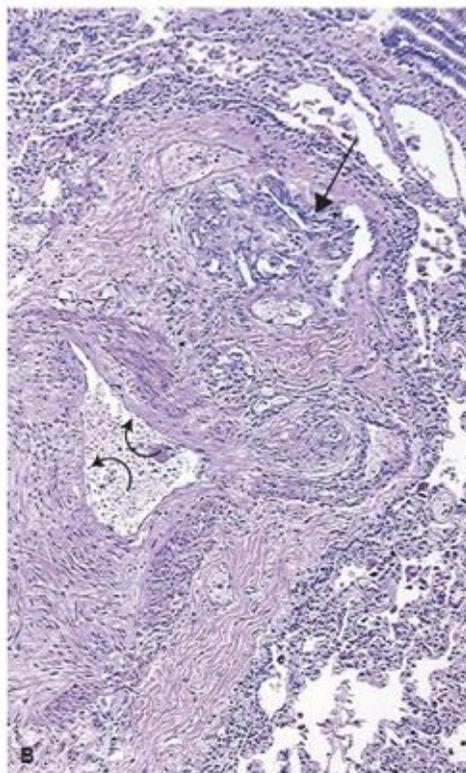
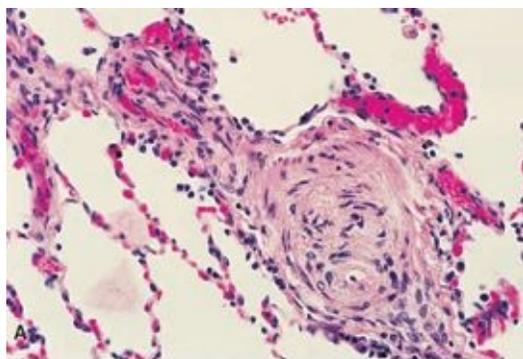


FIGURA 37-16 • Hipertensión arterial pulmonar. Una pequeña arteria pulmonar ocluida por fibrosis concéntrica de la íntima y engrosamiento de la media (de Rubin R., Strayer D. S. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 592, figura 12-75). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento consiste en medidas para mejorar la función cardíaca derecha como un medio para reducir la fatiga y el edema periférico. El oxígeno complementario podría usarse para incrementar la tolerancia al ejercicio. Este recurso a menudo mejora los síntomas, a veces de forma drástica, en personas que no responden a otros vasodilatadores. El sildenafil un inhibidor muy selectivo de la fosfodiesterasa 5, que actúa de manera similar al óxido nítrico para producir vasodilatación, es otro tratamiento de la hipertensión pulmonar⁴⁶. El trasplante pulmonar podría ser una alternativa para personas que no

responden a otros tratamientos.

Hipertensión pulmonar secundaria

Aunque la hipertensión pulmonar puede desarrollarse como un trastorno primario, casi todos los casos son secundarios a padecimientos como hipoxemia crónica por EPOC, EPI o alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño; resistencia incrementada al drenaje venoso pulmonar por afecciones como disfunción diastólica del hemicardio izquierdo o trastornos de las válvulas mitral o aórtica; o trastornos tromboembólicos crónicos.

Etiología y patogénesis. La exposición continua de los vasos pulmonares a la hipoxemia es una causa común de hipertensión pulmonar. A diferencia de los vasos sanguíneos de la circulación sistémica, la mayoría de los cuales se dilata en respuesta a hipoxemia e hipercapnia, los vasos pulmonares se constriñen. El estímulo para la constricción al parecer se origina en los espacios aéreos cercanos a las ramificaciones más pequeñas de las arterias pulmonares. En regiones pulmonares que están mal ventiladas, la respuesta es adaptativa porque desvía el flujo sanguíneo lejos de las áreas mal ventiladas hacia aquellas que están más adecuadamente ventiladas. Sin embargo, este efecto se torna menos beneficioso a medida que más áreas del pulmón se vuelven mal ventiladas. La hipertensión pulmonar es un problema común en personas con EPOC o EPI avanzadas. También puede desarrollarse a grandes altitudes en personas con pulmones normales. Las personas que experimentan hipoxemia marcada durante el sueño (p. ej., quienes tienen apnea del sueño) a menudo presentan elevaciones notables de la presión arterial pulmonar.

La elevación de la presión venosa pulmonar es frecuente en padecimientos tales como los trastornos de la válvula mitral o la disfunción diastólica ventricular izquierda. En cada una de estas alteraciones, la presión auricular izquierda elevada se transmite a la circulación pulmonar. Los incrementos continuos de la presión auricular izquierda pueden ocasionar hipertrofia medial y engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas, lo que ocasiona hipertensión sostenida. Otra causa de hipertensión pulmonar secundaria es la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar causada por tromboémbolos pulmonares. Las personas que reciben tratamiento pronto para tromboembolismo pulmonar agudo con anticoagulantes rara vez presentan hipertensión pulmonar. Sin embargo, algunos individuos desarrollan obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar debido a la resolución alterada de los tromboémbolos.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Los signos y síntomas de

hipertensión pulmonar secundaria reflejan tanto la presión arterial pulmonar elevada como la enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. Así como en la hipertensión pulmonar primaria, el diagnóstico se basa en resultados radiográficos, ecocardiografía y ecografía Doppler. Las medidas de tratamiento se dirigen al trastorno subyacente. El tratamiento con vasodilatadores podría estar indicado para algunas personas.

Cardiopatía pulmonar

El término *cardiopatía pulmonar* se refiere a la insuficiencia cardíaca derecha secundaria a la enfermedad pulmonar primaria o hipertensión pulmonar. Las presiones incrementadas y el trabajo producen hipertrofia y, por último, insuficiencia ventricular derecha. Las manifestaciones de cardiopatía pulmonar incluyen los signos y síntomas de la enfermedad pulmonar primaria, y los signos de la insuficiencia cardíaca del lado derecho. Los signos de insuficiencia cardíaca del lado derecho incluyen congestión venosa, edema periférico, dificultad respiratoria y tos productiva, que empeora durante períodos de insuficiencia cardíaca. Plétora (es decir, rubor), cianosis y piel caliente y húmeda pueden ser resultado de la policitemia compensatoria y la desaturación de la sangre arterial que acompañan a la enfermedad pulmonar crónica. Es posible que la somnolencia y la conciencia alterada se presenten como consecuencia de la retención de dióxido de carbono. El manejo de la cardiopatía pulmonar se centra en el tratamiento de la enfermedad pulmonar y la insuficiencia cardíaca (figura 37-17). El tratamiento de bajo flujo de oxígeno puede usarse para reducir la hipertensión pulmonar y la policitemia relacionada con la hipoxemia grave causada por la enfermedad pulmonar crónica.



sustancia que se transporta en la sangre se aloja en una rama de la arteria pulmonar y obstruye el flujo sanguíneo. El émbolo puede consistir en un trombo, aire, grasa o líquido amniótico. La forma más frecuente son los tromboémbolos que se originan en los canales venosos profundos de las extremidades inferiores. La hipertensión pulmonar es la elevación de la presión arterial pulmonar. Se clasifica en 5 grupos. *Cardiopatía pulmonar* describe la insuficiencia cardíaca derecha causada por enfermedad pulmonar primaria e hipertensión pulmonar prolongada.



TRASTORNOS RESPIRATORIOS AGUDOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los cambios pulmonares patológicos que se observan en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Describir las manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria aguda.
- Diferenciar entre las causas y manifestaciones de la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica/hipoxémica.
- Describir el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

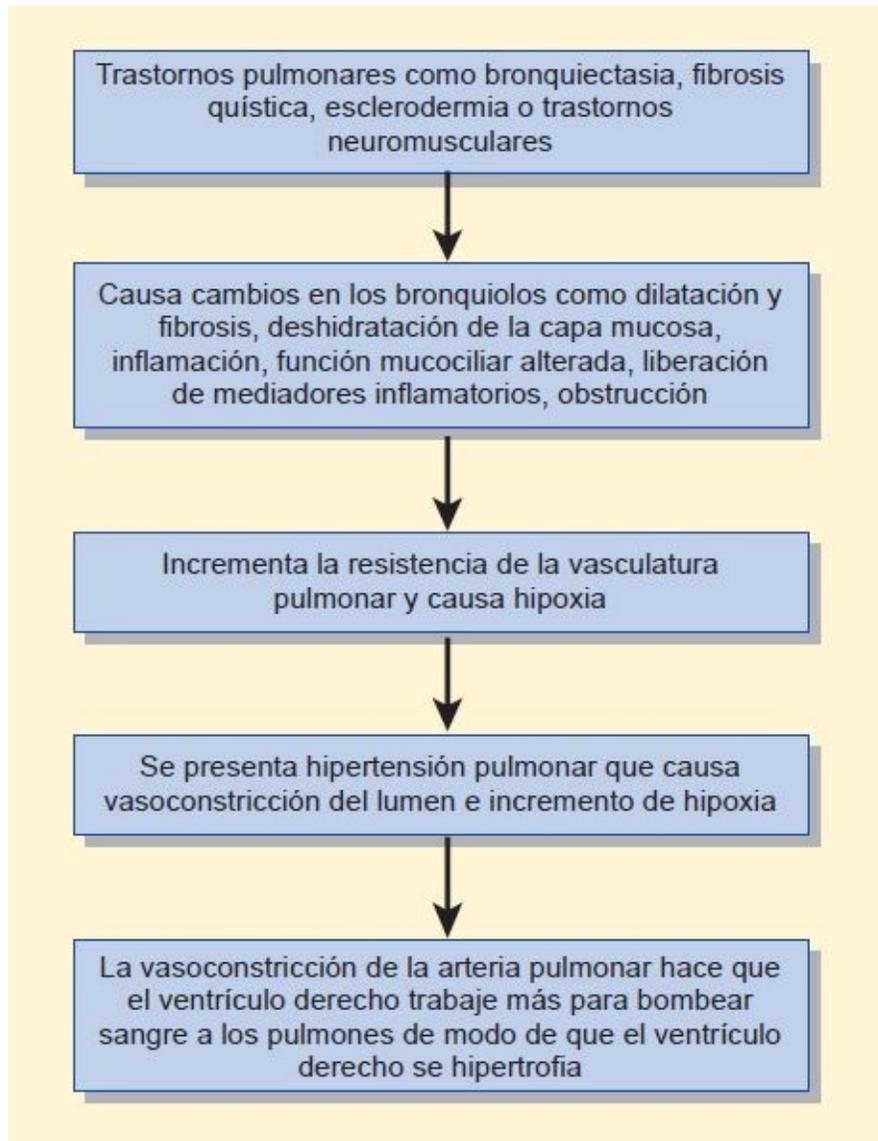


FIGURA 37-17 • Patogénesis de la cardiopatía pulmonar.

La función del sistema respiratorio es añadir oxígeno a la sangre y extraer dióxido de carbono. Las alteraciones de esta función se presentan en el síndrome de dificultad respiratoria/lesión pulmonar aguda y la insuficiencia respiratoria aguda. Aunque los mecanismos que interrumpen el intercambio de gases pueden variar, ambas afecciones constituyen una situación que amenaza la vida con altos riesgos de morbilidad y mortalidad.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se describió primero en 1967 en adultos y se llamó inicialmente *síndrome de dificultad respiratoria del adulto*. Más tarde se renombró *síndrome de dificultad respiratoria aguda* porque también afecta a los niños. Después de una conferencia de consenso en 1994, la lesión pulmonar aguda (LPA) y el SDRA se diferenciaron por el grado de hipoxemia, evaluado por la relación PF (PO_2 a FiO_2)⁴⁷. El SDRA es un aspecto más grave de la LPA y se diferencia sobre todos con fines de intervención temprana, prevención e investigación.

El SDRA puede ser resultado de diversos padecimientos, incluidos aspiración de contenido gástrico, traumatismo mayor (con o sin émbolos de grasa), septicemia secundaria a la infección pulmonar o no pulmonar, pancreatitis aguda, trastornos hematológicos, fenómenos metabólicos y reacciones a fármacos y toxinas (recuadro 37-3).

Etiología y patogénesis

Aunque varias afecciones pueden conducir a LPA/SDRA, todas producen cambios pulmonares patológicos similares que comprenden lesión celular epitelial difusa con permeabilidad incrementada de la membrana alveolocapilar (figura 37-18). El incremento de la permeabilidad permite que líquido, proteínas plasmáticas y células sanguíneas salgan del compartimiento vascular hacia el intersticio y alvéolos pulmonares⁴⁸. El daño de células alveolares difusas da lugar a acumulación de líquido, inactivación de tensioactivo y formación de una membrana hialina que es impermeable al intercambio de gases. Conforme la enfermedad avanza, el trabajo respiratorio se incrementa en gran medida cuando el pulmón se torna rígido y es más difícil de insuflar. Hay derivación intrapulmonar incrementada de sangre, intercambio afectado de gases e hipoxemia refractaria a pesar de la oxigenoterapia complementaria alta. El intercambio de gases se compromete aún más por el colapso alveolar resultante de anomalías en la producción de tensioactivo. Cuando la lesión del epitelio alveolar es grave, la reparación epitelial desorganizada puede ocasionar fibrosis (figura 37-19).

La patogénesis de LPA/SDRA no es clara, aunque ambas respuestas inflamatorias, locales y sistémicas, a menudo tienen lugar cuando las personas diagnosticadas con SDRA ya tienen síndrome de fuga capilar en otros órganos como el páncreas. Los neutrófilos se acumulan al principio de la evolución del trastorno y se considera que desempeñan una función en la patogénesis de LPA/SDRA. Los neutrófilos activados sintetizan y liberan diversos productos, incluidos enzimas proteolíticas, especies tóxicas de oxígeno y productos

fosfolipídicos que incrementan la respuesta inflamatoria y causan más lesión al endotelio capilar y el epitelio alveolar.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Clínicamente, LPA/SDRA está marcado por el inicio rápido de la dificultad respiratoria, casi siempre en 12 h a 18 h del accidente iniciador, incremento de la frecuencia respiratoria y signos de insuficiencia respiratoria. Se observa hipoxemia marcada que es refractaria al tratamiento con oxígeno complementario, con disminución resultante de la relación PF. Muchas personas con SDRA tienen una respuesta sistémica que produce insuficiencia orgánica múltiple, en particular de los sistemas renal, gastrointestinal, cardiovascular y nervioso central. La radiografía torácica muestra infiltrados bilaterales del tejido pulmonar en ausencia de disfunción cardíaca.

RECUADRO 37-3

CONDICIONES POSIBLE DESARROLLO SDRA*

Aspiración

Ahogamiento cercano.
Aspiración del contenido gástrico.

Fármacos, toxinas y factores de tratamiento

Consumo de cocaína pura.
Heroína.
Inhalación de gases (p., ej. humo amoníaco).
Respiración de altas concentraciones de oxígeno.
Radiación.

Infecciones

Septicemia.

Trauma y shock

Quemaduras.
Embolismo graso.
Trauma torácico.

Coagulación intravascular diseminada

Transfusiones sanguíneas múltiples

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

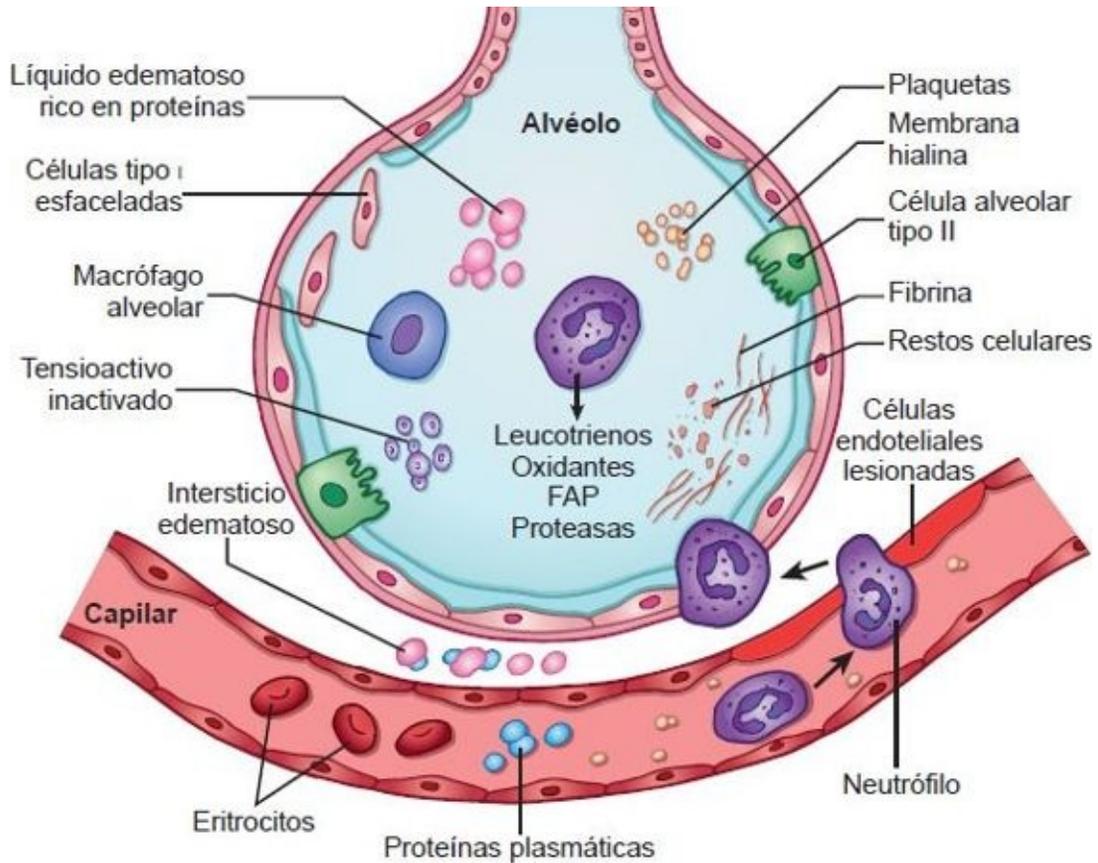


FIGURA 37-18 • Mecanismo de los cambios pulmonares en el SDRA. La lesión y la permeabilidad incrementada de la membrana capilar alveolar permiten que líquido, proteína, restos celulares, plaquetas y células sanguíneas salgan del compartimiento vascular y entren al intersticio y los alvéolos. Los neutrófilos activados liberan diversos productos que dañan las células alveolares y dan lugar a edema, inactivación de tensoactivo y formación de membrana hialina. (FAP, factor activador de plaquetas).

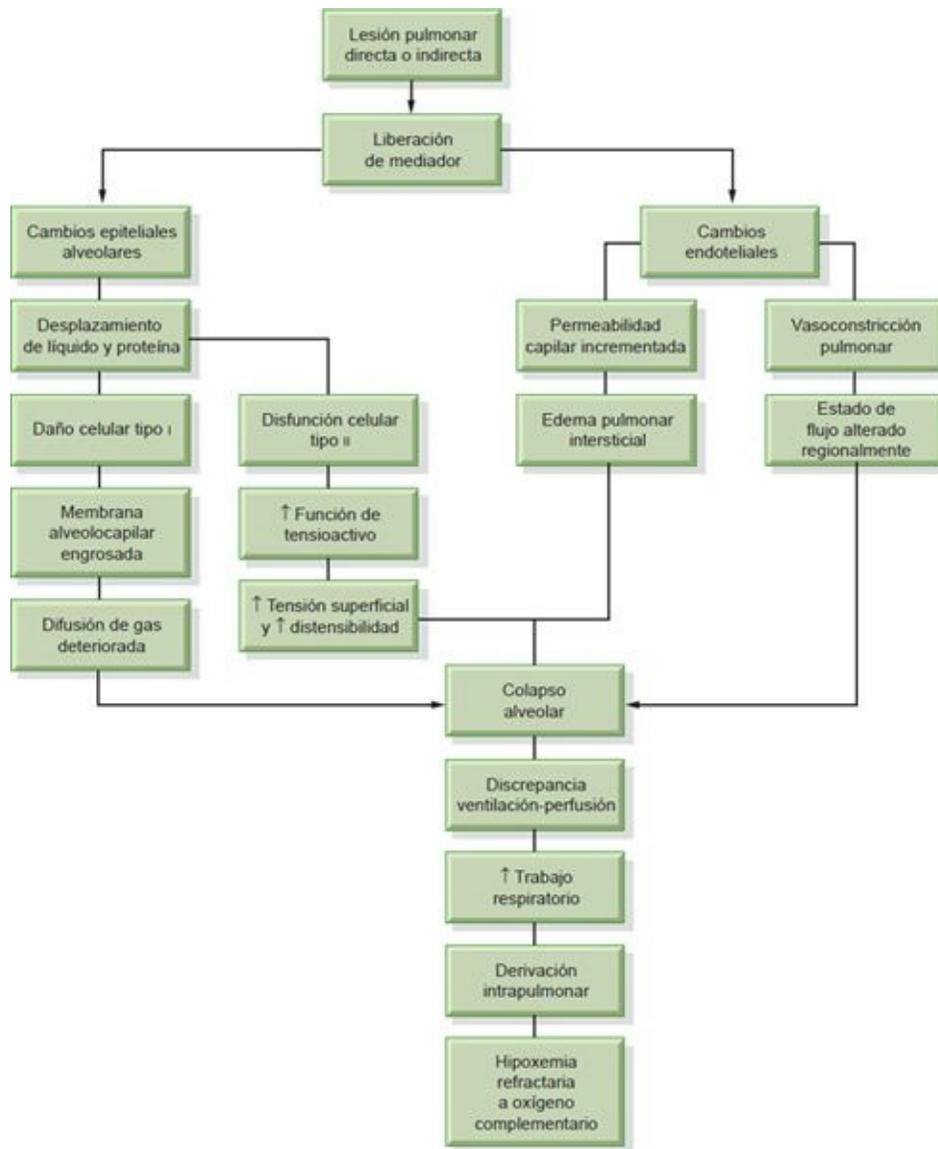


FIGURA 37-19 • Cascada fisiopatológica. Se inicia por una lesión, que desencadena la liberación de mediador. Los efectos múltiples producen cambios en alvéolos, tejido vascular y bronquios. El efecto último es discrepancia ventilación-perfusión e hipoxemia refractaria (de Morton P. G. Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9^a ed., p. 675). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del SDR son suministrar oxígeno a órganos vitales y proporcionar atención de apoyo hasta que la afección que causa el proceso patológico se revierta y los pulmones hayan tenido oportunidad de sanar⁵⁰. Tal vez se requiera ventilación asistida con concentraciones altas de oxígeno para corregir la hipoxemia. Se han hecho estudios extensos para determinar las presiones y volúmenes óptimos para corregir la hipoxemia

además de evitar más lesiones pulmonar es provocada por barotraumatismo, que a menudo se ven con la mecánica de la ventilación. Se han hallado también fórmulas nutricionales específicas para emplearse en estas personas con SDRA e IRA con el fin de mejorar los resultados⁵⁰.

Insuficiencia respiratoria aguda

La insuficiencia respiratoria puede considerarse un fallo en el intercambio de gases debida a insuficiencia cardíaca o pulmonar. No es una enfermedad específica pero puede desarrollarse en el curso de varios padecimientos que deterioran la ventilación, comprometen la concordancia entre ventilación y perfusión o afectan la difusión de gases. La insuficiencia respiratoria aguda puede presentarse en personas previamente sanas como resultado de enfermedad aguda o traumatismo que afecta el sistema respiratorio, o desarrollarse en el curso de una enfermedad neuromuscular o pulmonar crónica.

La insuficiencia respiratoria es una afección en la que el sistema respiratorio falla en una o ambas de sus funciones de intercambio de gases: oxigenación de la sangre venosa mixta y eliminación de dióxido de carbono. Puede decirse que la función del sistema respiratorio consiste en 2 aspectos: intercambio de gases (movimiento de gases por la membrana alveolocapilar) y ventilación (movimiento de gases hacia y desde los alvéolos por la acción de los músculos respiratorios, el centro respiratorio en el SNC y las vías que conectan los centros en el SNC con los músculos respiratorios). Por tanto, la insuficiencia respiratoria comúnmente se divide en 2 tipos:

1. Insuficiencia respiratoria hipoxémica secundaria al fallo de la función pulmonar de intercambio de gases.
2. Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica debida al fallo ventilatorio⁵².

La clasificación no debe aplicarse de manera tan rígida porque los trastornos pulmonares que afectan el intercambio de gases pueden complicarse por fallo ventilatorio. Además, es posible que el fallo ventilatorio se acompañe de trastornos pulmonares que afectan la difusión de gases. Las causas de la insuficiencia respiratoria se resumen en el recuadro 37-4.

Insuficiencia respiratoria hipoxémica

En personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica, dos factores

fisiopatológicos principales contribuyen a la disminución del PO₂ arterial: la discrepancia ventilación-perfusión o difusión afectada.

Discrepancia ventilación-perfusión. La discrepancia entre ventilación y perfusión tiene lugar cuando las áreas del pulmón son ventiladas pero no perfundidas o cuando las áreas son perfundidas pero no ventiladas. La hipoxemia suele observarse en situaciones en que la discrepancia ventilación-perfusión es más grave en relación con la hipercapnia que aquella que se observa en la hipoventilación. La discrepancia de ventilación y perfusión a menudo se ve en personas con EPOC avanzada. Estos trastornos contribuyen a la retención de dióxido de carbono al reducir la ventilación alveolar efectiva, incluso cuando la ventilación total se mantiene. Esto se debe a que una región del pulmón no está perfundida y el intercambio de gases no puede realizarse o a que un área del pulmón no es ventilada. Mantener una tasa de ventilación alta evita de modo eficaz la hipercapnia, pero también incrementa el trabajo respiratorio.

RECUADRO 37-4

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA*

Insuficiencia respiratoria hipoxémica

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Enfermedad pulmonar intersticial (restrictiva). Neumonía grave.

Atelectasia.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica

Obstrucción de la vía respiratoria superior

 Infección (p. ej., epiglotitis).

 Laringoespasma.

 Tumores.

Debilidad o parálisis de músculos respiratorios

 Lesión cerebral.

 Sobredosis de fármacos.

 Síndrome de Guillain-Barré.

 Distrofia muscular.

 Lesión de la médula espinal.

Lesión de la pared torácica

Difusión afectada

Edema pulmonar.

Lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda.

*Esta lista no pretende ser exhaustiva.

La hipoxemia relacionada con los trastornos de ventilación-perfusión a menudo se intensifica por alteraciones como hipoventilación y reducción del gasto cardíaco. Por ejemplo, la sedación puede causar hipoventilación en personas con EPOC grave, lo que deteriora aún más la ventilación. Del mismo modo, una disminución del gasto cardíaco provocada por infarto de miocardio puede exagerar el deterioro de la ventilación-perfusión en una persona con edema pulmonar leve o EPOC.

El efecto beneficioso de la administración de oxígeno sobre los niveles de PO_2 en trastornos de ventilación-perfusión depende del grado de discrepancia presente. Ya que la administración de oxígeno incrementa el gradiente de difusión en porciones ventiladas del pulmón, suele ser efectiva para elevar los niveles de PO_2 arteriales. Sin embargo, el flujo alto de oxígeno podría disminuir el impulso respiratorio y producir un incremento de la PCO_2 .

Difusión deteriorada. Difusión deteriorada describe una afección en la que el intercambio de gases entre el aire alveolar y la sangre pulmonar está obstaculizado por el incremento de la distancia para difusión o disminución de la permeabilidad o área superficial de las membranas respiratorias para el movimiento de gases. Con mucha frecuencia se presenta en padecimientos como EPI, LPA/SDRA, edema pulmonar y neumonía.

Las afecciones que deterioran la difusión pueden producir hipoxemia grave pero no hipercapnia como resultado del incremento de la ventilación y la mayor tasa de difusión del dióxido de carbono. La hipoxemia secundaria a la difusión deteriorada puede corregirse de modo parcial o completo con la administración de concentraciones altas de oxígeno. En este caso, la alta concentración de oxígeno sirve para superar la disminución de la difusión al establecer un gradiente de difusión alveolar a capilar más grande.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica/hipoxémica

En la forma hipercápnica de la insuficiencia respiratoria, las personas no pueden mantener un nivel de ventilación alveolar suficiente para eliminar CO_2 y mantener los niveles arteriales de O_2 dentro del intervalo normal. Como la

ventilación está determinada por una secuencia de fenómenos que van desde la generación de impulsos en el SNC hasta el movimiento de aire por las vías respiratorias conductoras, hay varias etapas en las que los problemas afectan de forma adversa la ventilación total por minuto.

La hipoventilación o insuficiencia ventilatoria se presenta cuando el volumen de aire «fresco» que entra y sale del pulmón se reduce significativamente. Por lo general, se debe a afecciones extrapulmonares como depresión del centro respiratorio (p. ej., sobredosis de fármacos y lesión cerebral), enfermedades de los nervios que alimentan los músculos respiratorios (p. ej., síndrome de Guillain-Barré y lesión de la médula espinal), trastornos de los músculos respiratorios (p. ej., distrofia muscular), exacerbación de enfermedad pulmonar crónica (p. ej., EPOC) o trastornos de la caja torácica (p. ej., escoliosis grave o compresión torácica).

La hipoventilación tiene 2 efectos importantes en los gases sanguíneos arteriales. Primero, casi siempre causa un incremento de la PCO_2 . El aumento de la PCO_2 se relaciona de manera directa con el nivel de ventilación; una reducción de la ventilación a la mitad hace que la PCO_2 se duplique. Así, el nivel de PCO_2 es una buena medida diagnóstica de hipoventilación. Segundo, puede ocasionar hipoxemia, aunque la hipoxemia causada por hipoventilación puede revertirse con facilidad si se administra oxígeno complementario.

Manifestaciones clínicas

La insuficiencia respiratoria aguda suele manifestarse por diversos grados de hipoxemia e hipercapnia. No hay una definición absoluta de los niveles de PO_2 y PCO_2 que indican insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria se define convencionalmente por una PO_2 arterial menor de 50 mm Hg o una PCO_2 arterial mayor de 50 mm Hg, cuando los valores sanguíneos previos han sido normales. Es importante enfatizar que estos valores de corte no son rígidos, sino que sólo sirven como una guía general en combinación con los antecedentes y la información de la valoración física. Los signos y síntomas de insuficiencia respiratoria aguda son los de la enfermedad subyacente combinados con los signos de hipoxemia e hipercapnia/hipoxemia. La acidosis respiratoria suele desarrollarse porque la retención de CO_2 conduce a mayor producción de ácidos.

La hipoxemia se acompaña por el incremento del impulso respiratorio y el tono simpático. Los signos potenciales de hipoxemia incluyen cianosis, insomnio, confusión, ansiedad, delirio, fatiga, taquipnea, hipertensión, arritmias cardíacas y temblor. Los efectos cardiovasculares iniciales son taquicardia con

gasto cardíaco y presión arterial altos. Pueden desencadenarse arritmias graves. La vasculatura pulmonar se constriñe en respuesta a la PO_2 alveolar baja. Si es grave, la vasoconstricción pulmonar puede ocasionar insuficiencia ventricular derecha con manifestaciones como distensión de la vena yugular y edema dependiente. Es posible que la hipoxemia aguda profunda cause convulsiones, hemorragias retinianas y daño cerebral permanente. La hipotensión y bradicardia a menudo son fenómenos preterminales en personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica e indican el fallo de los mecanismos compensatorios.

Muchas de las consecuencias adversas de la hipercapnia se deben a la acidosis respiratoria. Los efectos directos de la acidosis comprenden la depresión de la contractilidad cardíaca, la reducción de la contractilidad de los músculos respiratorios y la vasodilatación arterial. Los niveles elevados de PCO_2 incrementan en gran medida el flujo sanguíneo cerebral, lo que puede ocasionar cefalea, incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo y, a veces, papiledema. La cefalea se debe a dilatación de los vasos cerebrales. Indicadores adicionales de hipercapnia son piel caliente y ruborizada, y conjuntiva hiperémica. La hipercapnia tiene efectos en el sistema nervioso similares a los de un anestésico; de ahí el término *narcosis por dióxido de carbono*. Hay somnolencia progresiva, desorientación y, si la afección no se trata, coma. Incrementos leves a moderados de la presión arterial son frecuentes. Hay falta de aire y respiración rápida cuando los niveles de PCO_2 alveolar aumentan a alrededor de 60 mm Hg a 75 mm Hg; la persona se torna letárgica y algunas veces semicomatosa cuando los niveles de PCO_2 alcanzan 80 mm Hg a 100 mm Hg.

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda consiste en tratamiento específico dirigido a la enfermedad subyacente, atención respiratoria de apoyo enfocada en el mantenimiento del intercambio adecuado de gases y atención de apoyo general. Existen varias modalidades de tratamiento, como el establecimiento de una vía respiratoria y la administración de broncodilatadores antiinflamatorios, mucolíticos y antibióticos para las infecciones respiratorias. El objetivo principal de tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica es asegurar la oxigenación adecuada de órganos vitales, lo cual suele lograrse con ventilación mecánica.

EN

RESUMEN

La característica distintiva de la LPA y el SDRA es una respuesta inflamatoria pronunciada que afecta el pulmón y puede o pudo ya haber producido insuficiencia orgánica sistémica. De hecho, es posible que la lesión pulmonar en el SDRA no sea la manifestación inicial, sino parte de un paro multiorgánico resultante de síndrome de fuga capilar. La respuesta inflamatoria aguda produce daño y disfunción de la membrana alveolocapilar pulmonar. Por lo general, hay edema intersticial del tejido pulmonar, incremento de la tensión superficial causado por inactivación de tensioactivo, colapso de las estructuras alveolares, un pulmón rígido y no distensible que es difícil de insuflar, y deterioro de la difusión de gases respiratorios con hipoxia grave que es por completo refractaria a la oxigenoterapia.

La insuficiencia respiratoria aguda es un padecimiento en el que los pulmones son incapaces de oxigenar la sangre de forma adecuada (insuficiencia respiratoria hipoxémica) o de evitar la retención excesiva de dióxido de carbono (insuficiencia hipercápnicahipoxémica). Las causas de insuficiencia respiratoria son muchas. Podría surgir de modo agudo en personas con pulmones previamente sanos o superponerse a enfermedad pulmonar crónica. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda se enfoca en tratar la enfermedad subyacente, mantener el intercambio de gases y la oxigenación tisular apropiados, y atención de apoyo general. Tal vez se requiera ventilación mecánica cuando la ventilación alveolar es inadecuada para mantener los niveles de PO_2 o PCO_2 fallo neurológico. Los barotraumatismos en el parénquima por alteración de la función respiratoria o pulmonar ocasionados por la ventilación mecánica pueden producir múltiples

problemas. Esta afección se debe a lesión pulmonar inducida por el ventilador (LPIV), que debe prevenirse tanto como sea posible. Las estrategias pulmonares protectoras se centran en incrementar la distensibilidad y disminuir la tensión cortantes, que se desarrollan con el frecuente colapso alveolar secundario a la presión alta necesaria para ventilar los pulmones.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 30 años es llevado a la sala de urgencias con una herida de cuchillo en el tórax. En la inspección visual se observa asimetría del movimiento torácico durante la inspiración, desplazamiento de la tráquea y ausencia de ruidos respiratorios en el lado de la herida. Sus venas del cuello están distendidas y su pulso es rápido y filiforme. Se establece un diagnóstico rápido de neumotórax a tensión.
 - A. *Explique la función respiratoria y cardiovascular en términos de la expansión pulmonar afectada y el aire que entró al tórax como resultado de la lesión.*
 - B. *¿Qué tipo de tratamiento urgente es necesario para salvar la vida de este hombre?*
2. Un niño de 10 años que sufre un ataque asmático agudo es llevado a la sala de urgencias por sus padres. Se observa al niño sentado y con dificultades para respirar. Su respiración se acompaña de empleo de músculos accesorios, tos débil y ruidos audibles de sibilancias. Su pulso es rápido y débil, y los ruidos respiratorios y el corazón se perciben distantes en la auscultación. Sus padres relatan que su asma comenzó a empeorar después de que tuvo un resfriado y ahora incluso su inhalador de albuterol no le proporciona alivio.
 - A. *Explique los cambios en la función fisiológica que subyacen a los*

signos y síntomas de este niño.

B. El niño es tratado con un corticoesteroide sistémico, anticolinérgico inhalado y agonista β -adrenérgico, y luego transferido a la unidad de cuidados intensivos. Explique la acción de cada uno de estos medicamentos en relación con el alivio de los síntomas de este niño.

3. Un varón de 62 años de edad con antecedente de 8 años de bronquitis crónica informa a su médico que padece dificultad para respirar, hinchazón del tobillo y una sensación de plenitud en la parte superior del abdomen. La fase espiratoria de sus respiraciones es prolongada y se escuchan sibilancias y crepitaciones en la auscultación. Su presión arterial es de 160/90 mm Hg, su recuento de eritrocitos es $6,0 \times 10^6 \mu\text{l}$ (normal 4,2 a $5,4 \times 10^6 \mu\text{l}$), su hematocrito es del 65% (valor normal para un varón del 40% al 50%), su PO_2 arterial es 55 mm Hg y su saturación de O_2 , que es del 85% mientras está en reposo, cae al 55% durante el ejercicio de caminar.

A. Explique los mecanismos fisiológicos responsables del edema, la hipertensión y el recuento alto de eritrocitos del paciente.

B. Su PO_2 arterial y su saturación de O_2 indican que es un candidato para oxígeno de flujo bajo continuo. Explique los beneficios de este tratamiento en términos de tolerancia a la actividad, presión arterial y recuento de eritrocitos.

C. Explique por qué el flujo de oxígeno para personas con EPOC normalmente se titula para mantener la PO_2 arterial entre 60 mm Hg y 65 mm Hg.

4. Una mujer de 18 años de edad es admitida a la sala de urgencias con una supuesta sobredosis de fármacos. Su frecuencia respiratoria es baja (4 a 6 respiraciones/min) y superficial. Los gases sanguíneos arteriales revelan PCO_2 de 80 mm Hg y PO_2 de 60 mm Hg.

A. ¿Cuál es la causa de la PCO_2 alta y la PO_2 baja de esta mujer?

B. La hipoventilación casi siempre causa un incremento de la PCO_2 . Explique.

C. Aun cuando su PO_2 se incrementa a 90 mm Hg con la institución de oxigenoterapia, su PCO_2 permanece alta. Explique.

Referencias

1. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 613–651). Philadelphia, PA: WB Saunders.
2. West J. B. (2008). *Respiratory physiology: The essentials* (8th ed., pp. 1–169). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Fernandez M., Burns K., Calhoun B., et al. (2007). Evaluation of a new pulse oximeter sensor. *American Journal of Critical Care* 16(2), 146–152.
4. Toftegaard M., Rees S. E., Andreassen S. (2009). Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values. *Emergency Medical Journal* 26, 268–272.
5. GAATinoni L., Carlesso E., Cressoni M. (2011). Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Diagnostic techniques and prognostic relevance. *Current Opinion in Critical Care* 17(1), 18–23.
6. Aboab J., Louis B., Honson B., et al. (2006). Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: A mathematical description. *Intensive Care Medicine* 32, 1494–1497.
7. Morton R. G., Fontaine D K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Andreoli T., Benjamin I., Griggs R., et al. (Eds.). (2010). *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine* (8th ed., pp. 187–254). St. Louis, MO: Elsevier.
9. Des Jardin T., Burton G. G. (2006). Pleural diseases. In *Clinical manifestations and assessments of respiratory diseases* (5th ed., pp. 318–327). Philadelphia, PA: Elsevier.
10. Alfano M. (2010). Catamenial pneumothorax. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 16(4), 381–386.
11. Lai J- I., Po-Chou L., Wang W.- S., et al. (2010). Barotrauma related extensive pneumothorax, pneumomediastinum, and subcutaneous emphysema in a patient with acute respiratory distress syndrome with low tidal volume. *Postgraduate Medical Journal* 86(1019), 567–568.
12. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Asthma FASTSTATS 2009. Retrieved December 14, 2010 from <http://www.cdc.gov/asthma/faststats.html>
13. National Heart Lung Blood Institute. (2010). National Asthma Education and Prevention Program (NAEP) NHLBI. [Online]. Available: <http://hp2010.nhlbihin.net/naepp.htm>. Retrieved December 14, 2010.
14. Expert panel report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (2007). [Online]. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/epr3/resource.pdf>. Retrieved December 13, 2010.
15. Sly P. (2011). The early origins of asthma: Who is really at risk? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11(1), 24–28.
16. Robinson D. S. (2010). The role of the T cell in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126(6):1081–1091.
17. Ramsey C. D., Celedón J. C. (2005). The hygiene hypothesis and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 11(1),14–18.
18. Berry M. A., Hargadon B., Shelley S., et al. (2006). Evidence of a role of tumor necrosis factor- α in refractory asthma. *New England Journal of Medicine* 354, 697–708.
19. Galli S. J., Kalesnikoff J., Grimbaldston M. A., et al. (2005). Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: Recent advances. *Annual Review of Immunology* 23, 749–86.
20. Fahey J. V. (2009). Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. *Proceedings of the American Thoracic Society* 6(3), 256–259.
21. House D. T., Ramirez E. G. (2008). Emergent management of asthma exacerbations. *Advanced Emergency Nursing Journal* 30(2), 122–138.
22. Finkelman F. D., Boyce J. A., Vercelli D., et al. (2010). Key advances in mechanisms of asthma, allergy, and immunology in 2009. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2), 312–318.
23. Al-Sahab B., Hamadeh M. J., Ardern C.I., et al. (2011). Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *American Journal of Epidemiology*. 173(1):64–70.

24. Foschino B., Costa V. R., Resta O., et al. (2010). Menopausal asthma: A new biological phenotype? *Allergy* 65(10), 1306–1312.
25. Haxhiu M. A., Rust C. F., Brooks C., et al. (2006). CNS determinants of sleep-related worsening of airway functions: Implications for nocturnal asthma. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 151, 1–30.
26. Sutherland E. R. (2005). Nocturnal asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 116, 1179–1186.
27. Mak G., Hanania N. A. (2011). Vitamin D and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 17(1), 1–5.
28. Sutherland T. J., Sears M. R., McLacALHn C. R., et al. (2009). Leptin, adiponectin, and asthma: Findings from a population-based cohort study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 103(2), 101–107.
29. Morjaria J. B., Proiti M., Polosa R. (2011). Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 11(1), 58–63.
30. Gibeon D. S. Campbell D. A., Menzies-Gow A. N. (2010). The systematic assessment of difficult-to-treat asthma: Why do it? *Clinical Pulmonary Medicine* 17(6), 255–259.
31. Magadle R., Berar-Yanay N., Weiner P. (2002). The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 121, 329–333.
32. Mathur S. K. (2010). Impact of aging on the lung. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 31(5), 587–595.
33. Akinbami L. (2006). Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. The state of childhood asthma, United States, 1980–2005. *Advanced Data*. (381), 1–24. Available: <http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad381.pdf>. Retrieved December 22, 2010.
34. Gupta R. S., Weiss K. B. (2009). The 2007 National Asthma Education and Prevention Program Asthma Guidelines: Accelerating their implementation and facilitating their impact on children with asthma. *Pediatrics* 123, S193–S198.
35. American Lung Association Epidemiology and Statistics Unit Research and Program Services Division. (2010). Trends in COPD (emphysema and chronic bronchitis) morbidity and mortality. Available: <http://www.lungusa.org/finding-cures/our-research/epidemiology-and-statistics-rpts.html>. Retrieved December 29, 2010.
36. National Heart Lung and Blood Institute. (2009). Morbidity and mortality: 2009 Chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/>. Retrieved December 29, 2010.
37. Bearsley M. B., Travis W. D., Rubin E. (2008). The respiratory system. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 510–518, 525–534, 536–545). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
38. Richmond R. J., Zellner K.M. (2005). A₁ Antitrypsin deficiency: Incidence and implications. *Dimensions of Critical Care* 24(6), 255–262.
39. Cystic Fibrosis Foundation (2009). About cystic fibrosis. Available: <http://www.cff.org/AboutCF/>. Retrieved December 22, 2010.
40. Boyle M. P. (2007). Adult cystic fibrosis. *Journal of American Medical Association*, 298(15), 1787–1793.
41. Becq F. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for personalized drug treatment of cystic fibrosis: Progress to date. *Drugs* 70(3), 241–259.
42. Husain A. N., Kumar A. (2005). The lung. In Kumar A., Abbas A., Faustio N. (Eds.), *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease* (7th ed., pp. 711–772). St. Louis, MO: Elsevier.
43. Weinberger S. E. (2006). A 47 year old woman with sarcoidosis. *Journal of the American Medical Association* 296(17), 2133–2140.
44. Simonneau G., Robbins I. M., Beghetti M., et al. (2009). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of American College of Cardiology* 54, S43–S54.

45. Ulrich S., Szamalik-Hoegel J., Hersberger M., et al. (2010). Sequence variants in BPMR2 and genes involved in the serotonin and nitric oxide pathways in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 79(4), 279–287.
46. Croxtail H., Lyseng-Williams K. (2010). Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 70(4) 479–488.
47. Bernard G. R. A., Artigas K. L., Brigham J., et al. (Consensus Committee). (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 149, 1807–1814.
48. George K. J. (2008). A systematic approach to care: Acute respiratory distress syndrome. *Journal of Trauma Nursing* 15(1), 19–24.
49. Pathak V., Islam T. (2011). Neuromuscular blockers improve outcomes in severe and early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 363, 1107–1116.
50. Hamilton L. A., Trobaugh K. A. (2011). Acute respiratory distress syndrome: Use of specialized nutrients in pediatric patients and infants. *Nutrition in Clinical Practice* 26(1), 26–30.
51. Turner K. L., Moore F. A., Martindale R. (2011). Nutrition support for the ALI/ARDS patient: A review. *Nutrition in Clinical Practice* 26(1), 14–25.
52. Markou N. K., Myrianthefs P. M., Batlopoulos G. J. (2004). Respiratory failure: An overview. *Critical Care Nursing Quarterly* 27, 353–379.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 10

Trastornos de la función renal, los líquidos y los electrolitos

Joseph Reterez, de 45 años de edad, ingresó a la sala de urgencias con malestar abdominal y en el flanco, distensión del abdomen, anorexia, cansancio y náuseas. Afirma que su orina es turbia y que cree que hay algo de sangre visible en ella. Su madre, su abuelo materno y 2 tíos murieron cuando tenían menos de 50 años de edad por enfermedad renal, pero nadie de su familia se ha hecho pruebas genéticas. La valoración muestra incremento de la circunferencia de la cintura, riñones agrandados, edema de los pies leve (1+) y dolor bilateral en los flancos. Sus signos vitales son los siguientes: temperatura, 37,8 °C; presión arterial, 145/92 mm Hg (indicativa de hipertensión); pulso, 92/min y frecuencia respiratoria, 14/min. Los valores notables (anómalos) de la química sanguínea incluyen: nitrógeno ureico en sangre (NUS), 45 mg/dl (normal, 8 mg/dl a 20 mg/dl); creatinina, 2,0 mg/dl (normal, 0,3 mg/dl a 1,2 mg/dl) y sodio sérico, 147 mEq/l (normal, 135 mEq/l a 145 mEq/l). Su muestra de orina muestra proteínas muy altas (+1) y presencia de eritrocitos. Las pruebas genéticas revelan una mutación en el gen *PKD1*, una causa común de nefropatía poliquística del adulto. El diagnóstico del Sr. Reterez se estudia en el capítulo 41.

Estructura y función de los riñones

38

Sheila Grossman

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Estructura macroscópica y ubicación

Suministro sanguíneo renal

Nefrona

Glomérulo

Componentes tubulares de la nefrona

Formación de la orina

Filtración glomerular

Reabsorción y secreción tubular

Regulación de la concentración de orina

Regulación del flujo sanguíneo renal

Mecanismos de control neural y humoral

Mecanismos de autorregulación

Efecto del incremento de proteínas y carga de glucosa

Funciones de eliminación de los riñones

Depuración renal

Regulación de la eliminación de sodio y potasio

Regulación de pH

Eliminación de iones orgánicos dependiente del pH

Eliminación de ácido úrico

Eliminación de urea

Eliminación de fármacos

Funciones renales endocrinas

Mecanismo renina-angiotensina-aldosterona

Eritropoyetina

Vitamina D

Acción de los diuréticos

Diuréticos que bloquean la reabsorción de sodio

Diuréticos osmóticos

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Pruebas urinarias

Velocidad de filtración glomerular

Pruebas sanguíneas

Creatinina sérica

Nitrógeno ureico en sangre

Cistoscopia

Ecografía

Estudios radiológicos y otros estudios de imágenes

Los riñones son órganos extraordinarios. Cada uno es más pequeño que el puño de una mano, pero en un solo día, los 2 órganos procesan alrededor del 22% al 25% del gasto cardíaco, es decir, 1 100 ml/min^{1, 2}. Como parte de sus funciones, los riñones filtran sustancias fisiológicamente esenciales, como iones de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺), de la sangre y reabsorben de forma selectiva las sustancias que son necesarias para mantener la composición normal de los líquidos corporales internos. Las sustancias que no son necesarias o de las que hay un exceso, pasan a la orina. Para regular el volumen y la composición de los líquidos corporales, los riñones realizan funciones excretoras y endocrinas. El mecanismo renina angiotensina participa en la regulación de la presión arterial y el mantenimiento del volumen sanguíneo circulante, y la eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos². En este capítulo, el análisis se centra en la estructura y función de los riñones y las pruebas de función renal.



ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar por qué el riñón recibe un porcentaje tan grande del gasto cardíaco y describir los mecanismos para la regulación del flujo sanguíneo renal.
- Describir la estructura y función del glomérulo y los componentes tubulares de la nefrona en términos de regulación de la composición del compartimiento de líquido extracelular.
- Describir cómo el riñón produce orina concentrada o diluida.

Estructura macroscópica y ubicación

Los riñones son un par de órganos en forma de frijol que se encuentran afuera de la cavidad peritoneal en la parte posterior del abdomen superior, uno a cada lado de la columna vertebral a nivel de las vértebras 12^a torácica y 3^a lumbar (figura 38-1)¹. En condiciones normales, el riñón derecho se sitúa más abajo que el izquierdo, al parecer debido a la posición del hígado. En el adulto, cada riñón mide alrededor de 10 cm a 12 cm de largo, 5 cm a 6 cm de ancho y 2,5 cm de profundidad, y pesa entre 113 g y 170 g¹. El borde medial del riñón está indentado por una fisura profunda llamada *hilio*. Es ahí por donde los vasos sanguíneos y los nervios entran al riñón y salen de él. El uréter, que conecta los riñones con la vejiga, también entra al riñón en el hilio².

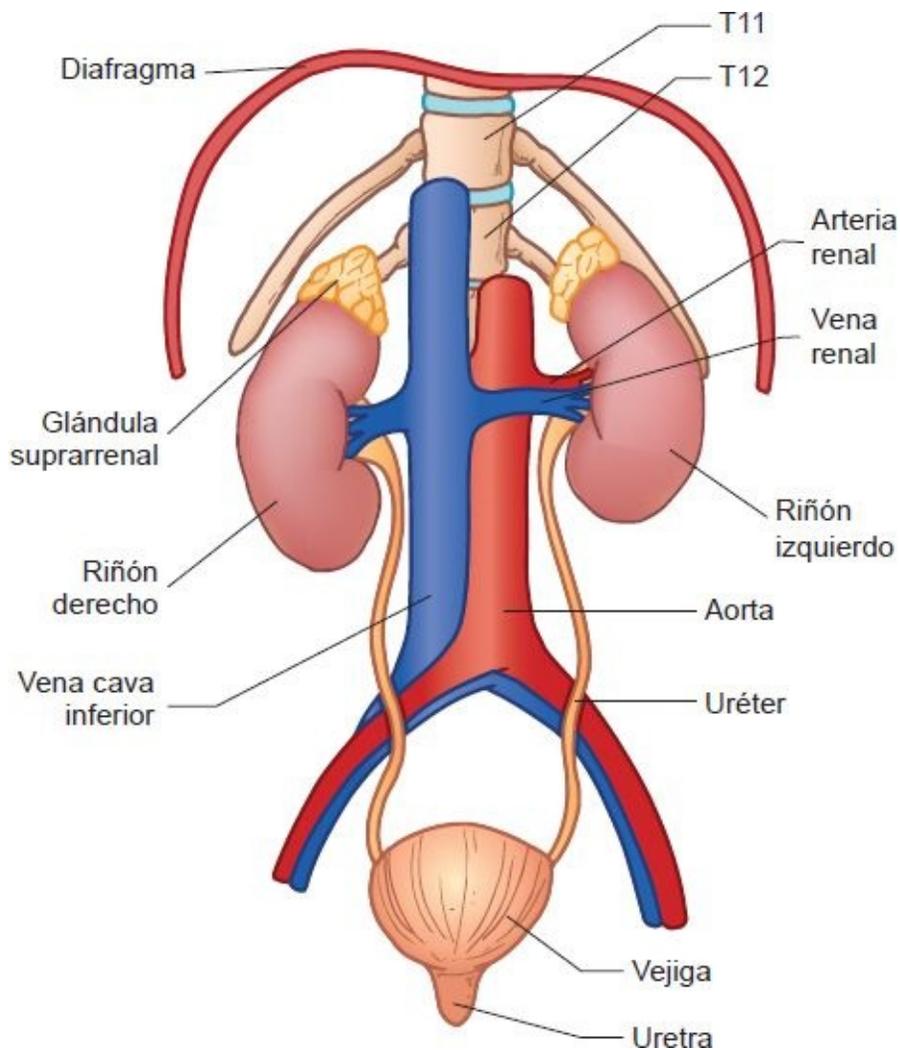


FIGURA 38-1 • Riñones, uréteres y vejiga (el riñón derecho suele estar más abajo que el izquierdo).

El riñón es una estructura multilobular compuesta entre 8 y 18 lóbulos². Cada lóbulo se compone de nefronas, que son las unidades funcionales del riñón. Cada riñón contiene cerca de 800 000 a 1 000 000 nefronas². Cada nefrona tiene un glomérulo que filtra la sangre y un sistema de estructuras tubulares que reabsorben de modo selectivo material del filtrado que regresa a la sangre y secreta materiales que están en la sangre en el filtrado cuando la orina está formándose. En un corte longitudinal, el riñón se divide en una corteza externa y una médula interna (figura 38-2). La corteza, la cual es pardo rojizo, contiene los glomérulos y túbulos contorneados de la nefrona y vasos sanguíneos. La médula consta de masas de forma cónica de color claro: las pirámides renales. Las columnas de la corteza que se prolongan a la médula dividen las pirámides renales. Cada pirámide, bloqueada por una región de corteza, forma un lóbulo renal. Los ápices de las pirámides forman las papilas (de 8 a 18 por riñón, que

corresponden a la cantidad de lóbulos), las cuales están perforadas por las aberturas de los conductos colectores². La pelvis renal es una estructura ancha en forma de embudo en el extremo superior del uréter. Está formada por los cálices o estructuras en forma de copa que drenan las mitades superior e inferior del riñón^{1, 2}.

El riñón está cubierto por una cápsula fibrosa externa y rodeado por una masa de tejido conectivo graso, en especial en sus extremos y bordes. El tejido adiposo protege el riñón de los golpes mecánicos y ayuda, junto con los vasos sanguíneos y la fascia, a mantenerlo en su lugar. Aunque los riñones están relativamente bien protegidos, pueden magullarse por golpes en el bajo vientre o por compresión entre las costillas inferiores y el íleo. Los riñones se ubican fuera de la cavidad peritoneal. Por lo tanto, las lesiones y la rotura no representan la misma amenaza de afectación peritoneal que en otros órganos como hígado o bazo.

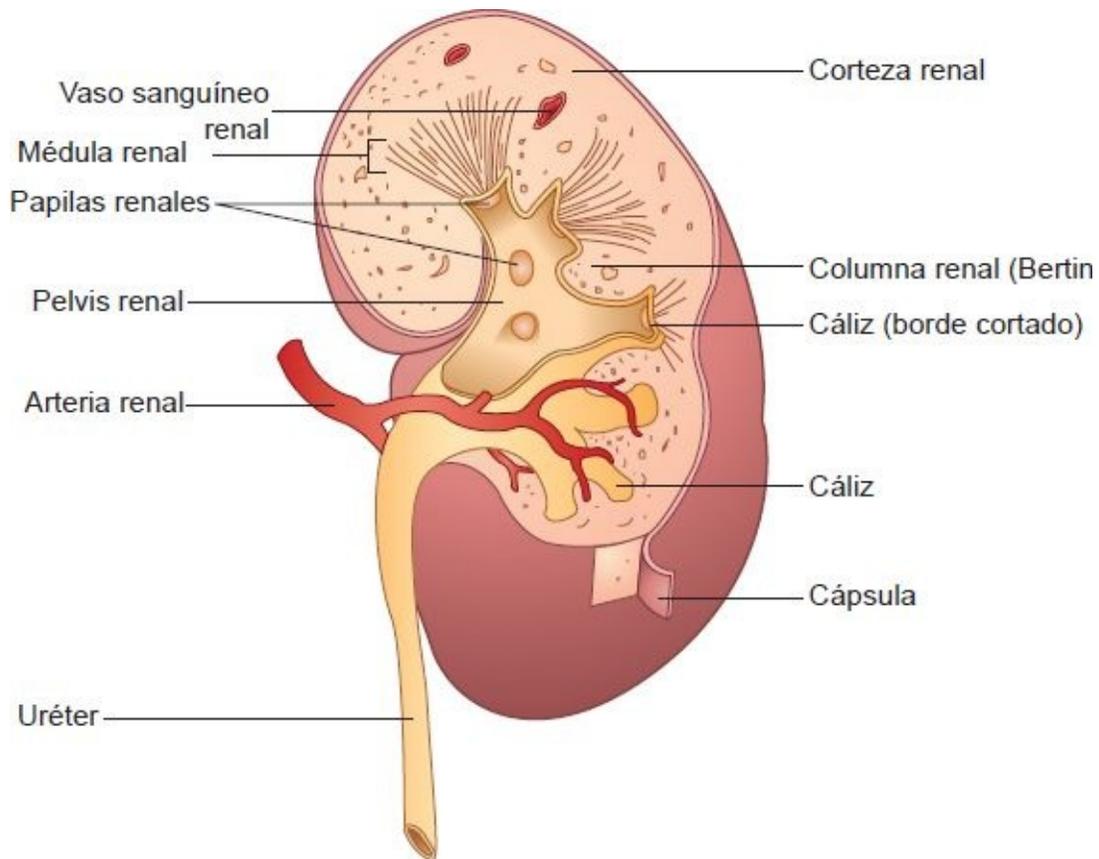


FIGURA 38-2 • Estructura interna del riñón.

Suministro sanguíneo renal

Una sola arteria que sale de cada lado de la aorta abastece cada riñón. Cuando la arteria renal se aproxima al riñón, se divide en 5 segmentos arteriales que entran al hilio renal. En el riñón, cada segmento de arteria se ramifica en varias arterias lobulares que nutren las partes superior, media e inferior del riñón². Las arterias lobulares vuelven a subdividirse para formar las arterias interlobulares en el nivel de la unión corticomedular (figura 38-3). Estas arterias dan lugar a ramificaciones, las arterias arciformes, las cuales forman un arco en la parte superior de las pirámides. Las arterias interlobulares pequeñas se irradian desde las arterias arciformes para abastecer la corteza renal. Las arteriolas aferentes que nutren los glomérulos surgen de las arterias intralobulares³.

Casi todo el flujo sanguíneo para los riñones pasa a través de la corteza, pero menos de 10% se dirige a la médula y sólo aproximadamente 1% va a las papilas². En condiciones de poca perfusión o mayor estimulación del sistema nervioso simpático, el flujo sanguíneo se redistribuye lejos de la corteza hacia la médula. Esta redistribución de flujo sanguíneo reduce la filtración glomerular mientras mantiene la capacidad renal para concentrar orina, un factor importante durante padecimientos como el *shock*.

Nefrona

Cada riñón está compuesto por más de 1 millón de unidades funcionales pequeñísimas, muy bien organizadas, llamadas *nefronas* (figura 38-4A)². El riñón no tiene la capacidad para regenerar las nefronas. Por lo tanto, con la edad, hay un decremento generalizado en el funcionamiento de las nefronas². En efecto, los adultos tienden a perder alrededor de 10% de sus nefronas cada década a partir de los 40 años de edad².

Cada nefrona consiste en un glomérulo, un túbulo contorneado proximal, un asa de Henle, un túbulo contorneado distal y un conducto colector. La sangre se filtra en el glomérulo. En el túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y conducto colector, el agua, los electrolitos y otras sustancias necesarias para mantener la constancia del ambiente interno se reabsorben hacia el torrente sanguíneo, en tanto que otros materiales innecesarios se secretan en el filtrado tubular para su eliminación.

Las nefronas pueden agruparse de manera general en 2 categorías: nefronas corticales y nefronas yuxtamedulares. Las nefronas corticales conforman alrededor de 85% de las nefronas y se originan en la parte superficial de la corteza² (figura 38-4B). Las nefronas corticales tienen asas de Henle cortas y gruesas que penetran poco en la médula. El restante 15% lo constituyen *nefronas*

*yuxtamedulares*². Estas nefronas se originan a mayor profundidad en la corteza y tienen asas de Henle más grandes y más delgadas que atraviesan por completo la médula. Las nefronas *yuxtamedulares* se relacionan de modo estrecho con la concentración urinaria².

Dos sistemas capilares nutren las nefronas: el glomérulo y la red capilar peritubular (figura 38-4A). El *glomérulo* es un sistema de filtración capilar de alta presión único que se localiza entre 2 arteriolas, las arteriolas aferente y eferente. Como las arteriolas son vasos de alta resistencia y el diámetro de la arteriola aferente es mayor que el de la arteriola eferente, la presión arterial en el glomérulo es en extremo alta para un lecho capilar y fuerza con facilidad líquidos y solutos para que salgan de la sangre y entren a los capilares glomerulares a lo largo de toda su longitud². Los *capilares peritubulares* se originan en la arteriola eferente. Son vasos de baja presión que están adaptados para reabsorber más que para filtrar². Estos capilares rodean todas las partes de los túbulos, una organización que permite el movimiento rápido de solutos y agua entre el líquido en el lumen y la sangre en los capilares. En la parte más profunda de la corteza renal, las arteriolas eferentes que nutren los glomérulos *yuxtglomerulares* también se continúan dentro de los vasos largos enrollados de pared delgada llamados *vasa recta*². Estos vasos acompañan las largas asas de Henle en la porción renal medular para ayudar al intercambio de sustancias que fluyen hacia adentro y hacia afuera de esa parte del riñón². Los capilares peritubulares se reúnen para formar los canales venosos por los que la sangre sale de los riñones y se vacía en la vena cava inferior².

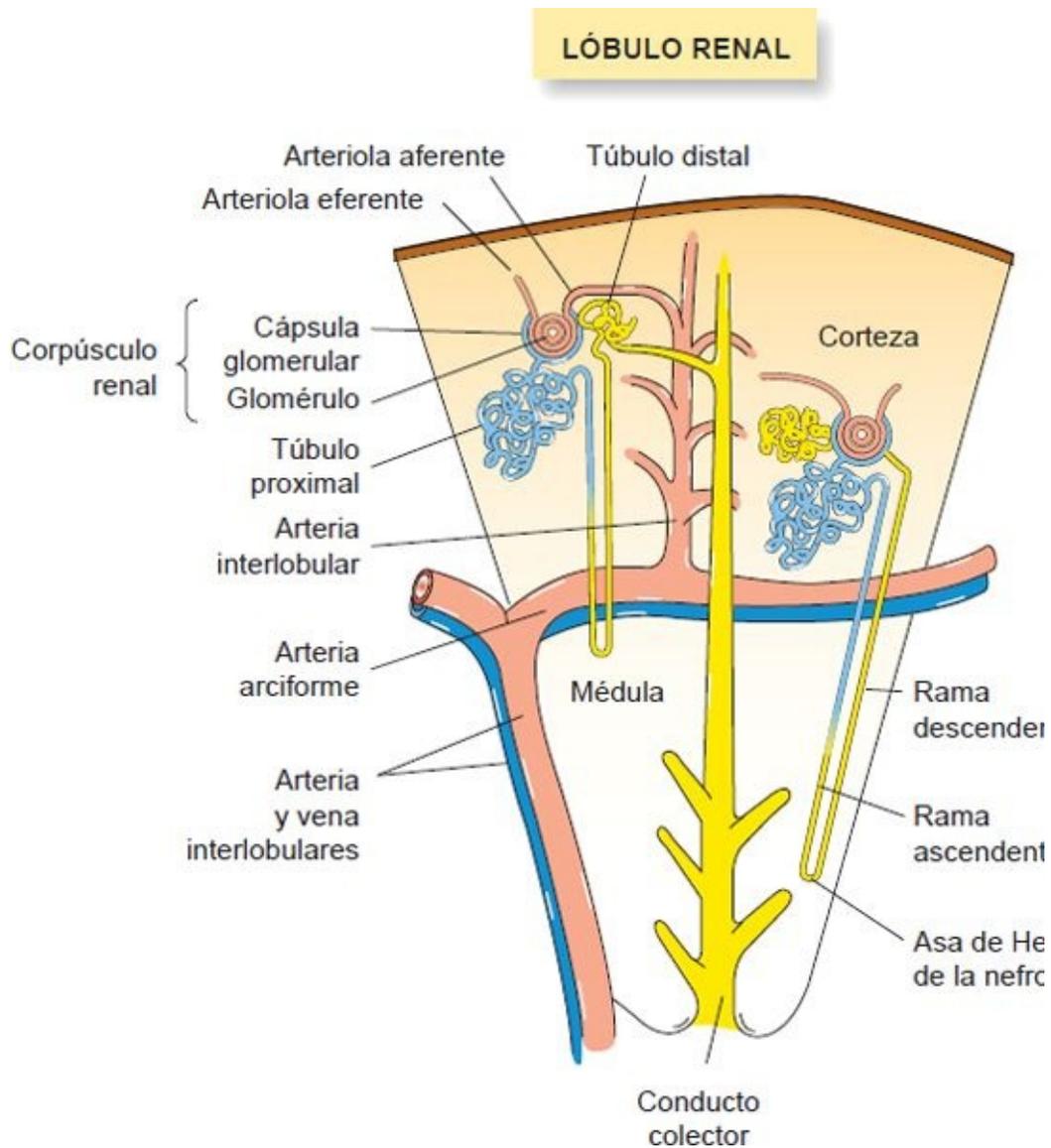


FIGURA 38-3 • Riego arterial al riñón (de Rubin E., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 754). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

PUNTOS CLAVE

NEFRONAS

- Las células son capaces de adaptarse a demandas crecientes de trabajo o amenazas a su supervivencia mediante el cambio de tamaño (atrofia e hipertrofia), número (hiperplasia) y forma (metaplasia).

- La adaptación celular normal ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa una vez que la necesidad de adaptación ha desaparecido.

Glomérulo

Consiste en un haz de capilares cubiertos por una cápsula de doble pared delgada llamada *cápsula de Bowman*². La sangre entra a los capilares glomerulares desde la arteriola aferente y sale de los mismos hasta la arteriola eferente, que conduce a los capilares peritubulares. El líquido y las partículas procedentes de la sangre se filtran a través de la membrana capilar hasta un espacio lleno de líquido en la cápsula de Bowman, llamado *espacio de Bowman*. La parte de la sangre que se filtra en el espacio de la cápsula se denomina *filtrado*². La masa de capilares y su cápsula epitelial circundante se conoce como *corpúsculo renal* (figura 38-5A)².

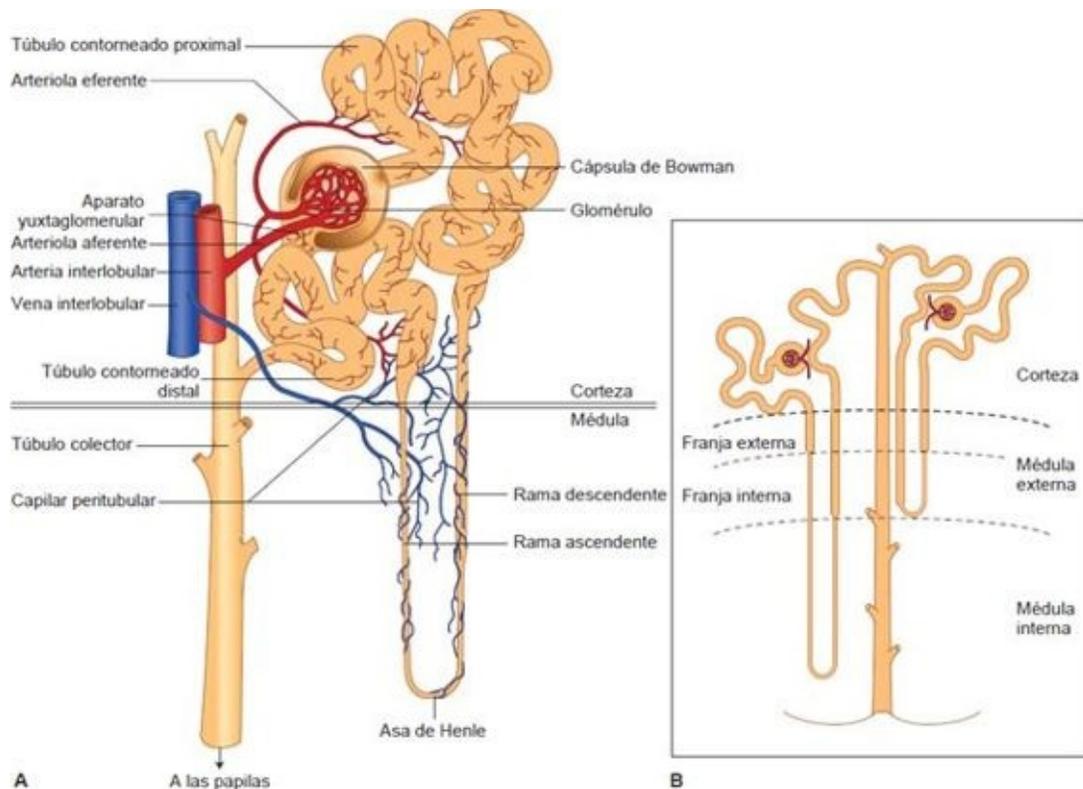


FIGURA 38-4 • (A) Nefrona en la que se ilustran las estructuras glomerulares y tubulares junto con el riego sanguíneo. **(B)** Comparación de diferencias en la ubicación de las estructuras tubulares de las nefronas corticales y yuxtamedulares.

La membrana capilar glomerular está compuesta por 3 capas:

1. Capa capilar endotelial.
2. Membrana basal.
3. Capa epitelial y capsular de una sola célula (figura 38-5B).

La capa endotelial reviste el glomérulo y es la interface con la sangre conforme se desplaza por los capilares. Esta capa contiene muchas pequeñas perforaciones llamadas *fenestraciones*⁴.

La capa epitelial que cubre el glomérulo se continúa con el epitelio que reviste la cápsula de Bowman. Las células de la capa epitelial tienen estructuras inusuales similares a pulpos que poseen una gran cantidad de extensiones o *podocitos*, los cuales están incrustados en la membrana basal (figura 38-5B). Estos podocitos forman *poros* a través de los cuales pasa el filtrado glomerular⁴.

La membrana basal consiste en una red acelular homo-génea de fibras de colágeno, glucoproteínas y mucopolisacáridos (figura 38-5C). Las capas endotelial y epitelial del capilar glomerular tienen estructuras porosas y por consiguiente la membrana basal determina la permeabilidad de la membrana capilar glomerular. Los espacios entre las fibras que conforman la membrana basal son como los poros de un filtro y determinan la barrera del glomérulo permeable dependiente de las dimensiones. Por lo general, el tamaño de los poros de la membrana basal evita que los eritrocitos y las proteínas plasmáticas atraviesen la membrana glomerular y lleguen al filtrado. Hay evidencia de que el epitelio desempeña una función principal en la producción de los componentes de la membrana basal y es probable que las células epiteliales participen en la formación de material nuevo de la membrana basal durante toda la vida. Las alteraciones en la estructura y función de la membrana basal glomerular son las causas de la fuga de proteínas y elementos sanguíneos en el filtrado que se observa en muchas formas de enfermedad glomerular².

Otro componente importante del glomérulo es el *mesangio*⁴. En algunas áreas, el endotelio capilar y la membrana basal no rodean por completo cada capilar. En lugar de eso, las células mesangiales, las cuales están entre los haces o mechones de capilares, proporcionan sostén al glomérulo en estas áreas (figura 38-5B)⁴. Las células mesangiales producen una sustancia intercelular similar a la de la membrana basal. Esta sustancia reviste las células endoteliales donde no están cubiertas por la membrana basal⁴. Las células mesangiales tienen propiedades fagocíticas y eliminan materiales macromoleculares que entran a los espacios intercapilares. Las células mesangiales exhiben también propiedades contráctiles en respuesta a sustancias neurohumorales y se supone que contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo a través del glomérulo. En los

glomérulos normales, el área mesangial es angosta y contiene sólo una pequeña cantidad de células. La hiperplasia mesangial y una mayor matriz mesangial se presentan en algunas enfermedades glomerulares⁴.

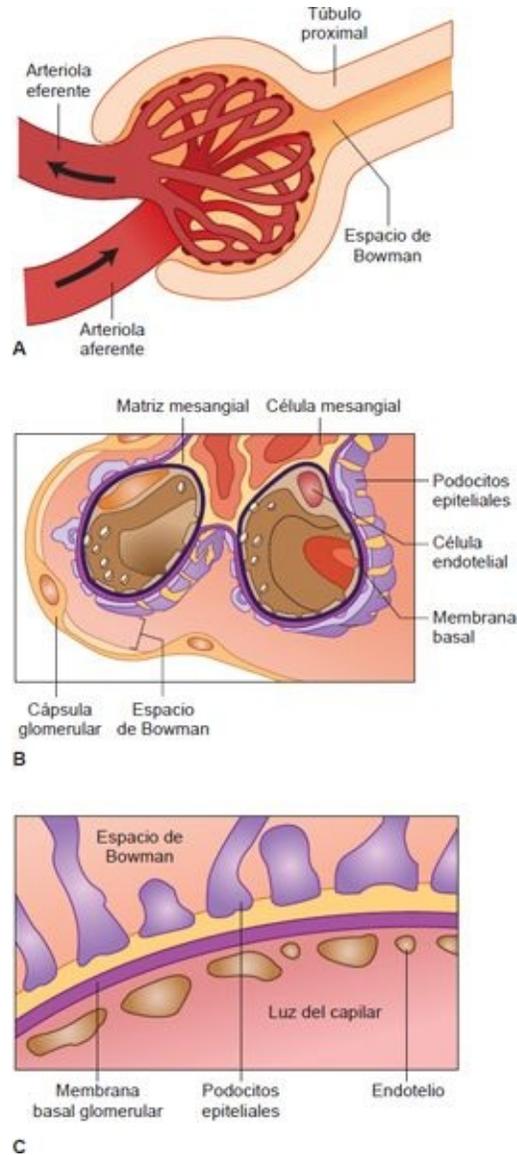


FIGURA 38-5 • Corpúsculo renal. **(A)** Estructuras del glomérulo. **(B)** Corte transversal de la membrana glomerular en el que se muestra la posición del endotelio, la membrana basal y los podocitos epiteliales. **(C)** Posición de las células mesangiales en relación con las asas capilares y la cápsula de Bowman.

Componentes tubulares de la nefrona

Según se estableció antes, el túbulo de la nefrona se divide en 4 segmentos:

1. Un segmento muy enrollado que se llama *túbulo contorneado proximal*, el cual drena la cápsula de Bowman.

2. Una estructura fina en forma de asa denominada *asa de Henle*.
3. Una parte distal enrollada llamada *túbulo contorneado distal*.
4. Un *túbulo colector*, el cual se une con varios túbulos para recolectar el filtrado⁴.

El filtrado atraviesa cada uno de estos segmentos antes de llegar a la pelvis renal.

El túbulo proximal es una estructura muy enrollada que se introduce en la pelvis renal para convertirse en el extremo descendente del asa de Henle. El asa de Henle ascendente regresa a la región del corpúsculo renal, donde se transforma en el túbulo distal⁴. El túbulo contorneado distal, que inicia en el complejo yuxtaglomerular, se divide en 2 segmentos: el *segmento diluido* y el *túbulo distal final*. El túbulo distal final se fusiona con el túbulo colector. Como el túbulo distal, el túbulo colector se divide en 2 segmentos: el *túbulo colector cortical* y el *túbulo colector medular interno*⁴.

En todo su curso, el túbulo está compuesto por una sola capa de células epiteliales que yacen sobre una membrana basal. La estructura de las células epiteliales varía con la función tubular. Las células del túbulo proximal tienen una estructura vellosa fina que incrementa el área superficial para la reabsorción. También son ricas en mitocondrias, lo cual apoya los procesos de transporte, al igual que la capa epitelial del segmento del asa de Henle, actividad que indica actividad metabólica y función de reabsorción mínimas⁴.

Formación de la orina

La formación de orina implica la filtración de sangre por el glomérulo para formar un *ultrafiltrado de orina* y la reabsorción tubular de electrolitos y nutrientes necesarios para mantener la constancia del ambiente interno mientras se eliminan los materiales de desecho.

Filtración glomerular

La formación de orina inicia con la filtración de plasma esencialmente libre de proteínas a través de los capilares glomerulares en el espacio de Bowman. El movimiento de líquido a través de los capilares glomerulares está determinado por los mismos factores (es decir, presión de filtración capilar, presión osmótica coloidal y permeabilidad capilar) que influyen en el movimiento de líquidos a través de otros capilares en el organismo². El filtrado glomerular tiene una composición química similar a la del plasma, pero casi no contiene proteínas porque las moléculas grandes no cruzan con facilidad la pared glomerular. Cada

minuto se forman alrededor de 125 ml de filtrado⁴. Esto se denomina *velocidad de filtración glomerular* (VFG). Ésta varía desde unos pocos mililitros por minuto hasta tanto como 200 ml/min. El adulto promedio tiene una VFG de 125 ml/min o 180 l/día².

La ubicación del glomérulo entre 2 arteriolas permite mantener un sistema de filtración a alta presión. La presión de filtración capilar (alrededor de 60 mm Hg) en el glomérulo es aproximadamente de 2 a 3 veces más alta que la de otros lechos capilares corporales. La presión de filtración y la VFG están reguladas por la constricción y el relajamiento de las arteriolas aferente y eferente. La constricción de la arteriola eferente incrementa tanto la resistencia al flujo de salida desde los glomérulos como la presión glomerular y la VFG. La constricción de la arteriola aferente causa una disminución del flujo de la sangre renal, la presión de filtración glomerular y la VFG². Las arteriolas aferente y eferente están inervadas por el sistema nervioso simpático y son sensibles a hormonas vasoactivas, como angiotensina II. Durante períodos de estimulación simpática intensa, como el *shock*, la constricción de la arteriola aferente produce un decremento notable del flujo de sangre renal y, por consiguiente, de la presión de filtración glomerular. Por lo tanto, el gasto urinario puede caer a casi cero².

Reabsorción y secreción tubular

De la cápsula de Bowman, el filtrado glomerular se desplaza hacia los segmentos tubulares de la nefrona. En su movimiento por el lumen, el transporte tubular de agua y solutos cambia de forma considerable el filtrado glomerular. El transporte tubular puede dar como resultado reabsorción de sustancias del líquido tubular a los capilares peritubulares o secreción de sustancias al líquido tubular de la sangre de los capilares peritubulares² (figura 38-6).

Los mecanismos básicos de transporte a través de la membrana celular del epitelio tubular son similares a los de otras membranas celulares en el cuerpo e incluyen mecanismos de transporte activo y pasivo. El agua y la urea se absorben pasivamente a lo largo de gradientes de concentración. Los iones de sodio, K⁺, cloruro (Cl⁻), calcio (Ca⁺⁺) y fosfato (PO₄⁻), así como urato, glucosa y aminoácidos se reabsorbe mediante mecanismos de transporte activo primario y secundario para atravesar la membrana tubular. En condiciones normales, sólo alrededor de 1 ml de los 125 ml de filtrado glomerular que se forma cada minuto es excretado en la orina². Los otros 124 ml se reabsorben en los túbulos. Esto significa que el gasto urinario promedio se aproxima a 60 ml/h.

Las células tubulares renales tienen 2 superficies membranosas a través de las cuales tienen que pasar las sustancias conforme son reabsorbidas del líquido

tubular. La membrana externa que se extiende adyacente al líquido intersticial se denomina *membrana basolateral* y el lado que está en contacto con el lumen y el filtrado tubular se llama *membrana luminal*⁴. En la mayor parte de los casos, las sustancias pasan del filtrado tubular a la célula tubular por un gradiente de concentración, pero requieren transporte facilitado o sistemas portadores para cruzar la membrana basolateral hasta el líquido intersticial, donde son absorbidas en los capilares peritubulares.

La mayor parte de la energía que el riñón utiliza es para los mecanismos de transporte activo de sodio que facilitan la reabsorción de sodio y el cotransporte de otros electrolitos, y sustancias como glucosa y aminoácidos. Éste se denomina *transporte activo secundario* o *cotransporte* (figura 38-7). El transporte activo secundario se basa en la bomba dependiente de energía de Na^+/K^+ -trifosfato de adenosina (ATPasa) en el lado basolateral de las células renales tubulares². La bomba conserva una concentración baja de sodio intracelular que facilita el movimiento pendiente abajo, es decir, de una concentración más alta a una más baja, del sodio procedente del filtrado a través de la membrana luminal. El cotransporte utiliza un sistema portador en el que el movimiento pendiente abajo de una sustancia como el sodio se acopla con el movimiento pendiente arriba (es decir, de una concentración inferior a una superior) de otra sustancia, como glucosa o aminoácido. Unas cuantas sustancias, como el ion hidrógeno (H^+), se secretan en el túbulo utilizando contratransporte, en el cual el movimiento de una sustancia, como el sodio, posibilita el movimiento de una segunda sustancia en la dirección opuesta².

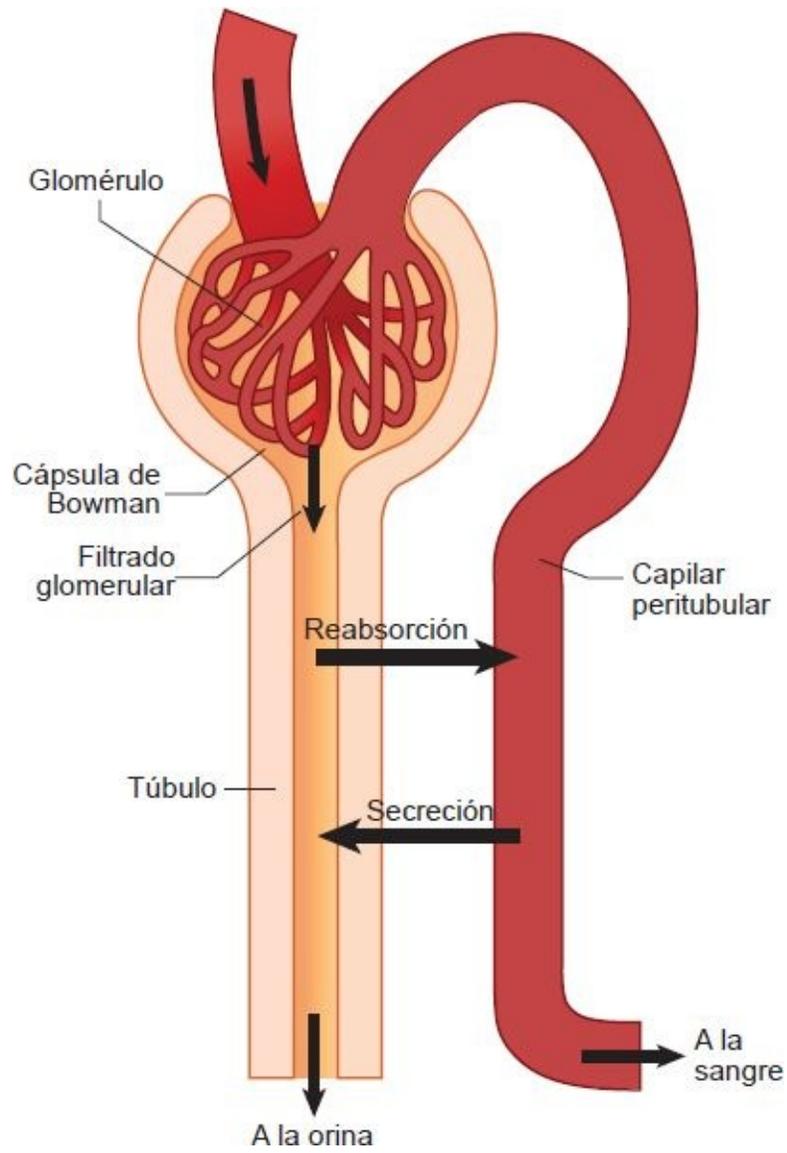


FIGURA 38-6 • Reabsorción y secreción de sustancias entre los túbulos renales y los capilares peritubulares.

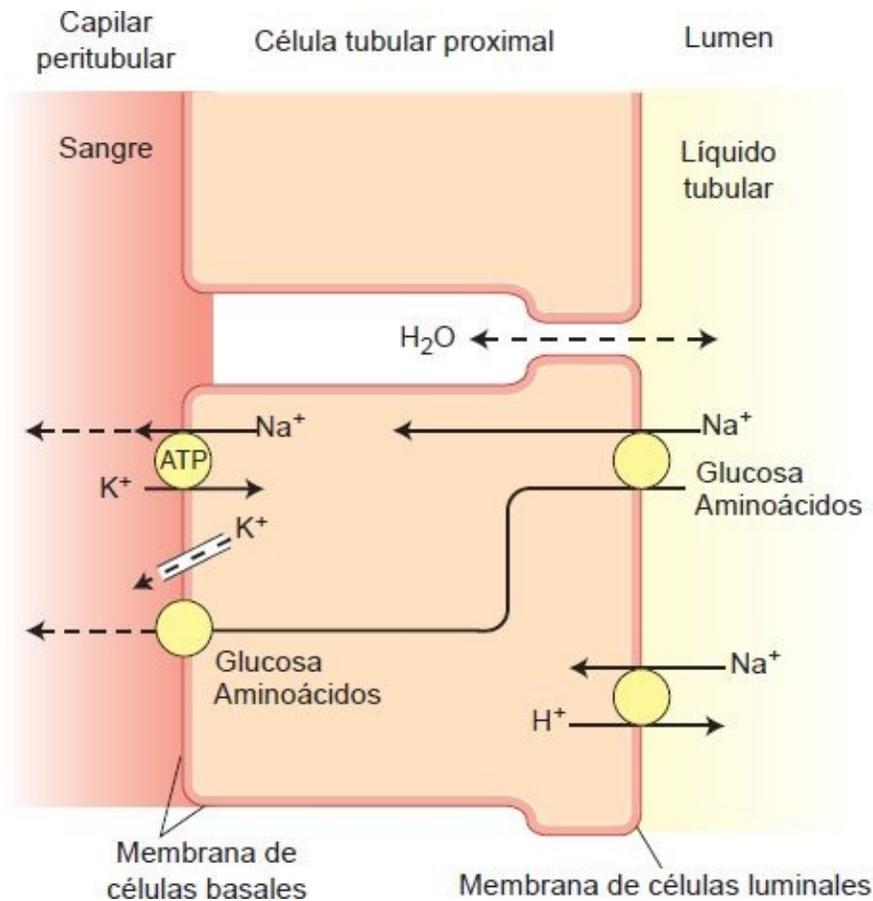


FIGURA 38-7 • Mecanismo de transporte secundario activo o cotransporte de glucosa y aminoácidos en el túbulo proximal. La bomba de sodio-potasio dependiente de energía en la superficie basolateral de la célula mantiene un gradiente intracelular bajo que facilita el movimiento pendiente abajo de sodio y glucosa o de aminoácidos (cotransporte) desde el lumen a la célula tubular y luego al capilar peritubular.

Túbulo proximal. Alrededor de 65% de todos los procesos de reabsorción y secreción que se efectúan en el sistema tubular tiene lugar en el túbulo proximal. Ahí casi se completa la reabsorción de sustancias nutritivas importantes, como glucosa, aminoácidos, lactato y vitaminas solubles en agua (figura 38-8). Entre el 65% y el 80% de los electrolitos como Na^+ , K^+ , Cl^- y bicarbonato (HCO_3^-) se reabsorbe². Cuando estos solutos entran a las células del túbulo, su concentración en el lumen disminuye, con lo que hay un gradiente de concentración para la reabsorción osmótica de agua y urea. El túbulo proximal es muy permeable al agua y el movimiento osmótico de ésta es tan rápido que la diferencia de concentración de solutos en cada lado de la membrana raras veces es más de unos pocos miliosmoles².

Muchas sustancias, como la glucosa, se filtran libremente en el glomérulo y son reabsorbidas por mecanismos portadores de cotransporte dependiente de

energía. La cantidad máxima de sustancia que estos sistemas de transporte pueden reabsorber por unidad de tiempo se llama *transporte máximo*. El transporte máximo se relaciona con la cantidad de proteínas que están disponibles para transportarse y suele ser suficiente asegurar que toda la sustancia filtrada como la glucosa se absorba, en lugar de eliminarse por la orina. La concentración plasmática a la que la sustancia aparece en la orina se llama *umbral renal*. En ciertas circunstancias, la cantidad de sustancia filtrada en el glomérulo excede el transporte máximo. Por ejemplo, cuando la concentración de glucosa en sangre es alta en la diabetes mellitus sin control, la cantidad que se filtra en el glomérulo a menudo excede el transporte máximo (alrededor de 320 mg/min) y la glucosa se vierte en la orina².

Además de *reabsorber* solutos y agua, las células del túbulo proximal también *secretan* cationes y aniones orgánicos en el filtrado urinario (figuras 38-6 y 38-8). Muchos de estos cationes y aniones orgánicos son productos finales del metabolismo (p. ej., urato y oxalato) que circulan en el plasma. El túbulo proximal también secreta compuestos orgánicos exógenos, como penicilina, ácido acetilsalicílico y morfina. Muchos de estos compuestos se unen a proteínas plasmáticas y no se filtran con libertad en el glomérulo. Por lo tanto, la excreción por filtración simple sólo elimina una pequeña parte de estas sustancias con potencial tóxico para el cuerpo².

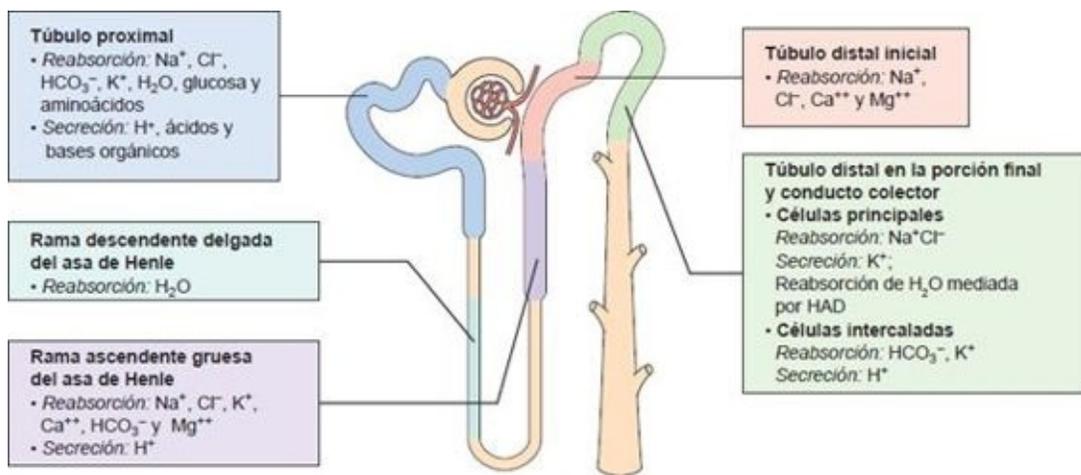


FIGURA 38-8 • Sitios de reabsorción de agua peritubular (H_2O), glucosa, aminoácidos, Na^+ (sodio), Cl^- (cloruro), HCO_3^- (bicarbonato), K^+ (potasio), Ca^{++} (calcio) y Mg^{++} (magnesio), y secreción de ácidos y bases orgánicos, H^+ (hidrógeno) y K^+ .

El asa de Henle. El asa desempeña una función importante en el control de la concentración de la orina. Lo hace creando una alta concentración de partículas

con actividad osmótica en el intersticio que rodea los túbulos colectores medulares, donde la hormona antidiurética (HAD) ejerce sus efectos.

El asa de Henle se divide en 3 segmentos: el segmento descendente delgado, el segmento ascendente delgado y el segmento ascendente grueso. El asa de Henle, tomada como un todo, siempre reabsorbe más sodio y cloruro que agua. Esto contrasta con el túbulo proximal, el cual reabsorbe sodio y agua en proporciones iguales. La rama descendente delgada es muy permeable al agua y moderadamente permeable a urea, sodio y otros iones. Conforme el filtrado urinario pasa por la rama descendente, el agua sale del filtrado en el intersticio circundante. Por consiguiente, la osmolalidad del filtrado alcanza su punto más alto en el codo del asa de Henle. En contraste con la rama descendente, la rama ascendente del asa de Henle es impermeable al agua². En este segmento, se reabsorben los solutos, pero el agua no puede seguir y permanece en el filtrado. Como resultado, el filtrado tubular se vuelve más y más diluido, a menudo alcanza una osmolalidad de 100 mosm/kg de H₂O conforme entra al túbulo contorneado distal, en comparación con los 285 mosm/kg de H₂O en el plasma². Esto posibilita la excreción de agua libre del cuerpo. Por esta razón, con frecuencia se le llama *segmento diluido*².

El segmento grueso del asa de Henle inicia en la rama ascendente donde las células epiteliales engrosan. Como sucede con la rama ascendente, este segmento es impermeable al agua. El segmento grueso contiene un sistema de cotransporte⁴ de Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (figura 38-9). Este sistema implica el cotransporte de un ion de Na⁺ con carga positiva y un ion de K⁺ con carga positiva, acompañados de 2 iones Cl⁻ con carga negativa. El gradiente para la operación de este sistema de cotransporte lo proporciona la bomba ATPasa de Na⁺/K⁺ basolateral, la cual mantiene una concentración baja de sodio intracelular. Alrededor del 20% al 25% de la carga filtrada de sodio, potasio y cloruro se reabsorbe en la parte gruesa del asa de Henle. El movimiento de estos iones hacia afuera del túbulo conduce a la formación de un potencial de membrana que favorece la reabsorción pasiva de cationes divalentes pequeños, como calcio y magnesio⁴. La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el lugar de los poderosos diuréticos “de asa” (p. ej., furosemida, que ejerce su acción al inhibir los cotransportadores de Na⁺/K⁺/2Cl⁻).

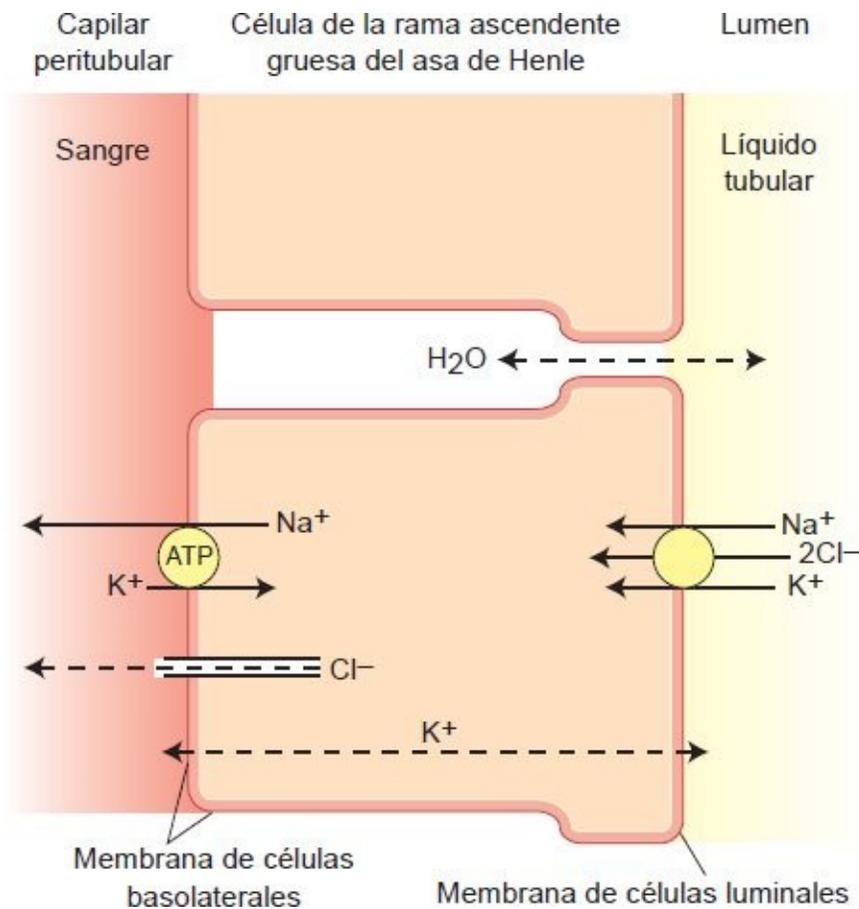


FIGURA 38-9 • Reabsorción de sodio, cloruro y potasio en el segmento grueso del asa de Henle.

Túbulos distales y colectores. Como el asa de Henle ascendente gruesa, el túbulo contorneado distal es relativamente impermeable al agua y la reabsorción de cloruro de sodio de este segmento diluye aún más el líquido tubular. La reabsorción de sodio tiene lugar a través de un mecanismo de cotransporte de Na^+/Cl^- . Aproximadamente 5% de cloruro de sodio filtrado se reabsorbe en esta sección del túbulo. En contraste con la sección gruesa ascendente del asa de Henle, ni Ca^{++} , ni Mg^{++} se absorben de forma pasiva en este segmento del túbulo. En lugar de eso, los iones de Ca^{++} se reabsorben de modo activo en un proceso que está regulado en gran medida por la hormona paratiroidea y, tal vez, por la vitamina D. Los diuréticos tiacídicos actúan inhibiendo la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento de los túbulos renales.

El túbulo distal final y el túbulo cortical colector son el sitio donde la aldosterona actúa sobre la reabsorción de sodio y la secreción y eliminación de potasio. Si bien, da cuenta sólo del 2% al 5% de la reabsorción de cloruro de sodio este lugar es el principal encargado de determinar la concentración final de sodio en la orina². El túbulo distal final y el túbulo cortical colector son también

el principal sitio donde se regula el potasio que el riñón excreta. Cuando el cuerpo se enfrenta a un exceso de potasio, como en una dieta con alto contenido de este ion, la cantidad de potasio que se secreta en este lugar puede exceder la cantidad que se filtra en el glomérulo.

El mecanismo de la reabsorción de sodio y secreción de potasio en esta sección de la nefrona es diferente de los otros 2 segmentos tubulares. Este segmento tubular se compone de 2 tipos de células: las *células intercaladas*, en las que se reabsorbe potasio y se excreta hidrógeno; y las *células principales*, donde la aldosterona actúa⁴. La secreción de iones de H^+ en el líquido tubular por las células intercaladas se acompaña de la reabsorción de iones de HCO_3^- . Las células intercaladas también son capaces de reabsorber iones de K^+ . Las células principales reabsorben Na^+ y facilitan el movimiento de K^+ en el filtrado urinario (figura 38-10). Bajo la influencia de la aldosterona, el sodio se desplaza desde el filtrado urinario a las células principales; de ahí pasa al líquido intersticial circundante y los capilares peritubulares. El potasio se mueve de los capilares peritubulares a las células principales y luego al filtrado urinario⁴.

Regulación de la concentración de orina

El riñón es sensible a los cambios de osmolalidad de los líquidos extracelulares y produce orina concentrada o diluida. La capacidad del riñón para responder de esta manera depende del establecimiento de una alta concentración de partículas con actividad osmótica (casi 1 200 mosm/kg de H_2O) en el intersticio de la médula renal y la acción de HAD en la regulación de la permeabilidad al agua de los túbulos colectores medulares circundantes (para entender cómo el riñón concentra la orina)⁴.

En aproximadamente la quinta parte de las nefronas yuxtamedulares, las asas de Henle y los capilares especiales en forma de una curva muy cerrada llamados *vasa recta*, descienden en la porción medular del riñón. Allí forman un sistema de contracorriente que controla el movimiento de agua y soluto de modo que el agua se mantiene fuera del área que rodea el túbulo y los solutos son retenidos⁴. El término *contracorriente* se refiere al flujo de líquidos en direcciones opuestas en las estructuras adyacentes. En este caso, hay un intercambio de solutos entre las asas de Henle descendentes y ascendentes adyacentes, y entre las secciones ascendente o descendente de los *vasa recta*. Por estos procesos de intercambio, una alta concentración de partículas con actividad osmótica (alrededor de 1 200 mosm/kg de H_2O) se reúne en el intersticio de la médula renal. La presencia de estas partículas osmóticamente activas en el

intersticio que rodea los túbulo colectores de la médula facilita la reabsorción de agua mediada por HAD⁴ (figura 38-11).

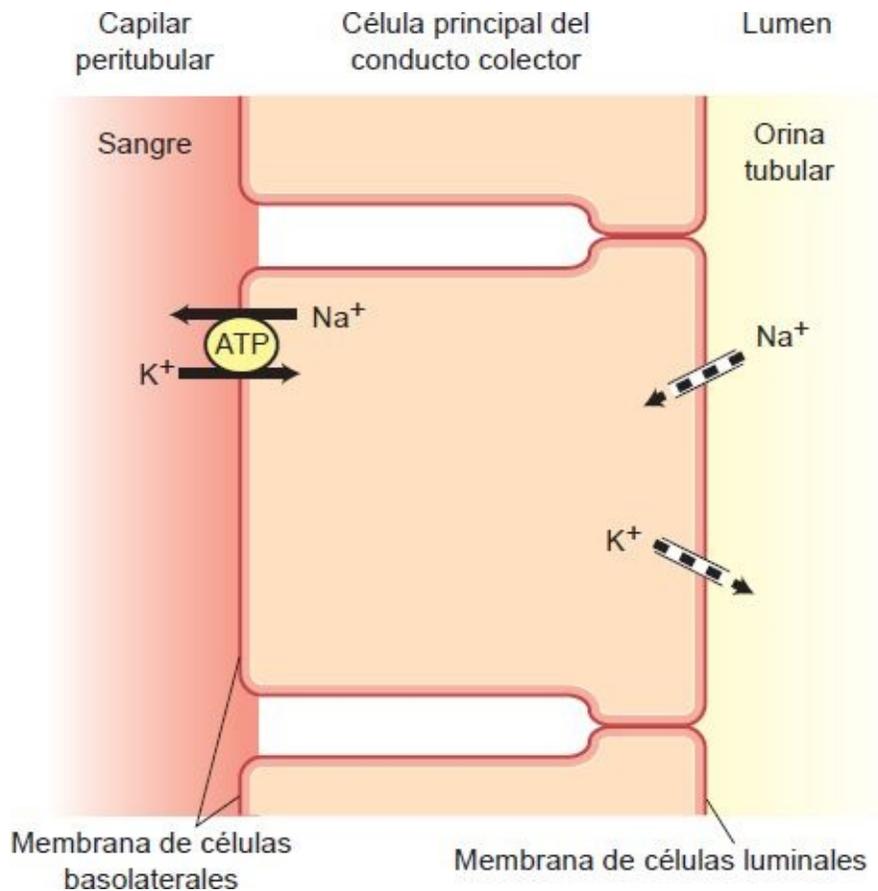


FIGURA 38-10 • Mecanismo de reabsorción de sodio y secreción de potasio en las células principales de los túbulo distal final y colector. La aldosterona actúa aumentando la actividad de la bomba ATPasa de Na^+/K^+ que transporta sodio hacia afuera a través de la membrana basolateral de la célula y hacia la sangre al mismo tiempo que bombea potasio hacia dentro de la célula. La aldosterona también aumenta la permeabilidad al potasio de la membrana luminal.

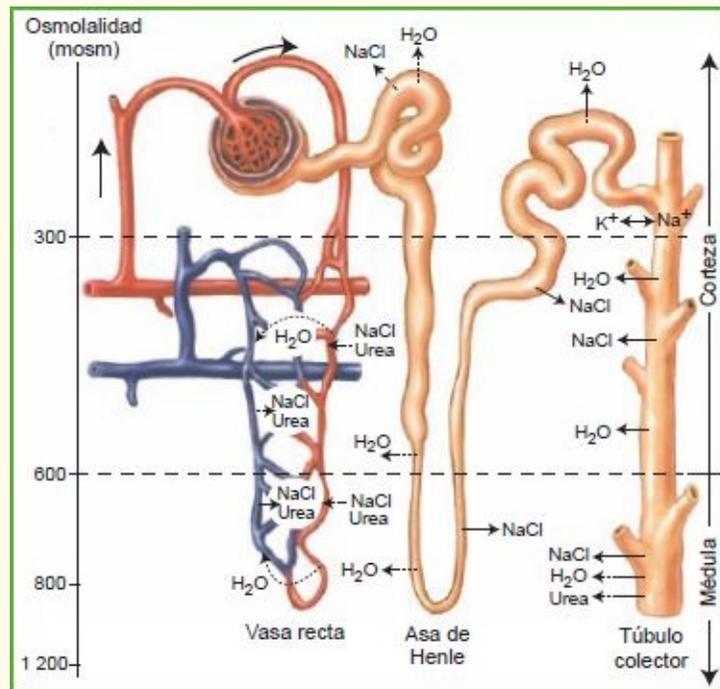
La HAD ayuda en el mantenimiento del volumen de líquido extracelular controlando la permeabilidad de los túbulo colectores de la médula. Los osmorreceptores del hipotálamo detectan que la osmolalidad de los líquidos extracelulares aumenta y estimulan la liberación de HAD de la glándula hipofisis posterior. Al ejercer su efecto, HAD, también conocida como *vasopresina*, se une a receptores en el lado basolateral de las células tubulares⁴. Con la unión de HAD a los receptores de vasopresina, los canales de agua, conocidos como *canales de acuaporina-2*, se mueven al lado luminal de la membrana de las células tubulares y producen un aumento notable de la permeabilidad al agua. En el lado basolateral de la membrana, el agua sale de la célula tubular hacia el

intersticio hiperosmótico de la zona medular, donde entra a los capilares para regresar al sistema vascular⁴.

Comprensión

Cómo el riñón concentra la orina

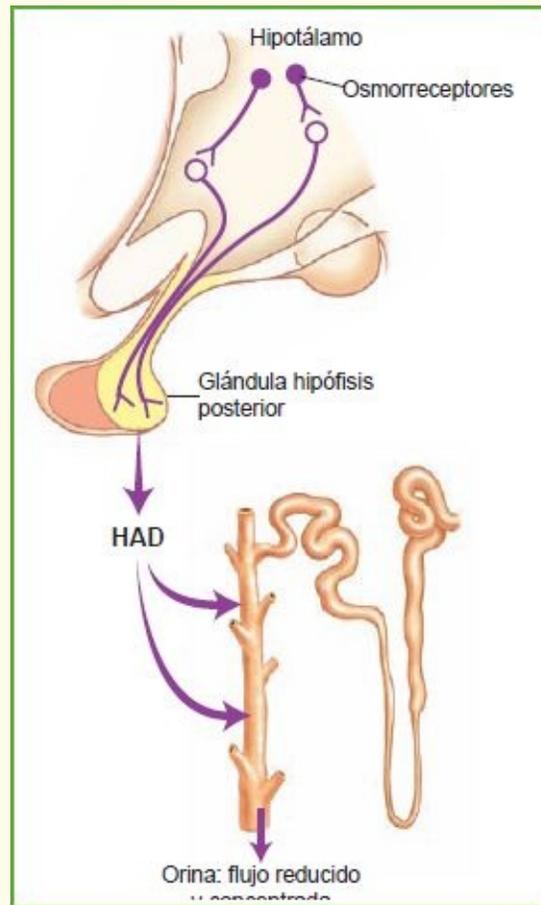
La osmolaridad de los líquidos corporales depende sobre todo la capacidad de los riñones para producir orina diluida o concentrada. La concentración urinaria depende de 3 factores: 1) la osmolaridad de los líquidos intersticiales en la parte del riñón que concentra la orina, 2) la hormona antidiurética (HAD) y 3) la acción de HAD sobre las células de los túbulos colectores del riñón.



Osmolaridad

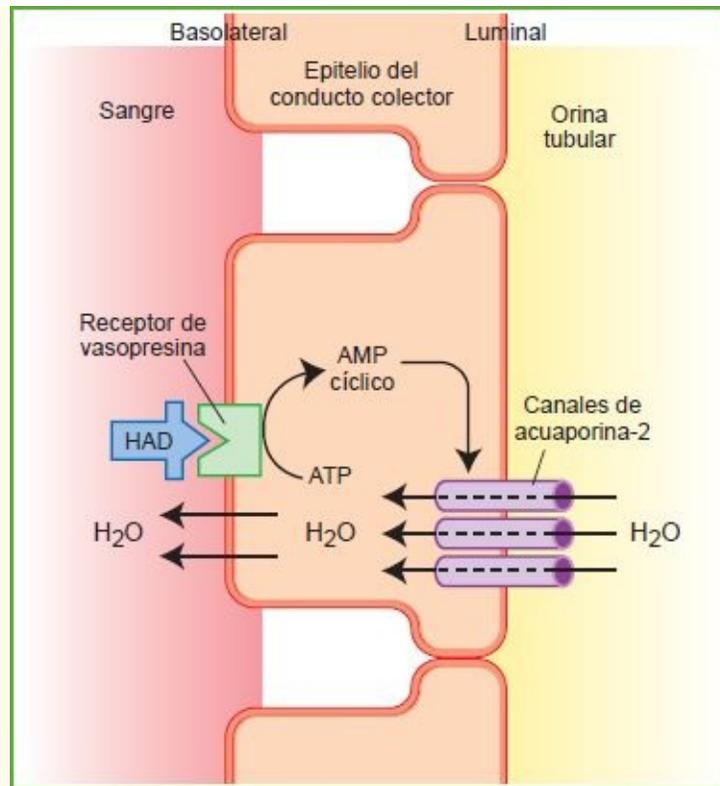
En aproximadamente la quinta parte de las nefronas yuxtamedulares, las asas de Henle y los capilares especiales en forma de una curva muy cerrada, los llamados vasa recta, descienden a la porción medular del riñón para formar un sistema contracorriente, un conjunto de pasajes paralelos en los que el contenido fluye en direcciones opuestas. El diseño a contracorriente sirve para incrementar la osmolaridad en esta parte del riñón al promover el intercambio de solutos entre las asas de Henle descendentes y ascendentes

adyacentes, y entre las secciones descendente y ascendente de los *vasa recta*. Por estos procesos de intercambio, una alta concentración de partículas con actividad osmótica (alrededor de 1200 mosm/kg de H₂O) se reúne en el intersticio que rodea los túbulos colectores donde la reabsorción de agua mediada por HAD tiene lugar.



Hormona antidiurética

La HAD, la cual controla la capacidad de los riñones para concentrar la orina, es sintetizada por neuronas del hipotálamo y transportada hacia abajo por sus axones hasta la glándula hipófisis posterior y luego liberada a la circulación. Uno de los muchos estímulos para sintetizar y liberar HAD es un aumento en la osmolaridad sérica. La liberación de HAD también es controlada por los reflejos cardiovasculares que son sensibles a los cambios en la presión arterial y el volumen sanguíneo.



Acción de HAD

La HAD, también conocida como vasopresina, actúa en el nivel del túbulo colector para incrementar la absorción de agua. Ejerce su acción al unirse a receptores de vasopresina en la membrana tubular basolateral de la célula tubular. La unión de HAD a los receptores de vasopresina hace que los canales de agua (canales de acuaporina 2) se desplacen al lado luminal de la membrana celular, la cual normalmente es impermeable al agua. La inserción de los canales posibilita que el agua de los líquidos tubulares pase a la célula tubular y luego salga hacia el líquido intersticial hiperosmótico circundante en el lado basolateral de la célula y, desde ahí, se desplaza a los capilares peritubulares para regresar al sistema circulatorio. Entonces, cuando HAD está presente, el agua que se mueve desde la sangre hacia el filtrado urinario en los glomérulos regresa al sistema circulatorio y cuando la HAD está ausente, el agua se excreta en la orina.

Regulación del flujo sanguíneo renal

En el adulto, los riñones son perfundidos con 1 000 ml a 1 300 ml de sangre por minuto, es decir, del 20% al 25% del gasto cardíaco. Este enorme flujo

sanguíneo es necesario, sobre todo, para garantizar una VFG suficiente para eliminar los desechos que están en la sangre, más que para las necesidades metabólicas del riñón. En condiciones normales, los mecanismos de retroalimentación, tanto intrínsecos (p. ej., autorregulación y hormonas locales) como extrínsecos (p. ej., sistema nervioso simpático y hormonas que se transportan en la sangre), mantienen constantes el flujo sanguíneo y la VFG a pesar de los cambios en la presión arterial².

Mecanismos de control neural y humoral

Los riñones están ricamente inervados por el sistema nervioso simpático. El incremento de la actividad simpática causa constricción de las arteriolas aferentes y eferentes, y por lo tanto disminuye el flujo sanguíneo renal. La estimulación simpática intensa, como en el *shock* y traumatismo, produce disminuciones notables del flujo sanguíneo renal y la VFG, al grado de que el flujo sanguíneo cesa por completo.

Varias sustancias humorales, incluidas angiotensina II, HAD y las endotelinas, producen vasoconstricción de los vasos renales. Las endotelinas son un grupo de péptidos liberados de células endoteliales lesionadas del riñón y otros tejidos². Aunque se supone que no es un regulador importante del flujo sanguíneo renal durante las actividades cotidianas, endotelina 1 (ET-1) podría tener una función en la reducción del flujo sanguíneo en condiciones como insuficiencia renal aguda posisquémica⁴. En esta situación, ET-1 es el más potente vasoconstrictor y empeora la insuficiencia renal aguda. Otras sustancias, como dopamina, óxido nítrico y prostaglandinas (es decir, E₂ e I₂) producen vasodilatación. Al parecer, el óxido nítrico, un vasodilatador sintetizado por el endotelio vascular, es importante para prevenir la excesiva vasoconstricción de los vasos sanguíneos renales y posibilitar la excreción normal de sodio y agua. Las prostaglandinas son un grupo de mediadores de la función celular que se producen localmente y ejercen sus efectos del mismo modo. Si bien, parece que las prostaglandinas no tienen mayor importancia en el control del flujo sanguíneo renal y la VFG en condiciones normales, podrían proteger los riñones contra los efectos vasoconstrictores de la estimulación simpática y la angiotensina II⁴. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandinas pueden disminuir el flujo sanguíneo renal y la VFG en ciertas condiciones, por lo que deben administrarse con precaución en personas que padecen hipertensión⁵.

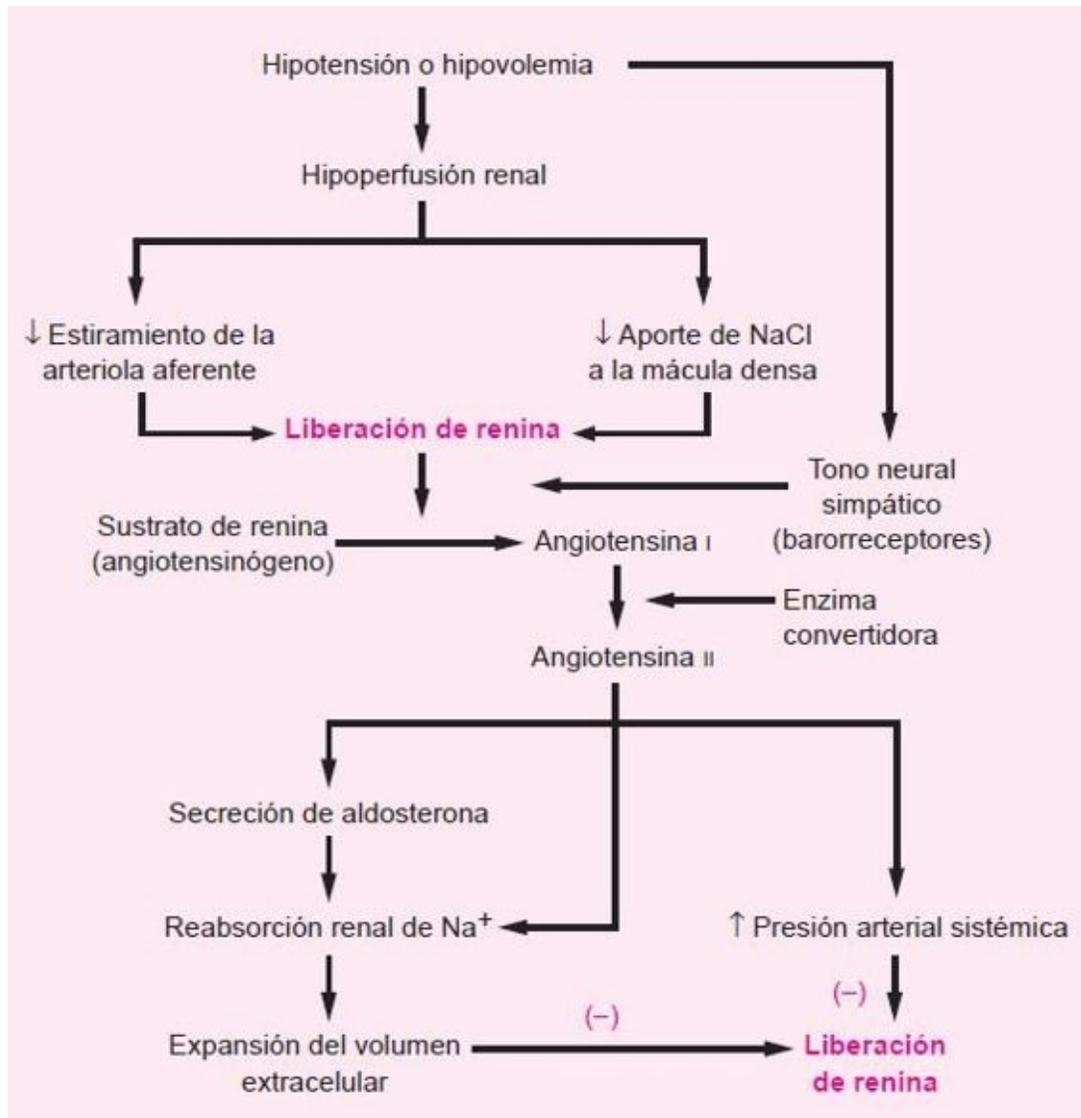


FIGURA 38-11 • Vía de la producción de angiotensina (de Renke H.G., Denker B.M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3ª ed., p. 50). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Mecanismos de autorregulación

Un proceso denominado autorregulación mantiene la constancia del flujo sanguíneo renal. En condiciones normales, la autorregulación del flujo sanguíneo está diseñada para conservar el flujo sanguíneo en un nivel consistente con las necesidades metabólicas de los tejidos. En el riñón, la autorregulación del flujo sanguíneo también debe posibilitar la regulación precisa de soluto y la excreción de agua. Para que la autorregulación tenga lugar, la resistencia al flujo sanguíneo por los riñones tiene que variar en proporción directa con la presión arterial. Los mecanismos exactos que se ocupan de la regulación intrarrenal del flujo sanguíneo no son claros. Uno de los mecanismos

propuestos es un efecto directo sobre el músculo liso vascular que fuerza los vasos sanguíneos a relajarse cuando la presión arterial aumenta y a contraerse cuando la presión cae. Un segundo mecanismo propuesto es el complejo yuxtaglomerular².

El complejo yuxtaglomerular. Se supone que este complejo representa un sistema de control de la retroalimentación que vincula cambios en la VFG y el flujo sanguíneo renal. El complejo yuxtaglomerular está en el lugar donde el túbulo distal retorna al glomérulo y luego pasa entre las arteriolas aferente y eferente² (figura 38-12A). El sitio del túbulo distal que está más cerca del glomérulo se caracteriza por células densamente nucleadas, llamadas *mácula densa*². En la arteriola aferente adyacente, las células musculares suaves de la sección media se convierten en células secretoras especiales llamadas *células yuxtaglomerulares*. Estas células contienen gránulos de renina inactiva, una enzima que funciona en la conversión de angiotensinógeno en angiotensina². La renina funciona por medio de angiotensina II para generar vasoconstricción de la arteriola eferente como una forma de evitar grandes decrementos en la VFG. La angiotensina II también incrementa de modo indirecto la reabsorción de sodio estimulando la secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal y directamente al incrementar la reabsorción de sodio por las células del túbulo proximal.

Por su ubicación entre las arteriolas aferente y eferente, se supone que el complejo yuxtaglomerular desempeña una función esencial de retroalimentación al vincular el nivel de presión arterial y flujo sanguíneo renal con la VFG y la composición del líquido del túbulo distal (figura 38-12B). Se cree que vigila la presión arterial sistémica mediante la detección del estiramiento de la arteriola aferente y la concentración de cloruro de sodio en el filtrado tubular cuando atraviesa la mácula densa. Esta información se utiliza luego para determinar cuánta renina tiene que liberarse para mantener la presión arterial dentro de los límites normales y conservar la VFG relativamente constante². Se piensa que una disminución de la VFG hace lenta la velocidad de flujo del filtrado urinario en el asa ascendente de Henle, con lo que la reabsorción de sodio y cloruro se incrementa. A su vez, esto disminuye la liberación de cloruro de sodio en la mácula densa. Esta reducción de cloruro de sodio tiene 2 efectos: disminuye la resistencia en las arteriolas aferentes, lo cual aumenta la presión de la filtración glomerular, y aumenta la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares. La renina de estas células funciona como una enzima para transformar angiotensinógeno en angiotensina I, que se convierte en angiotensina

II^2 . Por último, angiotensina II actúa para constreñir la arteriola eferente como un medio para producir un mayor incremento de la presión de filtración glomerular y por lo tanto regresar la VFG a un valor más normal.

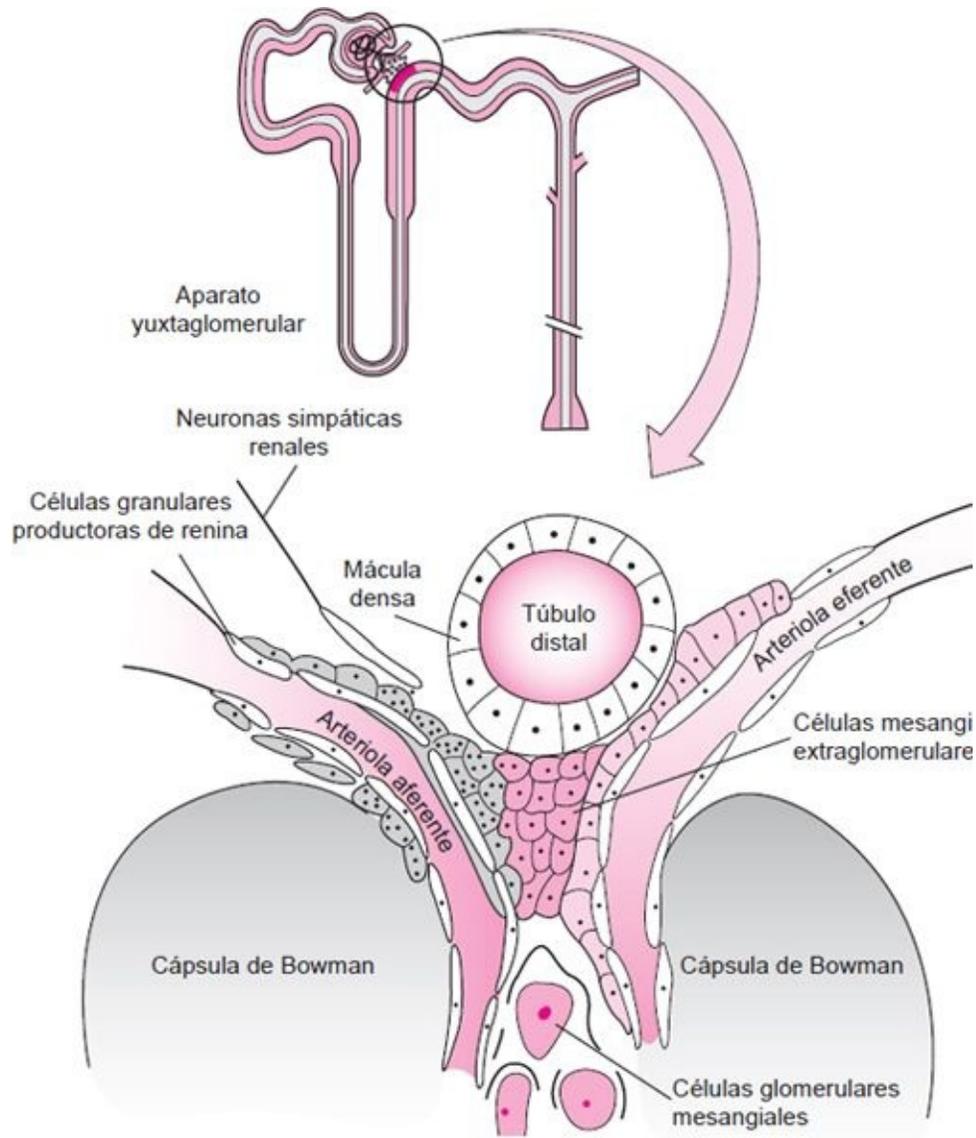


FIGURA 38-12 • Aparato yuxtaglomerular y mácula densa en la retroalimentación tubuloglomerular. Las células del aparato yuxtaglomerular y la mácula densa están en estrecha proximidad al principio del túbulo distal. El aporte de cloruro es detectado por el cotransportador de $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa y la retroalimentación regula la VFG. La liberación de renina también se regula en este sitio (tomada de Rennke H.G., Denker B.M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3^a ed., p. 21). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Efecto del incremento de proteínas y carga de glucosa

Aun cuando el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular son relativamente

estables en la mayor parte de situaciones, hay 2 condiciones que los incrementan. Éstas son una cantidad mayor de proteínas en la dieta y un aumento de glucosa en sangre. Al ingerir una dieta con contenido alto de proteínas, el flujo sanguíneo renal aumenta del 20% al 30% en 1 h o 2 h. Aunque el mecanismo exacto de este incremento es incierto, se piensa que puede estar relacionado con el hecho de que los aminoácidos y el sodio se absorben juntos en el túbulo proximal (transporte activo secundario). Como resultado, el aporte de sodio a la mácula densa disminuye, lo cual causa un incremento del flujo sanguíneo renal por el mecanismo de retroalimentación del complejo yuxtaglomerular². El incremento resultante del flujo sanguíneo y la VFG permite que la excreción de sodio se mantenga en un nivel cercano al normal mientras la excreción de los productos de desecho del metabolismo de las proteínas, como la urea, aumenta. Se supone que el mismo mecanismo explica los enormes aumentos del flujo sanguíneo renal y la VFG que se observan con altas concentraciones de glucosa en sangre en personas con diabetes mellitus descontrolada.

Funciones de eliminación de los riñones

Las funciones de los riñones se enfocan en eliminar agua, productos de desecho, exceso de electrolitos y sustancias indeseables que se encuentran en la sangre².

Depuración renal

Es el volumen de plasma que se depura por completo cada minuto de cualquier sustancia que encuentre su camino en la orina. Está determinado por la capacidad de la sustancia para ser filtrada en los glomérulos y la de los túbulos renales para reabsorber o secretar la sustancia. Cada sustancia tiene su tasa de depuración específica, cuyas unidades son siempre volumen de plasma por unidad de tiempo. Se determina midiendo la cantidad de sustancia que es excretada por la orina (es decir, concentración de orina \times gasto urinario en mililitros por minuto) y dividiéndola entre la concentración en plasma⁶. La inulina, un polisacárido enorme, se filtra muy bien en los glomérulos y no es reabsorbido ni secretado por las células tubulares². Después de una inyección intravenosa, la cantidad que aparece en la orina es igual a la cantidad que se filtra en los glomérulos (es decir, la tasa de depuración es igual a la VFG). Gracias a estas propiedades, la inulina se utiliza como una medida de laboratorio de la VFG². Algunas sustancias, como la urea, se filtra con libertad en los glomérulos, pero el volumen depurado procedente del plasma es menor que la

VFG, lo que significa que, por lo menos, algo de la sustancia se reabsorbe. En niveles normales de plasma, la glucosa tiene una depuración de cero porque se reabsorbe en los túbulos y no aparece nada en la orina.

Regulación de la eliminación de sodio y potasio

La eliminación de sodio y potasio está regulada por la VFG y agentes humorales que controlan la reabsorción. La aldosterona tiene una función en la regulación de la eliminación de sodio y potasio. El péptido natriurético auricular (PNA) contribuye a la regulación de la eliminación de sodio. La reabsorción de sodio en el túbulo distal y el conducto colector es muy variable y depende de la presencia de aldosterona, una hormona secretada por las glándulas suprarrenales. En presencia de aldosterona, casi todo el sodio que está en el líquido tubular distal se reabsorbe y la orina en esencia está libre de sodio. Pero si no hay aldosterona, casi nada de sodio se reabsorbe del túbulo distal. La capacidad sorprendente de las células del túbulo distal y el conducto colector para alterar la reabsorción de sodio en relación con los cambios de aldosterona permite al riñón excretar orina con concentraciones de sodio que varían desde unas pocas décimas de gramo a 40 g/día².

Como el sodio, los glomérulos filtran muy bien el potasio, pero a diferencia del sodio, el potasio se reabsorbe desde el líquido tubular y secreta en el líquido tubular. La secreción de potasio en el líquido tubular se realiza en el túbulo distal y, lo mismo que el sodio, está regulada por la aldosterona. Sólo alrededor de 70 mEq de potasio se aportan al túbulo distal todos los días, pero la persona promedio consume esto y mucho más potasio en la dieta. Por lo tanto, el exceso de potasio que no se filtra en el glomérulo y entra al túbulo colector tiene que secretarse (es decir, transportarse desde la sangre) en el líquido tubular para eliminarlo del cuerpo². En ausencia de aldosterona, como en la enfermedad de Addison, la secreción de potasio es mínima. En estas circunstancias, la reabsorción de potasio excede la secreción y las concentraciones de potasio en sangre aumentan.

El PNA, descubierto en 1981, es una hormona que según se cree tiene una función importante en la excreción de sal y agua por el riñón. Se sintetiza en las células de los músculos de las aurículas del corazón y se libera cuando éstas se distienden. Las acciones de PNA incluyen vasodilatación de las arteriolas aferente y eferente, cuyo resultado es un incremento del flujo sanguíneo renal y la VFG. El PNA inhibe la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, así como la reabsorción de sodio desde los túbulos colectores al actuar sobre la aldosterona y mediante acción directa en las células tubulares². El

PNA también inhibe la liberación de HAD desde la glándula hipófisis posterior, con lo que la excreción renal de agua aumenta. El PNA también posee propiedades vasodilatadoras. Es incierto si estos efectos son suficientes para producir cambios a largo plazo en la presión arterial.

Regulación de pH

Los riñones regulan el pH corporal conservando la base bicarbonato y eliminando iones de hidrógeno (H^+). Ni los sistemas amortiguadores de la sangre ni los mecanismos respiratorios de control para eliminar el dióxido de carbono son capaces de eliminar iones de hidrógeno del cuerpo. Los riñones sí lo logran. Casi todos los iones de hidrógeno que se excretan en la orina son secretados en el líquido tubular por mecanismos secretores del túbulo. El pH más bajo del líquido tubular que puede alcanzarse es 4,4 a 4,5⁷. Esta capacidad de los riñones para excretar iones de hidrógeno depende de los amortiguadores en la orina que se combinan con el ion hidrógeno. Los 3 principales amortiguadores urinarios son bicarbonato (HCO_3^-), fosfato (HPO_4^-) y amoníaco (NH_3). Los iones de bicarbonato, que están presentes en el filtrado urinario, se combinan con iones hidrógeno que se secretaron en el líquido tubular; el resultado es la formación de dióxido de carbono y agua. El dióxido de carbono se absorbe luego en las células tubulares y el bicarbonato se regenera. El ion de fosfato es un producto metabólico final que se filtra en el líquido tubular. Se combina con un ion de hidrógeno secretado y no se reabsorbe. El amoníaco se sintetiza en células tubulares por desaminación del aminoácido glutamina. Se difunde en el líquido tubular y se combina con el ion hidrógeno. Un aspecto importante de este sistema amortiguador es que el proceso de desaminación aumenta siempre que la concentración de iones de hidrógeno del cuerpo se conserve elevada durante 1 o 2 días².

PUNTOS CLAVE

LAS FUNCIONES DEL RIÑÓN

- El riñón regula la composición y el pH de los líquidos corporales mediante reabsorción y eliminación o conservación de iones de sodio, potasio, hidrógeno, cloruro y bicarbonato.
- Regula la osmolalidad del líquido extracelular mediante la acción de HAD.

- Tiene un papel central en la regulación de la presión arterial a través del mecanismo renina angiotensina aldosterona, así como en la regulación de la eliminación de sal y agua.

Eliminación de iones orgánicos dependiente del pH

El túbulo proximal secreta de forma activa enormes cantidades de diferentes aniones orgánicos. Los aniones extraños (p. ej., salicilatos y penicilina) los que se producen de manera endógena (p. ej., ácidos biliares y ácido úrico) se secretan activamente en el líquido tubular. La mayor parte de los aniones que se secretan utiliza en mismo sistema de transporte, lo que posibilita a los riñones librar al cuerpo de muchas sustancias y agentes ambientales distintos². Como el mismo sistema de transporte es compartido por diferentes aniones, hay competencia por el transporte de tal modo que concentraciones elevadas de una sustancia tienden a inhibir la secreción de otros aniones. Los túbulos proximales también poseen un sistema de transporte activo para los cationes orgánicos que es similar al de los iones orgánicos.

Eliminación de ácido úrico

El ácido úrico es un producto del metabolismo de purina. Concentraciones sanguíneas excesivamente altas (es decir, hiperuricemia) causan gota y concentraciones urinarias excesivas forman cálculos renales. El ácido úrico se filtra con facilidad en el glomérulo y se reabsorbe y secreta en los túbulos proximales³. Es uno de los aniones que usan el sistema de transporte de aniones antes descrito en el túbulo proximal. En condiciones normales, la reabsorción tubular excede la secreción y el efecto neto es el retiro de ácido úrico del filtrado. Si bien la velocidad de reabsorción excede la secreción, el proceso secretor está controlado por medios homeostáticos para conservar una concentración plasmática constante. Muchas personas con concentraciones altas de ácido úrico secretan menos ácido úrico que aquéllas con concentraciones normales esta misma sustancia³.

El ácido úrico utiliza los mismos sistemas de transporte que otros aniones, como ácido acetilsalicílico, sulfonpirazona y probenecid. Dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico compiten con el ácido úrico por la secreción en el líquido tubular y reducen la secreción de dicho ácido, y grandes dosis compiten con el ácido úrico por la reabsorción y aumentan la excreción de éste en la orina. Por su efecto en la secreción de ácido úrico, el ácido acetilsalicílico no se recomienda para tratar la artritis gotosa. Los diuréticos tiacídicos y de asa (es decir,

furosemida y ácido etacrínico) también causan hiperuricemia y artritis gotosa, al parecer mediante decremento del volumen de líquido extracelular y reabsorción intensificada de ácido úrico⁴.

Eliminación de urea

La urea es un producto final del metabolismo de las proteínas. El adulto normal produce de 25 g/día a 30 g/día. La cantidad aumenta cuando se ingiere una dieta con contenido alto de proteínas, cuando hay una degradación excesiva de los tejidos o en presencia de hemorragia gastrointestinal². En este último caso, las proteínas de la sangre se desdoblán para formar amoníaco en el intestino. Luego el amoníaco es absorbido en la circulación portal y el hígado lo transforma en urea antes de ser liberado al torrente sanguíneo. Los riñones, en su función de reguladores de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (NUS), filtran urea en los glomérulos y luego la reabsorben en los túbulos. Esto posibilita el mantenimiento de un NUS normal, el cual se encuentra en el intervalos de 8 mg/dl a 25 mg/dl (2,9 mmol/l a 8,9 mmol/l)². Durante períodos de deshidratación, el volumen sanguíneo y la VFG disminuyen, y la concentración de nitrógeno ureico aumenta. Los túbulos renales son permeables a la urea, lo que significa que cuanto más tiempo permanezca el líquido tubular en los riñones, mayor es la reabsorción de urea en la sangre. Se reabsorben sólo pequeñas cantidades de urea en la sangre cuando la VFG es alta, pero cuando ésta es baja, cantidades relativamente grandes de urea regresan a la sangre.

Eliminación de fármacos

Muchas sustancias se eliminan por la orina. Estas sustancias se filtran de modo selectivo en el glomérulo y se reabsorben o secretan en el líquido tubular. Sólo sustancias que no están unidas a proteínas plasmáticas se filtran en el glomérulo y, por lo tanto, son susceptibles de eliminarse por los riñones. Muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles y se presentan en el líquido tubular renal en parte como iones solubles en agua y, en parte, como moléculas no ionizadas solubles en lípidos.

Funciones renales endocrinas

Además de su participación en la regulación de líquidos y electrolitos corporales, los riñones funcionan como un órgano endocrino porque producen mediadores químicos que se transportan en la sangre a lugares lejanos donde ejercen sus acciones. Los riñones intervienen en el control de la presión arterial de las

siguientes maneras:

- Vía el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona.
- Vía la regulación de la producción de eritrocitos mediante la síntesis de eritropoyetina.
- Vía el metabolismo del calcio por medio de la activación de la vitamina D.

Mecanismo renina-angiotensina-aldosterona

Este mecanismo desempeña un papel importante en la regulación a corto y largo plazo de la presión arterial. La renina es una enzima que se sintetiza y almacena en las células yuxtaglomerulares de los riñones. Se supone que esta enzima se libera en respuesta a un decremento del flujo sanguíneo renal o a un cambio en la composición del líquido tubular distal, o como resultado de la estimulación del sistema nervioso simpático. La renina por sí misma carece de efectos directos en la presión arterial. Más bien, actúa de forma enzimática para transformar una proteína que circula en el plasma, llamada *angiotensinógeno*, en angiotensina I. Ésta, que posee pocas propiedades vasoconstrictoras, sale de los riñones e ingresa a la circulación; cuando circula por los pulmones, la *enzima convertidora de angiotensina* cataliza la transformación de angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y actúa de manera directa sobre los riñones para reducir la excreción de sal y agua. Ambos mecanismos tienen períodos de acción relativamente cortos. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales. La aldosterona actúa en el túbulo distal para aumentar la reabsorción de sodio y ejerce un efecto más prolongado en el mantenimiento de la presión arterial. La renina también funciona por medio de angiotensina II para generar constricción de la arteriola eferente como un modo de evitar una disminución grave de la presión de filtración glomerular².

Eritropoyetina

Es una hormona polipeptídica que regula la diferenciación de eritrocitos en la médula ósea. Del 89% al 95% de eritropoyetina se forma en los riñones. La síntesis de eritropoyetina es estimulada por hipoxia tisular, la cual puede deberse a anemia, a vivir en lugares de gran altitud o a deterioro de la oxigenación tisular por cardiopatía o enfermedad pulmonar. A menudo, las personas con nefropatía terminal padecen anemia porque los riñones no pueden producir eritropoyetina. Esta anemia suele tratarse administrando una eritropoyetina recombinante (α epoyetina) producida mediante técnicas de ADN para estimular la eritropoyesis⁹.

Vitamina D

La activación de la vitamina D tiene lugar en los riñones. La vitamina D incrementa la absorción de calcio del tubo digestivo y ayuda a controlar el depósito de calcio en los huesos. Además tiene un leve efecto estimulante en la absorción del calcio renal. Aunque la vitamina D no es sintetizada ni liberada por una glándula endocrina, a menudo se considera como una hormona debido a su vía de activación molecular y mecanismo de acción.

Hay 2 formas de vitamina D: vitamina D natural (colecalfiferol), producida en la piel por la radiación ultravioleta, y vitamina D sintética (ergocalciferol), que se deriva de la radiación de ergosterol. La forma activa de vitamina D es 1,25-dihidroxicolecalciferol. El colecalfiferol y el ergocalciferol debe someterse a una transformación química para volverse activos: primero en 25-dihidroxicolecalciferol en el hígado y luego en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones. Las personas con nefropatía en etapa terminal son incapaces de transformar la vitamina D en su forma activa y podrían requerir preparaciones farmacológicas de la vitamina activa (calcitriol) para conservar la mineralización de los huesos⁴. Hay nuevas investigaciones en proceso para desarrollar compuestos de vitamina D que ayuden a los pacientes con enfermedad renal crónica¹⁰.

Acción de los diuréticos

Los diuréticos son fármacos que aumentan el volumen urinario. Muchos diuréticos (diuréticos de asa, diuréticos tiacídicos y diuréticos ahorradores de potasio) actúan bloqueando la reabsorción del sodio en los túbulos renales. Otros ejercen efectos osmóticos que impiden la reabsorción de agua en las partes permeables al agua de la nefrona⁸.

Diuréticos que bloquean la reabsorción de sodio

La mayor parte de los diuréticos comparte el mismo mecanismo de acción: bloqueo de la reabsorción de sodio y cloruro. Al inhibir la reabsorción de estos solutos, los diuréticos generan un gradiente de presión osmótico dentro de la nefrona, el cual impide la reabsorción pasiva de agua. Por consiguiente, la acción de los diuréticos es retener agua y sodio en la nefrona, lo que promueve la excreción de ambos. El incremento del flujo de orina que un diurético causa está relacionado con la cantidad de reabsorción de sodio y cloruro que inhibe. Puesto que la cantidad de sodio se vuelve progresivamente menor conforme el filtrado urinario fluye desde el túbulo proximal a los conductos colectores, los fármacos

que actúan de forma temprana en la nefrona tienen la oportunidad de inhibir la reabsorción de una cantidad más grande de sodio. Alrededor del 65% de sodio que se filtra en los glomérulos renales se reabsorbe en el túbulo proximal, el 20% se reabsorbe en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el 10% en el túbulo contorneado distal inicial y del 2% al 5% en los túbulos colectores cortical y distal final (figura 38-13)⁴.

Los llamados *diuréticos de asa* actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Por su sitio de acción, éstos son los diuréticos más efectivos disponibles. Estas sustancias inhiben el sistema de transporte acoplado $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en el lado luminal de la rama ascendente del asa de Henle (figura 38-10). Al inhibir este sistema de transporte, reducen la reabsorción de cloruro de sodio y potasio, e incrementan la eliminación de calcio y magnesio⁸. El consumo prolongado produce una gran pérdida de magnesio en algunas personas. Como el calcio se reabsorbe activamente en el túbulo contorneado distal, los diuréticos de asa no suelen causar hipocalcemia. Los diuréticos de asa también aumentan la retención de ácido úrico y deterioran la tolerancia a la glucosa.

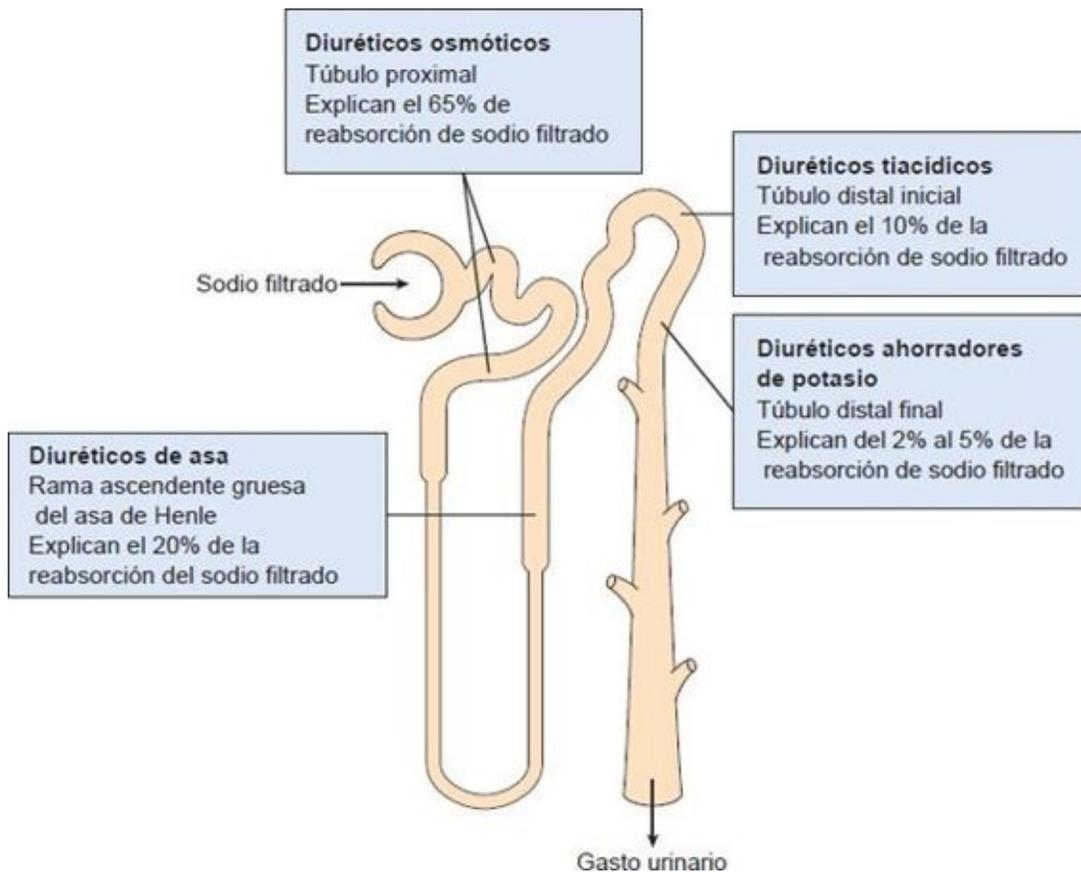


FIGURA 38-13 • Sitios tubulares de acción de los diuréticos y porcentaje de reabsorción de sodio.

La acción de los diuréticos tiacídicos es inhibir la reabsorción de cloruro de sodio en la primera porción del túbulo contorneado distal. Debido a su lugar de acción, los diuréticos de tiacida son menos efectivos que los de asa en términos de la diuresis resultante. Los diuréticos tiacídicos producen mayores pérdidas de potasio en la orina, retención de ácido úrico y algunos deterioran la tolerancia a la glucosa. En contraste con la situación en el asa de Henle, donde los diuréticos de asa inhiben la reabsorción de calcio, los diuréticos tiacídicos en realidad intensifican la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal.

Los *antagonistas de la aldosterona*, también conocidos como *diuréticos ahorradores de potasio*, reducen la reabsorción de sodio y disminuyen la secreción de potasio en la última porción del túbulo distal y el túbulo colector cortical, sitio regulado por aldosterona (figura 38-11). Puesto que la secreción de potasio está vinculada con la reabsorción de sodio en este segmento del túbulo, estos agentes también son efectivos para reducir la excreción de potasio y, en algunos casos, puede haber hiperpotasemia grave. Además, estas sustancias también tienden a interferir con la secreción de iones de hidrógeno en el conducto colector, lo que explica en parte la acidosis metabólica que algunas veces se observa con el empleo de estos fármacos⁸.

Hay 2 tipos de diuréticos ahorradores de potasio: los que actúan como antagonistas directos de la aldosterona y los que actúan de modo independiente de ésta. El primer tipo (p. ej., espironolactona) se enlaza al receptor de mineralocorticoides en el túbulo, con lo que impide que la aldosterona entre a la célula y actúe. El segundo tipo (p. ej., triamtereno y amilorida) no se une al receptor, sino que interfiere directamente con la entrada de sodio a través del canal iónico selectivo del sodio. Los diuréticos ahorradores de potasio producen sólo una leve diuresis porque inhiben un pequeño porcentaje de la reabsorción de sodio. Sin embargo, como su nombre lo indica, su consumo principal es en combinación con otros diuréticos para inhibir la secreción de K^+ por las células principales. Estos diuréticos también podrían usarse durante estados de exceso de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona)⁸.

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos actúan en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle, los cuales son muy permeables al agua. En contraste con los diuréticos de asa, los tiacídicos y los ahorradores de potasio que ejercen sus efectos mediante el bloqueo de los mecanismos específicos del transporte tubular de Na^+ , los diuréticos osmóticos, que se filtran pero no se reabsorben, hacen que

el agua sea retenida en el filtrado urinario y propician la diuresis de agua. Una de tales sustancias, manitol, se utiliza sobre todo para reducir la presión intracraneal aumentada, pero a veces se utiliza para promover la eliminación expedita de toxinas. Como no se absorbe, el manitol tiene que administrarse por vía parenteral para que actúe como diurético. Su administración oral causa diarrea osmótica⁸.

EN

RESUMEN

Los riñones realizan funciones excretoras y endocrinas. En el proceso de excretar desechos, los riñones filtran la sangre y luego reabsorben de manera selectiva los materiales que son necesarios para mantener un ambiente interno estable. Los riñones libran al cuerpo de desechos metabólicos, regulan el volumen de líquidos, controlan la concentración de electrolitos, ayudan a mantener el equilibrio acidobásico, contribuyen a la regulación de la presión arterial mediante el mecanismo renina angiotensina aldosterona y controlan el volumen del líquido extracelular, regulan la producción de eritrocitos por medio de la eritropoyetina y ayudan en

el metabolismo del calcio al activar la vitamina D.

La nefrona es la unidad funcional del riñón. Se compone de glomérulos, los cuales filtran la sangre, y un componente tubular, donde los electrolitos y otras sustancias necesarias para mantener la constancia del ambiente interno se reabsorben para regresar al torrente sanguíneo, en tanto que los materiales innecesarios se secretan en el filtrado tubular para su eliminación.

La concentración de la orina se realiza en los túbulos colectores bajo la influencia de HAD. La HAD conserva el volumen extracelular mediante el retorno del agua al compartimiento vascular y la producción de orina concentrada al eliminar el agua del filtrado tubular.

La VFG es la cantidad de filtrado que se forma cada minuto cuando la sangre se mueve a través de los glomérulos. Está regulada por la presión arterial y el flujo sanguíneo en los riñones que funcionan con normalidad. Se supone que el complejo yuxtaglomerular representa

un sistema de control de retroalimentación que vincula los cambios en la VFG con el flujo sanguíneo renal. La depuración renal es el volumen de plasma que se limpia por completo cada minuto de cualquier sustancia que encuentre su camino por la orina. Está determinada por la capacidad de la sustancia para filtrarse en los glomérulos y la capacidad de los túbulos renales para reabsorber o secretar la sustancia.

Los diuréticos son fármacos que incrementan el volumen urinario. Muchos fármacos diuréticos (de asa, tiacídicos y ahorradores de potasio) ejercen su efecto bloqueando la reabsorción de sodio en lugares específicos de los túbulos renales. Otros tienen efectos osmóticos que impiden que el agua se reabsorba en las partes permeables al agua de la nefrona. La efectividad de un diurético se relaciona con el lugar donde actúa. Con base en esto, diuréticos como los de asa que actúan en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, donde se realiza

alrededor del 20% de la reabsorción de sodio, son los que producen la mayor diuresis.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el valor de la densidad relativa de la orina en la evaluación de la función renal.
- Explicar el concepto de velocidad de filtración glomerular.
- Explicar el valor de las concentraciones de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo en la evaluación de la función renal.

La función de los riñones es filtrar la sangre, reabsorber de forma selectiva las sustancias que son necesarias para conservar un líquido corporal constante y excretar los desechos producidos por el metabolismo. La composición de la orina y la sangre provee información valiosa acerca de si la función renal es adecuada. Las pruebas radiológicas, la endoscopia y las biopsias renales son medios para observar las estructuras macroscópicas y microscópicas de los riñones y el sistema urinario.

Pruebas urinarias

La orina es un líquido transparente, color ámbar que consiste en alrededor del 95% de agua y el 5% de sólidos disueltos. Por lo regular, los riñones producen a diario casi 1,5 l de orina. La orina normal contiene desechos metabólicos y pocas o ninguna proteínas plasmáticas, elementos formes de la sangre o moléculas de glucosa. Las pruebas urinarias se efectúan con una sola muestra de orina o una muestra de orina de 24 h. Las muestras de la primera orina de la mañana son útiles para determinar en términos cualitativos proteínas y la densidad relativa. Una muestra fresca es la más confiable. Las muestras de orina que tienen más tiempo pueden contener elementos formes de la sangre lisados, cilindros desintegrados y bacterias que se multiplican con rapidez⁶. En la tabla 38-1 se presentan los valores de un análisis urinario para una orina normal.

Los cilindros son hongos del lumen de la nefrona distal. Una sustancia similar a un gel, llamada *mucoproteína de TammHorsfall*, que se forma en el epitelio tubular, es el principal constituyente proteínico de los cilindros urinarios⁴. Los cilindros compuestos por este gel, pero sin células, se denominan *cilindros hialinos*. Estos cilindros se forman cuando la concentración de proteínas en la orina es alta (como en el síndrome nefrótico), la osmolalidad urinaria es alta o el pH de la orina es bajo. La inclusión de gránulos o células en la matriz del gel de proteína causa la formación de otros tipos de cilindros⁴.

Proteinuria es la excreción excesiva de proteínas en la orina. Debido a la barrera de filtración capilar glomerular, una persona saludable excreta por la orina menos de 150 mg/l de proteínas cada 24 h. Las pruebas urinarias para proteinuria se utilizan para detectar filtración anómala de albúmina en los glomérulos o defectos en la reabsorción en los túbulos renales. Se utilizan unas tiras reactivas para proteínas como prueba de detección rápida de proteínas en la orina. Una vez que la presencia de proteinuria se detecta, a menudo se requiere una prueba de orina de 24 h para cuantificar la cantidad de proteínas que está presente⁶.

La albúmina, que es la más pequeña de las proteínas plasmáticas, se filtra con más facilidad que las globulinas u otras proteínas plasmáticas. Por consiguiente, tiende a haber *microalbuminuria* mucho antes que la proteinuria sea evidente. Hay una tira reactiva comercial para detectar microalbuminuria. Sin embargo, el método con la tira reactiva para microalbuminuria sólo indica un aumento de la albúmina urinaria que está por abajo de los valores detectables de la prueba de proteinuria estándar. No especifica la cantidad de albúmina que se encuentra en la orina. Por lo tanto, la recolección de orina de 24 h es el método estándar para detectar microalbuminuria (una excreción de albúmina >30 mg/día es anómala)⁶.

La *densidad relativa* de la orina varía con la concentración de solutos. Este valor constituye un índice valioso del estado de hidratación y de la capacidad funcional de los riñones. Los riñones saludables producen orina concentrada con una densidad relativa de 1,030 a 1,040. Durante períodos de marcada hidratación, la densidad relativa se aproxima a 1. En caso de función renal reducida, los riñones pierden capacidad para concentrar la orina y su densidad relativa puede alcanzar concentraciones de 1,006 a 1,010 (el intervalo usual es de 1,010 a 1,025 con una ingesta normal de líquidos)⁶. La *osmolalidad urinaria*, la cual depende de la cantidad de partículas de solutos en una unidad de solución, es una medición más exacta de la concentración de orina que la densidad relativa⁶. Se obtiene más información acerca de la función renal si se

realizan pruebas de osmolalidad de suero y orina al mismo tiempo. La relación normal entre osmolalidad urinaria y sérica es de 3:1. Una relación orina-suero alta se observa en orina concentrada. En caso de capacidad de concentración deficiente, la relación es baja.

GENERALES Y VALORES	QUÍMICAS	EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO
Color: amarillo ámbar	Glucosa: negativa	Cilindros negativos: cilindros hialinos ocasionales
Aspecto: transparente a ligeramente turbio	Cetonas: negativas	Eritrocitos: negativos o raros
Densidad relativa: 1,005-1,025 con ingesta normal de líquidos	Sangre: negativa	Cristales: negativos (ninguno)
pH: 4,5-8; la persona promedio tiene un pH cercano de 5	Proteínas: negativas	Leucocitos: negativos o raros
pH: 4,5-8; la persona promedio tiene un pH cercano a 6	Bilirrubina: negativa	Células epiteliales: pocas; cilindros hialinos 0-1/cbp (campo de bajo poder)
Volumen: 600 ml/24 h-2.500 ml/24 h; el volumen promedio es 1.200 ml/24 h	Urobilinógeno: 0,5 mg/día-4,0 mg/día	
	Nitrato de bacterias: negativo	
	Esterasa de leucocitos: negativa	

De Fischbach F, Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8ª ed., p. 199). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Velocidad de filtración glomerular

La VFG constituye un medidor de la función renal. En clínica se mide tomando muestras de sangre y orina cada cierto tiempo. La *creatinina*, un producto del metabolismo de la creatina en los músculos, se filtra en los riñones pero no se reabsorbe en el túbulo renal. La concentración de creatinina en sangre y orina se utiliza para medir la VFG. La tasa de depuración o eliminación de creatinina es la cantidad que los riñones eliminan completamente en 1 min. La fórmula se expresa como $D = UV/P$, en donde D es la tasa de depuración (ml/min), U es la concentración de la orina (mg/dl), v es el volumen de orina excretado (ml/min o 24 h) y P es la concentración del plasma (mg/dl)⁶.

El depuración de creatinina normal es 115 ml/min a 125 ml/min⁶. Este valor se corrige por área de superficie corporal, lo cual refleja la masa muscular donde el metabolismo de la creatinina se efectúa. La prueba puede hacerse cada 24 h y la sangre se extrae cuando la colección de orina se completa. En otro método se toman 2 muestras de orina de 1 h y una muestra de sangre entre ellas.

Pruebas sanguíneas

Las pruebas de sangre brindan información valiosa acerca de la capacidad de los riñones para eliminar de la sangre desechos que el metabolismo produce y mantener una composición normal de electrolitos y pH de la sangre. Los valores

sanguíneos normales se listan en la tabla 38-2. La concentración sérica de potasio, fosfato, nitrógeno ureico y creatinina aumenta en la insuficiencia renal². El pH y la concentración de calcio y bicarbonato séricos disminuyen en la insuficiencia renal.

Creatinina sérica

La concentración de creatinina sérica refleja la VFG. Como estas mediciones se obtienen con facilidad y son relativamente baratas, a menudo se utilizan como medida de detección de la función renal. La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina en los músculos; su formación y liberación es más o menos constante y proporcional a la cantidad de masa muscular presente. La creatinina se filtra con facilidad en los glomérulos, no se reabsorbe en los túbulos y no pasa a la sangre, y sólo una cantidad mínima es secretada a los túbulos desde la sangre. Por lo tanto, sus valores en la sangre dependen de manera estrecha de la VFG.

El valor normal de creatinina se aproxima a 0,7 mg/dl de sangre para una mujer de talla pequeña, a casi de 1 mg/dl de sangre para un varón adulto normal y a 1,5 mg/dl de sangre (60 mmol/l a 130 mmol/l) para un varón musculoso⁶. Hay una declinación relacionada con la edad en la depuración de creatinina en muchos adultos mayores porque su masa muscular y la VFG disminuyen con la edad. Por lo general, una concentración normal de creatinina sérica significa función renal normal. Además de calcular la VFG, la concentración de creatinina sérica se utiliza para determinar la capacidad funcional de los riñones (figura 38-14). Si el valor se duplica, es probable que la VFG (y la función renal) haya bajado a la mitad de su valor normal. Un aumento de la concentración sérica de creatinina a 3 veces su valor normal hace pensar en que se ha perdido el 75% de la función renal y con valores de creatinina de 10 mg/dl o más puede suponerse que cerca de 90% de la función renal está perdida⁶.

TABLA 38-2 CONCENTRACIONES NORMALES DEL ANÁLISIS QUÍMICO DE LA SANGRE

SUSTANCIA	VALOR NORMAL *
NUS	8–20 mg/dl (2,9–7,1 mmol/l)
Creatinina	0,6–1,2 mg/dl (50–100 mmol/l)
Sodio	135–145 mEq/l (135–145 mmol/l)
Cloruro	98–106 mEq/l (98–106 mmol/l)
Potasio	3,5–5 mEq/l (3,5–5 mmol/l)
Dióxido de carbono (contenido de CO ₂)	24–29 mEq/l (24–29 mmol/l)
Calcio	8,5–10,5 mg/dl (2,1–2,6 mmol/l)
Fosfato	2,5–4,5 mg/dl (0,77–1,45 mmol/l)
Ácido úrico	
Varones	2,4–7,4 mg/dl (140–440 μmol/l)
Mujeres	1,4–5,8 mg/dl (80–350 μmol/l)
pH	7,35–7,45

*Los valores pueden variar entre laboratorios de acuerdo con los métodos de análisis usados.

En fecha reciente se propuso que otra proteína sérica, *cistatina-C* (un inhibidor de la cisteína proteasa), puede emplearse como marcador de la VFG porque tiene una producción estable, se filtra con facilidad en el glomérulo y en varios estudios ha mostrado una mayor sensibilidad para detectar una disminución de la VFG, lo cual podría ayudar a determinar un plan de tratamiento más rápido. Por ejemplo, un estudio utilizó el nivel de creatinina sérica, las relaciones albúmina-creatinina en orina (RAC) y la concentración de *cistatina-C*, y determinó que los parámetros RAC y *cistatina-C* eran los mejores factores de predicción para diagnosticar nefropatía en etapa terminal¹¹. En otro estudio se encontró que la concentración de *cistatina-C* predice mejor la VFG en pacientes con trasplante de riñón que otros parámetros¹². Se requiere mayor investigación para determinar la eficacia clínica de *cistatina-C* como marcador y si su consumo confiere una ventaja en comparación con creatinina.

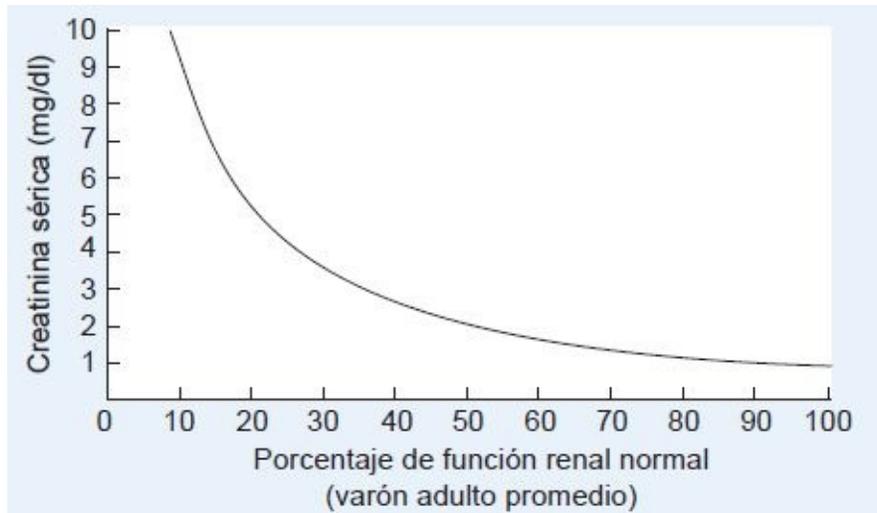


FIGURA 38-14 • Relación entre porcentaje de función renal y concentraciones de creatinina sérica.

Nitrógeno ureico en sangre

La urea se forma en el hígado como subproducto del metabolismo de las proteínas y se elimina por completo a través de los riñones. Por lo tanto, el nitrógeno ureico en sangre (NUS) se relaciona con la VFG, pero, a diferencia de la creatinina, también está influido por ingesta de proteínas, hemorragia gastrointestinal y estado de hidratación. En el caso de hemorragia gastrointestinal, la flora intestinal desdobla la sangre y los desechos nitrogenados se absorben en la vena porta y transportan al hígado, donde se transforman en urea. Durante la deshidratación, la concentración alta de nitrógeno ureico es resultado de un incremento de la concentración. Antes de que haya un aumento significativo de la concentración de nitrógeno ureico tienen que haberse perdido alrededor de dos terceras partes de la función renal.

El nitrógeno ureico es menos específico en caso de insuficiencia renal que la creatinina, pero la *relación NUS-creatinina* podría proporcionar información diagnóstica útil. La relación normal se aproxima a 10:1. Relaciones mayores de 15:1 representan afecciones prerrenales, como insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia del tubo digestivo superior, que producen un aumento de NUS, pero no de creatinina. Una relación menor de 10:1 se detecta en personas con hepatopatía y en aquellas que reciben una dieta baja en proteínas o diálisis crónica, porque el NUS se dializa con más facilidad que la creatinina⁶.

Cistoscopia

Esta técnica constituye un medio para la visualización directa de la uretra, la

vejiga y orificios del ureterales. Se apoya en el empleo de un cistoscopio, un instrumento con lente iluminada. El cistoscopio se inserta por la uretra hasta la vejiga. Muestras para biopsia, lesiones, cálculos pequeños y cuerpos extraños pueden extraerse de la vejiga. La ureteroscopia puede aplicarse para extraer cálculos del uréter y ayudar en el tratamiento de afecciones ureterales como los estrechamientos.

Ecografía

En los estudios ecográficos se utiliza la reflexión de ondas ultra-sónicas para observar estructuras corporales profundas. El procedimiento es indoloro, no invasivo y no requiere preparación del paciente. La ecografía se emplea para ver las estructuras de los riñones y ha demostrado ser útil en el diagnóstico de muchas afecciones de las vías urinarias, como anomalías congénitas, abscesos renales, hidronefrosis y cálculos renales. Con esta técnica se puede distinguir entre un quiste y un tumor renales. El empleo de la ecografía también posibilita la colocación exacta de agujas para biopsia renal y catéteres para nefrostomía percutánea⁶.

Estudios radiológicos y otros estudios de imágenes

Los estudios radiológicos incluyen una simple placa plana de los riñones, el uréter y la vejiga, la cual se utiliza para determinar dimensiones, forma y posición de los riñones, y observar algunos cálculos radioopacos que podrían estar en la pelvis renal o en el uréter. En la urografía excretora, o *pielografía intravenosa*, se inyecta un colorante radiopaco en una vena periférica. El colorante en el glomérulo y se excreta con la orina, y la película con rayos X se toma mientras el tinte se desplaza por los riñones y el uréter⁶.

La urografía se usa para detectar lesiones renales que ocupan espacio, pielonefritis, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral y cálculos renales⁶. Algunas personas son alérgicas a las tinciones que se utilizan en la urografía y podrían tener una reacción anafiláctica después de la administración. A cada persona que se someterá a estudios urográficos debe preguntársele acerca de reacciones anteriores al tinte o a tintes similares. Si la prueba se considera esencial en dichas personas, puede emplearse una premedicación con antihistamínicos y corticoesteroides. El colorante también disminuye el flujo sanguíneo renal. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda, sobre todo en personas con enfermedad vascular o insuficiencia renal preexistente.

Otras pruebas diagnósticas son estudios mediante tomografía por ordenador (TC), imágenes por resonancia magnética (IRM), imágenes con radionúclidos y angiografía renal. Los gammagramas con TC pueden utilizarse para delinear los riñones y detectar masas y tumores renales. Los estudios por IRM se están volviendo muy accesibles y se utilizan para observar imágenes de riñones, retroperitoneo y vejiga urinaria. Tienen utilidad particular para evaluar anomalías vasculares en los riñones y alrededor de ellos. Para obtener imágenes con radionúclidos es necesario inyectar un material radiactivo que después es detectado por una cámara de gammagrafía externa, la cual percibe las emisiones radiactivas. Las imágenes obtenidas con radionúclidos se emplean para evaluar la función y las estructuras renales, así como los uréteres y la vejiga. Sobre todo son útiles para evaluar la función de los trasplantes de riñón. La angiografía renal proporciona imágenes obtenidas con rayos X de los vasos sanguíneos que riegan los riñones. Implica la inyección directa de un tinte radiopaco en la arteria renal. Suele introducirse un catéter por la arteria femoral y, bajo visión fluoroscópica, se avanza hacia la aorta abdominal. La punta del catéter se maniobra luego dentro de la arteria renal y se inyecta el colorante⁶. Esta prueba se utiliza para evaluar a personas que se sospecha tienen estenosis de la arteria renal, irregularidades de los vasos sanguíneos renales o daño vascular de las arterias renales después de un traumatismo.

**EN
RESUMEN**

Los exámenes urinarios y las pruebas sanguíneas que miden pH del suero, concentraciones séricas de electrolitos y subproductos del metabolismo proporcionan información valiosa acerca de la función renal. La densidad relativa de la orina se utiliza para evaluar la capacidad de los riñones para concentrar la

orina. Las tiras reactivas y las pruebas de orina de 24 h para proteinuria y microalbuminuria se usan para detectar filtrado anómalo de albúmina en los glomérulos o defectos en la reabsorción en los túbulos renales. La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina en los músculos que se filtra sin problemas en los glomérulos y no es reabsorbida ni secretada en los túbulos; por lo tanto, la concentración sérica de creatinina se aprovecha para determinar la VFG. La urea se forma en el hígado como subproducto del metabolismo de las proteínas y es eliminada totalmente por los riñones. El NUS se relaciona con la VFG, pero, a diferencia de la creatinina, también está influido por ingesta de proteínas, hemorragias gastrointestinales y estado de hidratación.

Los exámenes cistoscópicos pueden emplearse para visualizar directamente la uretra, la vejiga y los uréteres. La ecografía se utiliza para determinar dimensiones de los riñones y las imágenes

renales, obtenidas con radionúclidos, se utilizan para evaluar las estructuras de los riñones. Métodos radiológicos como la urografía excretora constituyen un medio con el que pueden delinearse las estructuras de los riñones, como los cálices y la pelvis renales, el uréter y la vejiga. Otros métodos diagnósticos incluyen exploraciones por TC, IRM e imágenes con radionúclidos y angiografía renal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 32 años de edad que padece diabetes tiene un resultado positivo para microalbuminuria en una prueba de orina con cinta reactiva. Una muestra de orina de 24 h posterior revela excreción de albúmina de 50 mg (una excreción de albúmina >30 mg/día es anómala).
 - A. *Utilice las estructuras del glomérulo de la figura 38-5 para dar una posible explicación de este descubrimiento. ¿Por qué determinar específicamente si hay albúmina en lugar de globulinas u otras proteínas plasmáticas?*
 - B. *Se ha demostrado que el control riguroso de azúcares en sangre y el tratamiento de la hipertensión disminuyen la progresión de enfermedad renal en personas con diabetes. Explique el fundamento fisiológico de estos 2 tipos de tratamientos.*
2. A un niño de 10 años de edad que todavía moja la cama se le administra un spray nasal de HAD en el momento de irse a dormir como un medio para tratar la alteración.
 - A. *Explique el fundamento de usar HAD para tratar el problema de orinarse en la cama.*

3. En un varón de 54 años de edad, que acudió a su médico para tratarse la presión arterial alta, se detectó creatinina sérica de 2,5 y nitrógeno ureico de 30. Se queja de que ha estado orinando con más frecuencia de la usual y su muestra de la primera orina de la mañana muestra orina diluida con densidad relativa de 1,01.

A. *Explique el aumento de la creatinina sérica en términos de la función renal.*

B. *Explique la incapacidad de las personas con insuficiencia renal temprana para producir orina concentrada como lo evidencia la necesidad de orinar con más frecuencia y la baja densidad relativa de la muestra de la primera orina de la mañana.*

4. Una mujer de 60 años de edad con diagnóstico de hipertensión está en tratamiento con un diurético tiacídico.

A. *¿Qué efecto del diurético cabe esperar en la mujer con base en el porcentaje de sodio que llega al sitio donde el diurético ejerce su acción?*

B. *¿Qué tipo de efectos son de esperar en términos de pérdidas renales de potasio y calcio?*

Referencias

1. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
3. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed., pp. 448–466). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
5. Pratt N., Roughead E. E., Ryan P., et al. (2010). Differential impact of NSAIDs on rate of adverse events that require hospitalization in high risk and general veteran populations: A retrospective cohort study. *Drugs & Aging* 27(1), 63–71.
6. Fischbach F., Dunning M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Renke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Lehne R. A. (2010). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
9. Fain J. A. (2009). Understanding diabetes mellitus and kidney disease. *Nephrology Nursing Journal* 36(5), 465–470.
10. Cunningham J., Zehnder D. (2011). New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney International* 79(7), 702–707.
11. Peralta C. A., Shlipak M. G., Judd S., et al. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin-c, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end stage renal disease and mortality. *Journal of American Medicine Association* 304(15), 1545–1552.

12. Bargnoux A. S., Cavalier E., Cristol J. P., et al. (2011). Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: Validation of a new turbidimetric assay using monospecific sheep antibodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49(2), 265–270.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos del equilibrio de líquidos y electrolitos

39

Sheila Grossman

COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LÍQUIDOS CORPORALES

Disociación de los electrolitos

Difusión y ósmosis

Difusión

Ósmosis

Tonicidad

Distribución compartimental de los líquidos corporales

Volumen de líquido intracelular

Volumen de líquido extracelular

Intercambio de líquidos capilar-intersticial

Edema

Acumulación en el tercer espacio

EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

Equilibrio del agua corporal

Ganancias y pérdidas

Equilibrio del sodio

Ganancias y pérdidas

Mecanismos de regulación

Sed y hormona antidiurética

Trastornos de la sed

Trastornos causados por la hormona antidiurética

Trastornos del equilibrio del sodio y el agua

Déficit del volumen de líquido isotónico

Exceso del volumen de líquido isotónico

Hiponatremia

Hipernatremia

EQUILIBRIO DEL POTASIO

Regulación del equilibrio del potasio

Ganancias y pérdidas

Mecanismos de regulación

Trastornos del equilibrio del potasio

Hipocaliemia

Hipercaliemia

EQUILIBRIO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Mecanismos que regulan el equilibrio del calcio, fósforo y magnesio

Vitamina D

Hormona paratiroidea

Trastornos del equilibrio del calcio

Ganancias y pérdidas

Hipocalcemia

Hipercalcemia

Trastornos del equilibrio del fósforo

Ganancias y pérdidas

Hipofosfatemia

Hiperfosfatemia

Trastornos del equilibrio del magnesio

Ganancias y pérdidas

Hipomagnesemia

Hipermagnesemia

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.



COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN COMPARTIMENTAL DE LÍQUIDOS CORPORALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Distinguir entre compartimentos del líquido intracelular y extracelular, según la distribución y composición del agua, electrolitos y otros solutos osmóticamente activos.
- Relacionar el concepto de un gradiente de concentración con los procesos de difusión y ósmosis.
- Describir el control de volumen celular y el efecto de soluciones isotónicas, hipotónicas e hipertónicas en las dimensiones de la célula.

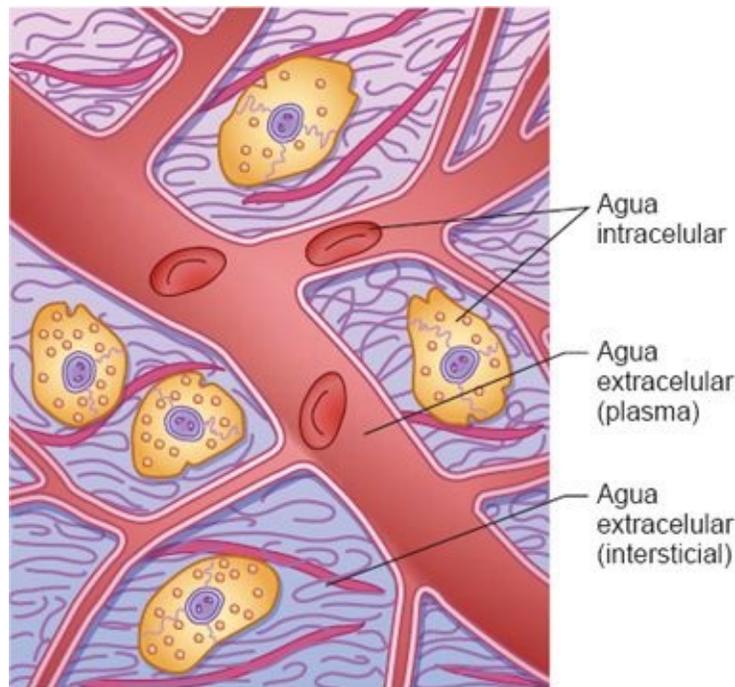


FIGURA 39-1 • Distribución del agua corporal. El espacio extracelular abarca el compartimento vascular y los espacios intersticiales.

Los líquidos corporales están distribuidos entre los compartimentos de líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). El *compartimento del LIC* consiste en el líquido contenido dentro de todos los miles de millones de células del cuerpo. Es el más grande de los 2 compartimentos, con cerca de 2 terceras partes del agua corporal de adultos saludables. La tercera parte restante del agua corporal está en el *compartimento del LEC*, que contiene todos los líquidos de fuera de las células, incluidos los que están en los espacios intersticiales o los espacios de los tejidos y vasos sanguíneos (figura 39-1).

El LEC, incluido el plasma de la sangre y los líquidos intersticiales, contiene grandes cantidades de sodio y de cloruro, y cantidades moderadas de bicarbonato, pero sólo pequeñas cantidades de potasio, magnesio, calcio y fósforo. En contraste con el LEC, el LIC casi no contiene calcio, pero sí cantidades pequeñas de sodio, cloruro, bicarbonato y fósforo, cantidades moderadas de magnesio y grandes cantidades de potasio (tabla 39-1). Son las concentraciones de electrolitos de LEC en sangre o plasma sanguíneo las que se miden clínicamente. Si bien las concentraciones en sangre, por lo general, son representativas de las concentraciones de un electrolito en el total del cuerpo, no siempre sucede así, sobre todo con el potasio, que tiene sólo alrededor del 2% en el LEC¹. El potasio es el electrolito intracelular más abundante.

La membrana celular funciona como la barrera primaria contra el

movimiento de las sustancias entre los compartimentos del LEC y del LIC. Las sustancias solubles en lípidos (p. ej., oxígeno [O₂] y dióxido de carbono [CO₂]), que se disuelven en la bicapa lipídica de la membrana celular, pasan de manera directa a través de la membrana, en tanto que muchos otros iones (p. ej., sodio [Na⁺] y potasio [K⁺]) dependen de los mecanismos de transporte, como la bomba de Na⁺/K⁺ que se localiza en la membrana celular, para atravesarla². Como la bomba de Na⁺/K⁺ depende del trifosfato de adenosina (ATP) y de la enzima ATPasa para la energía, a menudo se le llama bomba de la membrana Na⁺/K⁺-ATPasa. El agua atraviesa la membrana celular por ósmosis y, para hacerlo, utiliza los canales especiales de proteínas transmembrana llamadas *acuaporinas*.³

Disociación de los electrolitos

Los líquidos corporales contienen agua y electrolitos. Los electrolitos son sustancias que se disocian en solución para formar partículas con carga, es decir, *iones*. Por ejemplo, una molécula de cloruro de sodio (NaCl) se disocia para formar un Na⁺ con carga positiva y un ion Cl⁻ con carga negativa. Las partículas que no se disocian en iones, como glucosa y urea, se llaman *no electrolitos*. Los iones con carga positiva se denominan *cationes*, porque son atraídos al cátodo de una celda eléctrica húmeda y los iones con carga negativa se nombran *aniones*, porque son atraídos al ánodo. Los iones que están en los líquidos corporales llevan una carga (es decir, ion monovalente) o dos cargas (es decir, ion divalente). Debido a las fuerzas de atracción, los cationes con carga positiva están siempre acompañados por aniones con carga negativa. Por tanto, todos los líquidos corporales contienen cantidades iguales de aniones y de cationes. No obstante, los cationes y los aniones podrían ser intercambiados por otros, siempre que lleven la misma carga. Por ejemplo, un ion H⁺ con carga positiva podría ser intercambiado por un ion K⁺ con carga positiva y un ion HCO₃⁻ con carga negativa se podría intercambiar por un ion Cl⁻ de carga negativa.

Difusión y ósmosis

Difusión

Difusión es el movimiento de partículas con carga y sin carga a lo largo de un gradiente de concentración. Todas las moléculas e iones, sin olvidar el agua y moléculas disueltas, están en constante movimiento aleatorio. Es el movimiento

de estas partículas, en el que todas chocan entre sí, lo que abastece de energía para la difusión. Como hay más moléculas en movimiento constante en una solución concentrada, las partículas se mueven desde una zona de concentración más alta a una de concentración más baja.

TABLA 39-1 CONCENTRACIONES DE ELECTROLITOS EXTRACELULARES E INTRACELULARES EN ADULTOS

ELECTROLITO	CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR*		CONCENTRACIÓN INTRACELULAR*	
	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES SI
Sodio	135-145 mEq/l	135-145 mmol/l	10-14 mEq/l	10-14 mmol/l
Potasio	3,5-5,0 mEq/l	3,5-5,0 mmol/l	140-150 mEq/l	140-150 mmol/l
Cloruro	98-106 mEq/l	98-106 mmol/l	3-4 mEq/l	3-4 mmol/l
Bicarbonato	24-31 mEq/l	24-31 mmol/l	7-10 mEq/l	7-10 mmol/l
Calcio	8,5-10,5 mg/dl	2,1-2,6 mmol/l	<1 mEq/l	<0,25 mmol/l
Fósforo	2,5-4,5 mg/dl	0,8-1,45 mmol/l	Variable	Variable
Magnesio	1,8-3,0 mg/dl	0,75-1,25 mmol/l	40 mEq/kg†	20 mmol/l

*Los valores pueden variar entre laboratorios, según el método que utilicen en el análisis.
 †Los valores varían entre varios tejidos y de acuerdo con el estado nutricional.

APLICACIÓN CLÍNICA

Unidades de medición

La cantidad de electrolitos y solutos en los líquidos corporales se expresa como una concentración o cantidad de soluto en un volumen dado de fluido, como miligramos por decilitro (mg/dl), miliequivalentes por litro (mEq/l), o milimoles por litro (mmol/l). La unidad de medida de *miligramos por decilitro* expresa el peso del soluto en un décimo de un litro (dl) o 100 ml de solución. La concentración de electrolitos, como calcio, fosfato y magnesio a menudo se expresa en mg/dl.

El miliequivalente se utiliza para expresar la equivalencia de carga para 1 peso dado de un electrolito. La electroneutralidad requiere que la cantidad total de cationes en el cuerpo sea igual a la cantidad total de aniones. Cuando cationes y aniones se combinan, lo hacen según su carga iónica y no según su peso atómico. Por consiguiente, un mEq de sodio tiene la misma cantidad de cargas que 1 mEq de cloruro, sin que importe su peso molecular (el sodio es positivo y el cloruro es negativo). La cantidad de miliequivalentes de un electrolito en un litro de solución se obtiene con la siguiente ecuación:

$$\text{mEq} = \frac{\text{mg}/100\text{ml} \times 10 \times \text{valencia}}{\text{peso atómico}}$$

Las unidades del Sistema Internacional (SI) expresan el contenido de electrolitos de los líquidos corporales en milimoles por litro (mmol/l). Una milimol es la milésima de una mol, o bien el peso molecular de una sustancia expresada en miligramos. La cantidad de milimoles de un electrolito en un litro de solución se calcula con base en la siguiente ecuación:

$$\text{mmol/l} = \frac{\text{mEq/l}}{\text{valencia}}$$

En el caso de electrolitos monovalentes, como sodio y potasio, los valores de mmol y mEq son idénticos. Por ejemplo, 140 mEq son iguales a 140 mmol de sodio.

Ósmosis

La ósmosis es el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable (es decir, una que es permeable al agua pero impermeable a la mayoría de los solutos). Al igual que con las partículas, el agua se difunde hacia abajo, según su gradiente de concentración, y se desplaza desde el lado de la membrana con el menor número de partículas y mayor concentración de agua al lado con la cantidad mayor de partículas y menor concentración de agua (figura 39-2). Cuando el agua se desplaza al otro lado de la membrana semipermeable, se origina una presión llamada *presión osmótica*. La magnitud de la presión osmótica representa la presión hidrostática (medida en milímetros de mercurio [mm Hg]) que se requiere para oponerse al movimiento de agua a través de la membrana.

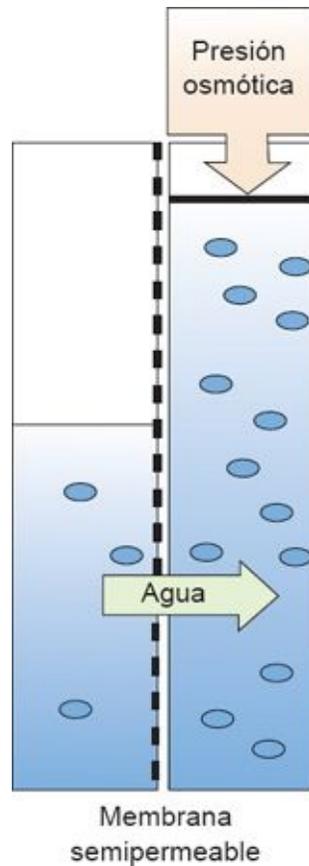


FIGURA 39-2 • Movimiento del agua a través de una membrana semipermeable. El agua se desplaza desde el lado que tiene menos partículas que no son difusibles hasta el lado en que hay más. La presión osmótica es igual a la presión hidrostática necesaria para oponerse al movimiento de agua a través de la membrana.

La actividad osmótica que las partículas indifusibles realizan al jalar el agua desde un lado de la membrana semipermeable al otro se mide por una unidad denominada *osmol*. El osmol se deriva del peso molecular gramo de una sustancia (es decir, el peso molecular de 1 g de una sustancia que no se difunde y no está ionizada es igual a 1 osmol). En el entorno clínico, la actividad osmótica se expresa por lo regular en miliosmoles (la milésima de un osmol) por litro. Cada partícula indifusible, grande o pequeña, es igualmente efectiva en su capacidad para jalar agua a través de una membrana semipermeable. Entonces, es la cantidad y no el tamaño de las partículas que no se difunden lo que determina la actividad osmótica de una solución, la cual se puede expresar según su osmolaridad u osmolalidad.

La **osmolaridad** se refiere a la concentración osmolar en 1 l de solución (mOsm/l) y **osmolalidad** a la concentración osmolar en 1 kg de agua (mOsm/kg de H₂O). En general, la osmolaridad se refiere a los líquidos fuera del cuerpo y la osmolalidad se refiere a los líquidos en su interior. Como 1 l de agua pesa 1

kg, los términos *osmolaridad* y *osmolalidad* se usan a menudo como si fueran sinónimos.

Las partículas predominantes osmóticamente activas en el LEC son Na^+ y sus aniones séquito (Cl^- y HCO_3^-), que juntos justifican del 90% al 95% de la presión osmótica. El nitrógeno ureico en la sangre (NUS) y la glucosa, que también son osmóticamente activos, representan menos del 5% de la presión osmótica total en el compartimento extracelular². No obstante, esto puede modificarse; por ejemplo, cuando la concentración de glucosa es alta en personas con diabetes mellitus o cuando el nitrógeno ureico en sangre cambia con rapidez en personas con enfermedad renal crónica. La osmolalidad sérica, que por lo regular varía entre 275 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, se calcula mediante la siguiente ecuación:⁴

$$\text{Osmolalidad (mOsm/kg)} = 2[\text{Na}^+ \text{ (mEq/l)}] + \frac{\text{glucosa (mg/dl)}^*}{18} + \frac{\text{NUS (mg/dL)}^*}{2,8}$$

*1 mOsm de glucosa = 180 mg/l
y 1 mOsm de urea = 28 mg/l

Por lo general, la osmolalidad calculada y la medida están a menos de 10 mOsm una de otra. La diferencia entre la osmolalidad calculada y la medida se llama *desfase osmolar*. Un desfase osmolar mayor de 10 mOsm hace pensar en la presencia de una sustancia sin medir, osmóticamente activa, como alcohol, acetona o manitol.

APLICACIÓN CLÍNICA

Osmolalidad de la orina

La osmolalidad de la orina refleja la capacidad de los riñones para producir una orina concentrada o diluida con base en la osmolalidad sérica y en la necesidad de conservar o excretar el agua. La relación de la osmolalidad de la orina frente a la osmolalidad del suero en una muestra de orina de 24 h normalmente excede 1:1, y después de un período de privación de agua de toda la noche debería ser mayor de 3:1. Una persona deshidratada (que ha perdido agua) podría tener una relación de orina-suero que se aproxime a 4:1. En estas personas, la osmolalidad de la orina sobrepasa 1 000 mOsm/kg H_2O .

En quienes tienen dificultad de concentrar la orina (p. ej., los que padecen diabetes insípida [DI] o insuficiencia renal crónica), la relación orina-suero a menudo es menor o igual que 1:1.

La densidad relativa de la orina compara el peso de ésta con el del agua, lo que da un índice de concentración de solutos. Se considera que el agua es 1 000. Un cambio en la densidad relativa de 1 010 a 1 020 significa un incremento de 400 mOsm/kg H₂O. En el estado en que el sodio está agotado, por lo general, los riñones tratan de conservarlo, la densidad relativa de la orina es normal y las concentraciones de sodio y de cloruro en la orina son bajas.

Tonicidad

Un cambio en el contenido de agua ocasiona que las células se distiendan o se contraigan. El término *tonicidad* se refiere a la tensión o efecto que la presión osmótica efectiva de una solución con solutos impermeables ejerce sobre las dimensiones de las células debido al desplazamiento del agua de un lado al otro de la membrana celular. Un osmol efectivo es aquel que ejerce una fuerza osmótica pero no puede permear o atravesar la membrana celular, en tanto que un osmol inefectivo es el que ejerce una fuerza osmótica y cruza la membrana celular. La tonicidad está determinada en forma exclusiva por solutos efectivos, como la glucosa que es incapaz de penetrar la membrana celular, lo que genera una fuerza osmótica que extrae agua de la célula. En contraste, la urea, que es osmóticamente activa pero soluble en lípidos, tiende a distribuirse por igual a través de la membrana celular. Por tanto, cuando las concentraciones de urea en el LEC son altas, las concentraciones en el LIC también son altas. En consecuencia, se considera que la urea es un osmol inefectivo. Sólo cuando las concentraciones extracelulares de ésta cambian rápidamente, como sucede durante el tratamiento de hemodiálisis, la urea afecta la tonicidad.

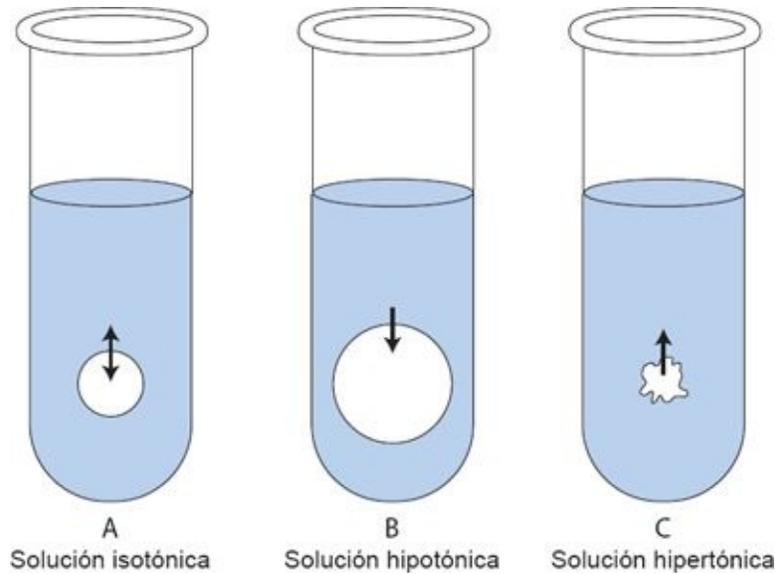


FIGURA 39-3 • Ósmosis. **A)** Los glóbulos rojos no cambian sus dimensiones en soluciones isotónicas. **B)** Aumentan su tamaño en soluciones hipotónica y **C)** disminuyen sus dimensiones en soluciones hipertónicas.

Las soluciones a las que las células corporales están expuestas se pueden clasificar en isotónicas, hipotónicas e hipertónicas, lo que depende de si hacen que las células se dilaten o se contraigan (figura 39-3). Las células colocadas en una solución isotónica, esto es, que tiene la misma osmolalidad efectiva que el LIC (es decir, 280 mOsm/l), no se contrae ni se distienden. Un ejemplo de solución isotónica es NaCl al 0,9%. Cuando las células se colocan en una solución hipotónica, es decir, que posee una osmolalidad efectiva inferior a LIC, se hinchan, porque el agua entra a la célula, y cuando se colocan en una solución hipertónica, que tiene una osmolalidad efectiva mayor que la del LIC, se contraen, porque el agua es extraída de la célula. No obstante, una solución isoosmótica no es necesariamente isotónica. Por ejemplo, la aplicación intravenosa de una solución de dextrosa al 5% en agua, la que es isoosmótica, equivale a la infusión de una solución hipotónica de agua destilada, porque la glucosa es rápidamente metabolizada a CO_2 y agua.

Distribución compartimental de los líquidos corporales

El agua del cuerpo en el varón adulto promedio es de alrededor del 60% del peso corporal (casi 42 l de agua). Como las mujeres adultas tienen más tejido adiposo, cerca del 50% de su peso corporal está formado por agua². El agua del cuerpo

está distribuida entre los compartimentos de LIC y LEC. En el adulto, el líquido en el compartimento del LIC constituye alrededor del 40% del peso corporal y el líquido en el LEC es de casi el 20%². Además, el líquido en el compartimento del LEC está separado en 2 grandes subdivisiones: el compartimento del plasma, el que constituye alrededor de una cuarta parte del LEC, y el compartimento del líquido intersticial, el que constituye casi 3 cuartas partes del LEC² (figura 39-4).

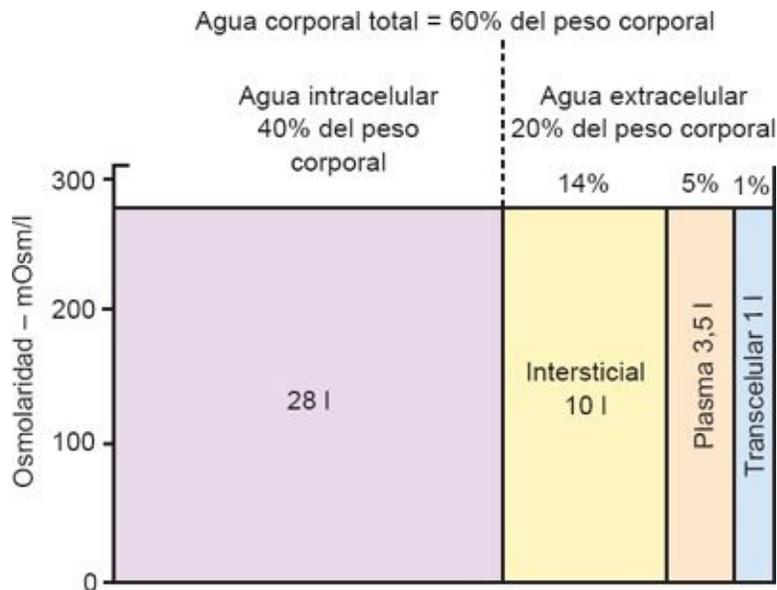


FIGURA 39-4 • Dimensiones aproximadas de los compartimentos corporales en un adulto de 70 kg.

Una tercera subdivisión, por lo general menor, del compartimento del LEC es el compartimento transcelular. Abarca el líquido cefalorraquídeo y el líquido que está contenido en varios espacios del cuerpo, como las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica; los espacios de las articulaciones, y el tubo digestivo. Por lo común, sólo alrededor del 1% del LEC está en el espacio transcelular. Esta cantidad aumenta de manera considerable en afecciones como ascitis, en la que grandes cantidades de líquido se derraman en la cavidad peritoneal. Cuando el compartimento del líquido transcelular se agranda en forma significativa, se le llama *tercer espacio*, porque este líquido no está disponible para intercambiarse con el resto del LEC.

Volumen de líquido intracelular

El volumen del LIC está regulado por proteínas y compuestos orgánicos dentro de las células corporales, y por agua y solutos que se desplazan entre el LEC y el LIC. En la mayor parte de las células, la membrana es muy permeable al agua. Por tanto, el agua se desplaza entre el LEC y el LIC como resultado de la

ósmosis. En cambio, las proteínas activamente osmóticas y otros compuestos orgánicos son incapaces de atravesar la membrana. La entrada de agua a las células está regulada por estas sustancias osmóticamente activas y por solutos, como sodio y potasio, que atraviesan la membrana celular. Muchas de las proteínas intracelulares tienen cargas negativas y atraen iones con carga positiva, como K^+ , lo que justifica su mayor concentración en el LIC. El Na^+ , que tiene una mayor concentración en el LEC que en el LIC, tiende a entrar a la célula por difusión. El Na^+ es osmóticamente activo y, si se le deja sin regular, su entrada llevaría agua a la célula hasta que ésta explotara. Si esto no sucede es porque la bomba de la membrana de la Na^+/K^+ -ATPasa continuamente elimina 3 iones de Na^+ de la célula por cada 2 iones de K^+ que retornan a la célula. Trastornos que dañan la función de la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa, como la hipoxia, hacen que las células se hinchen debido a la acumulación de iones de Na^+ .

El volumen del LIC también es afectado por la concentración de sustancias osmóticamente activas en el LEC que son incapaces de atravesar la membrana celular. En la diabetes mellitus, por ejemplo, la glucosa no puede entrar a la célula, por lo que la gran concentración en el LEC jala el agua de la célula. Algunas células, como las del sistema nervioso central (SNC), se defienden contra cambios significativos en el volumen de líquidos mediante un cambio en las moléculas intracelulares osmóticamente activas. Como un mecanismo compensador inicial para conservar el volumen celular, hay un desplazamiento rápido de sodio, potasio, cloruro y agua hacia fuera de las células cerebrales, en respuesta a un decremento en la osmolalidad del LEC, y hacia adentro de las células cerebrales, en respuesta a un aumento en la osmolalidad del LEC. Después de 48 h a 72 h se realiza un proceso de adaptación más lento; durante éste, las células cerebrales movilizan osmolitos orgánicos, compuestos sobre todo de aminoácidos, en un esfuerzo por conservar un volumen celular normal.

Volumen de líquido extracelular

El LEC se divide entre los compartimentos de líquido vascular, intersticial y transcelular. El compartimento vascular contiene sangre, que es esencial para transportar sustancias como electrolitos, gases, nutrientes y productos de desecho por todo el cuerpo. El líquido que está en los espacios intersticiales actúa como vehículo para transportar gases, nutrientes, desechos y otros materiales que se desplazan entre el compartimento vascular y las células corporales. El líquido intersticial también es un depósito con el que el volumen vascular se puede conservar durante períodos de hemorragia o pérdida de líquido vascular. Un gel tisular, que es un material similar a una esponja, compuesto de

grandes cantidades de filamentos de proteoglucanos, rellena los espacios de los tejidos y ayuda, incluso, en la distribución del líquido intersticial²(figura 39-1). Por lo regular, la mayor parte del líquido en el intersticio se encuentra en forma de gel. Fibras de colágeno sostienen al gel tisular y lo mantienen en su lugar. Éste, que tiene una consistencia más firme que el agua, se opone a la salida de agua desde los capilares y ayuda a evitar la acumulación de agua libre en los espacios intersticiales.

Intercambio de líquidos capilar-intersticial

La transferencia de agua entre los compartimentos vascular e intersticial se realiza en el nivel capilar. Cuatro fuerzas controlan el movimiento del agua entre los espacios capilar e intersticial:

1. La presión de filtración capilar, que empuja al agua hacia afuera de los capilares y hacia dentro de los espacios intersticiales.
2. La presión osmótica coloidal de los capilares, que jala al agua de regreso a los capilares.
3. La presión hidrostática intersticial, que se opone al movimiento del agua hacia afuera del capilar.
4. La presión osmótica coloidal del tejido, que jala al agua hacia afuera del capilar y hacia dentro de los espacios intersticiales².

Por lo regular, la combinación de estas 4 fuerzas es tal, que sólo un pequeño exceso de líquido permanece en el compartimento intersticial. Este exceso de líquido se elimina del intersticio mediante el sistema linfático y regresa a la circulación sistémica.

La *filtración capilar* se refiere al movimiento del agua por los poros capilares debido a una fuerza mecánica más que a una osmótica. La presión de filtración capilar (alrededor de 30 mm Hg a 40 mm Hg en el extremo arterial, 10 mm Hg a 15 mm Hg en el extremo venoso y 25 mm Hg en la parte intermedia), a veces llamada *presión hidrostática capilar*, es la presión que empuja al agua para que salga de los capilares y entre a los espacios intersticiales. Representa las presiones arterial y venosa, las resistencias precapilares (arteriolas) y poscapilares (vénulas), así como la fuerza de gravedad². Un aumento en la presión arterial o venosa incrementa la presión capilar. La fuerza de gravedad aumenta la presión capilar en las partes que dependen del cuerpo. En una persona que esté de pie, absolutamente quieta, el peso de la sangre en la columna vascular ocasiona un incremento de 1 mm Hg de presión por cada 13,6 mm de

distancia a partir del corazón². Esta presión es resultado del peso del agua y, por tanto, se denomina *presión hidrostática*. En el adulto que esté de pie absolutamente quieto, la presión en las venas de los pies alcanza 90 mm Hg y se transmite entonces a los capilares.

La *presión osmótica coloidal capilar* (casi 28 mm Hg) es la presión osmótica que generan las proteínas plasmáticas que son demasiado grandes para atravesar los poros de la pared capilar². El término *presión osmótica coloidal* distingue entre este tipo de presión osmótica y la presión osmótica que se desarrolla en la membrana celular debido a la presencia de electrolitos y no electrolitos. Puesto que, por lo regular, las proteínas plasmáticas no entran a los poros capilares y, como su concentración es mayor en el plasma que en los líquidos intersticiales, es la presión osmótica coloidal capilar la que jala a los líquidos de regreso hacia dentro de los capilares.

La presión del líquido intersticial (alrededor de -3 mm Hg) y la presión osmótica coloidal de los tejidos (carca de 8 mm Hg) contribuyen a que se mueva el agua hacia adentro y hacia afuera de los espacios intersticiales². La presión del líquido intersticial, que, por lo general, es negativa, contribuye al movimiento hacia afuera del agua que está adentro de los espacios intersticiales. La presión osmótica coloidal de los tejidos, que refleja la pequeña cantidad de proteínas plasmáticas que casi siempre escapan hacia dentro de los espacios intersticiales desde los capilares, también impulsa el agua afuera de los capilares y la dirige hacia los espacios de los tejidos.

El sistema linfático representa una vía accesoria por donde el líquido de los espacios intersticiales regresa a la circulación. Lo más importante es que proporciona un medio para retirar las proteínas plasmáticas y la materia particulada osmóticamente activa de los espacios de los tejidos; ninguna de estas sustancias puede ser reabsorbida en los capilares.

Edema

Se puede definir como la inflamación palpable producida por expansión del volumen del líquido intersticial. En efecto, los espacios del líquido intersticial en realidad se adecuan para contener de 10 l a 30 l adicionales de líquido². Los mecanismos fisiológicos que contribuyen a la formación de edema abarcan factores que aumentan la presión de filtración capilar; disminuyen la presión osmótica coloidal capilar; incrementan la permeabilidad capilar, o producen la obstrucción del flujo linfático². Las causas de edema se resumen en el recuadro 39-1.

Presión de filtración capilar incrementada. Cuando la presión de filtración capilar aumenta, el movimiento del líquido vascular en los espacios intersticiales se incrementa. Entre los factores que elevan la presión capilar están: (1) aumento de presión arterial o menor resistencia al flujo a través de los esfínteres precapilares, (2) aumento en la presión venosa o aumento de la resistencia a la salida del flujo en el esfínter poscapilar y (3) distensión capilar debido a un aumento en el volumen vascular.

RECUADRO 39-1

CAUSAS DE EDEMA

Presión capilar incrementada

Mayor volumen vascular

Insuficiencia cardíaca.

Renopatía.

Retención de sodio premenstrual.

Embarazo.

Estrés por calor ambiental.

Tratamiento con tiazolidinediona (p. ej., pioglitazona, rosiglitazona).

Obstrucción venosa

Hepatopatía con obstrucción de la vena porta.

Edema pulmonar agudo.

Trombosis venosa (tromboflebitis).

Menor resistencia arteriolar

Sensibilidad a los fármacos bloqueadores de los canales del calcio.

Menor presión osmótica coloidal

Mayores pérdidas de proteínas plasmáticas

Renopatías en que se pierden proteínas.

Quemaduras extensas.

Menor producción de proteínas plasmáticas

Hepatopatía.

Inanición, desnutrición.

Mayor permeabilidad capilar

Inflamación.

Reacciones alérgicas (p. ej., ronchas).

Enfermedades malignas (p. ej., ascitis y derrame pleural).

Lesiones en los tejidos y quemaduras.

Obstrucción del flujo linfático

Obstrucción maligna de estructuras linfáticas.

Extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos.

El edema puede ser local o generalizado. El primero, que se presenta con urticaria (es decir, ronchas) u otra afección alérgica o inflamatoria, es resultado de la liberación de histamina u otros mediadores inflamatorios que causan dilatación de los esfínteres precapilares y arteriolas que riegan las lesiones inflamadas. La tromboflebitis obstruye el flujo venoso, lo que causa un aumento de la presión venosa y edema de la parte afectada, por lo general, una de las extremidades inferiores.

Con frecuencia, el edema generalizado (llamado *anasarca*) deriva de un aumento del volumen vascular. La inflamación de manos y pies que se observa en personas saludables en temporadas calurosas es un ejemplo de edema causado por la vasodilatación de los vasos sanguíneos superficiales, y por la retención de sodio y agua. El edema generalizado es común en condiciones como insuficiencia cardíaca congestiva, que produce retención de líquidos y congestión venosa. En la insuficiencia cardíaca en el lado derecho, la sangre se concentra en todo el sistema venoso, lo que genera congestión orgánica y edema de las extremidades inferiores.

Debido a los efectos de la gravedad, el edema que es resultado de presión capilar incrementada, por lo general causa que el líquido se acumule en las partes declives del cuerpo, una afección que se conoce como *edema postural*. Por ejemplo, el edema en los tobillos y pies se vuelve más intenso cuando se permanece de pie durante períodos prolongados.

Presión osmótica coloidal capilar reducida. Las proteínas del plasma ejercen la fuerza osmótica necesaria para jalar el líquido de regreso al capilar desde los espacios tisulares. Las proteínas plasmáticas son una mezcla de proteínas, como albúmina, globulinas y fibrinógeno. El peso molecular de la albúmina, la más pequeña de este tipo de proteínas, es de 69 000; el peso molecular de las globulinas es de aproximadamente 140 000; y el del fibrinógeno es de 400 000². Dado su bajo peso molecular, 1 g de albúmina tiene alrededor del doble de moléculas osmóticamente activas que 1 g de globulina y casi 6 veces de moléculas osmóticamente activas que 1 g de fibrinógeno. Además, la concentración de albúmina (cerca de 4,5 g/dl) es mayor que la de las globulinas (2,5 g/dl) y el fibrinógeno (0,3 mg/dl).

Por lo general, el edema causado por presión osmótica coloidal capilar

resulta de producción insuficiente o pérdida anómala de proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina. Las proteínas del plasma se sintetizan en el hígado. En el caso de personas con insuficiencia hepática grave, la síntesis deteriorada de albúmina da como resultado una disminución de la presión osmótica coloidal. En situaciones de inanición o desnutrición, el edema surge por la falta de aminoácidos para sintetizar proteínas plasmáticas.

El lugar más frecuente donde se pierden proteínas plasmáticas son los riñones. En enfermedades renales como glomerulonefritis, los capilares del glomérulo se vuelven permeables a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, que es la más pequeña de las proteínas. Cuando esto sucede, grandes cantidades de albúmina son filtradas de la sangre y se pierden por la orina. También se pierden en exceso proteínas plasmáticas cuando están dañadas o destruidas grandes zonas de la piel. El edema es un problema común durante las primeras etapas de una quemadura, como resultado de las lesiones capilares y pérdida de proteínas plasmáticas¹.

Dado que las proteínas plasmáticas están distribuidas de manera uniforme en todo el cuerpo y no las afecta la fuerza de gravedad, el edema causado por un decremento de la presión osmótica coloidal capilar tiende a afectar los tejidos en partes del cuerpo que no son declives, así como en las que sí lo son. Hay inflamación del rostro, así como en las piernas y los pies.

Permeabilidad capilar incrementada. Cuando los poros capilares se agrandan o la integridad de la pared capilar se daña, aumenta la permeabilidad capilar. Si esto sucede, las proteínas del plasma y otras partículas osmóticamente activas se fugan a los espacios intersticiales, con lo que la presión osmótica coloidal se incrementa y contribuye a la acumulación de líquido intersticial. Entre las afecciones que aumentan la permeabilidad capilar están las lesiones por quemadura, congestión capilar, inflamación y respuestas inmunitarias.

Obstrucción del flujo linfático. Las proteínas plasmáticas osmóticamente activas y otras partículas grandes que no son reabsorbidas a través de los poros en la membrana capilar dependen del sistema linfático para el desplazamiento de retorno al sistema circulatorio. El edema generado por flujo linfático deteriorado a causa de un trastorno o malformación del sistema linfático surge como resultado de hinchazón por proteínas acumuladas en una zona del cuerpo y se le conoce como *linfedema*⁵. La afectación maligna de estructuras linfáticas y la extirpación de ganglios linfáticos en el momento de intervención quirúrgica por cáncer son causas comunes de linfedema⁶. Otra causa es la infección y traumatismo que afecta los canales y los ganglios linfáticos.

Manifestaciones clínicas. Los efectos del edema están determinados en gran medida por la ubicación. El edema del cerebro, laringe o pulmones es una afección aguda que pone en peligro la vida. En otros casos, aunque el edema no represente un peligro para la vida, el edema podría interferir con el movimiento, limitando el de las articulaciones. Con frecuencia, la inflamación de los tobillos y los pies es insidiosa al principio y podría estar relacionada o no con enfermedad. En el nivel del tejido, el edema aumenta la distancia para la difusión de O₂, nutrientes y desechos. Por lo común, los tejidos edematosos son más susceptibles a lesiones y a padecer daño tisular isquémico, incluso úlceras por presión. Asimismo, el edema comprime los vasos sanguíneos. La piel de un dedo gravemente hinchado actúa como un torniquete, al impedir el paso del flujo sanguíneo al dedo. El edema también es desfigurante, lo que causa efectos psicológicos y trastornos en la imagen o percepción que la persona tiene de sí misma. También crea problemas para conseguir ropa y calzado que queden bien.

Edema con fovea es el que se presenta cuando la acumulación de líquido intersticial sobrepasa la capacidad de absorción del gel del tejido. En esta forma de edema, el agua del tejido se vuelve móvil y puede desplazarse con la presión ejercida por un dedo. Por lo general, el *edema sin fovea* refleja una afección en la que las proteínas plasmáticas se acumulan en los espacios tisulares y se coagulan. Se detecta a menudo en zonas de infección localizadas o traumatismo. Con frecuencia, la zona está firme y decolorada.

Valoración y tratamiento. Entre los métodos para valorar el edema está el peso diario, evaluación visual, medición de la parte afectada y aplicación de presión con el dedo para verificar si es edema con fovea. Tomar el peso diario a la misma hora, con la misma cantidad de ropa, proporciona un indicio útil de la ganancia de agua (1 l de agua pesa 1 kg) a causa del edema. El examen visual y la medición de la circunferencia de una extremidad también se utilizan para evaluar el grado de hinchazón. Es muy útil cuando ésta se debe a tromboflebitis. Se puede utilizar la presión con un dedo para evaluar el grado de edema con fovea. Si se mantiene una fosita después de retirar el dedo, se identifica edema con fovea. Se evalúa según una escala de +1 (mínima) a +4 (grave) (figura 39-5).

Diferenciar linfedema de otras formas de edema es problemático, en especial si es al principio del curso. La papilomatosis tiene la apariencia característica de un panal en la piel, debido a los vasos linfáticos dilatados que están envueltos en tejido fibrótico, lo que distingue al linfedema de otros edemas. Se podría utilizar la tomografía computarizada (TC) o los estudios de imágenes con resonancia magnética (IRM) para confirmar el diagnóstico^{5, 6}.

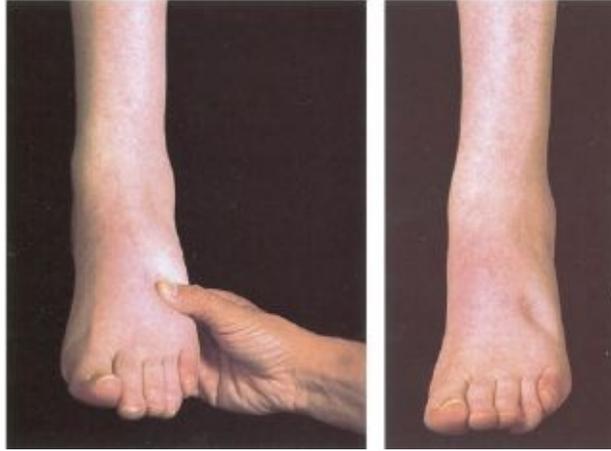


FIGURA 39-5 • Edema con fóvea 3+ del pie izquierdo (de Bickley L.S. (2007). *Bates' guide to physical examination and history taking* (9^a ed.): Philadelphia, PA: J.B: Lippincott, con autorización. Encontrado en Smeltzer S. C., BAre, B.G., Hinkle J.L. y cols. (2010). *Brunner & Suddarth's Textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 829). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Por lo general, cuando la hinchazón afecta estructuras vitales, el tratamiento del edema se dirige a mantener la vida, al corregir o controlar la causa, o prevenir lesión en el tejido. El edema de las extremidades inferiores podría ser sensible a medidas simples como elevar los pies. A menudo se aplica tratamiento con diuréticos para atender el edema relacionado con un incremento en el volumen de LEC. Se miden concentraciones de albúmina sérica y la albúmina se puede administrar por vía intravenosa para aumentar la presión osmótica coloidal del plasma cuando el edema es causado por hipoalbuminemia.

Calcetines y mangas elásticas que dan soporte aumentan la presión del líquido intersticial y la resistencia al desplazamiento hacia afuera del líquido desde los capilares a los espacios de los tejidos. En personas cuya afección es obstrucción linfática o venosa, casi siempre se prescriben estos soportes, y funcionan mejor si se aplican antes de que los espacios de los tejidos se llenen de líquido; por ejemplo, en la mañana, antes de que los efectos de la gravedad hagan que el líquido se desplace a los tobillos. El linfedema moderado a grave se trata por lo regular con masaje de presión ligera, diseñado para aumentar el flujo linfático y propiciar la apertura y el cierre de las válvulas de los vasos linfáticos; sujetadores para comprimir o bombas de compresión neumáticas; ejercicios de rango de movimiento y un escrupuloso cuidado de la piel para evitar infecciones^{5, 6}.

Acumulación en el tercer espacio

El tercer espacio representa la pérdida o el entrapamiento del LEC dentro del

espacio transcelular. Las cavidades serosas son parte del compartimento transcelular (es decir, tercer espacio) localizadas en zonas corporales estratégicas donde hay movimiento continuo de las estructuras corporales: el saco pericárdico, cavidad peritoneal y cavidad pleural. El intercambio de LEC entre los capilares, los espacios intersticiales y el espacio transcelular de la cavidad serosa aplica los mismos mecanismos que los capilares en cualquier parte del cuerpo. Las cavidades serosas están relacionadas de manera estrecha con los sistemas de drenaje linfático. La acción de extracción de las estructuras en movimiento, como pulmones, continuamente obliga a las proteínas plasmáticas y al líquido a regresar a la circulación y, así, se conservan vacías estas cavidades. Cualquier obstrucción al flujo linfático causa su acumulación en las cavidades serosas. Igual que con el líquido del edema, los líquidos del tercer espacio representan una acumulación o entrapamiento de líquidos corporales que contribuyen al peso corporal, pero no a la reserva o función de los líquidos. Algunas causas del tercer espacio son: síndrome de respuesta sistémica inflamatoria o síndrome de los capilares con fugas en pancreatitis; hipoalbuminemia, la que se presenta con insuficiencia hepática grave y quemaduras de tercer grado⁷.

El prefijo *hidro* se puede emplear para indicar la presencia excesiva de líquido; por ejemplo, *hidrotórax*, que significa que hay líquido en exceso en la cavidad pleural. La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal se llama **ascitis**. La transudación de líquido en las cavidades serosas también se conoce como **efusión**. La efusión puede contener sangre, proteínas plasmáticas, células inflamatorias (es decir, pus) y líquido extracelular (LEC).

EN RESUMEN

Los líquidos corporales contienen agua y electrolitos; están distribuidos entre los compartimentos del LIC y del LEC del cuerpo. Dos terceras partes del líquido corporal está contenido en las células corporales del

compartimento del LIC y una tercera parte está contenida en el compartimento vascular, espacios intersticiales y zonas del tercer espacio del compartimento del LEC. El LIC tiene altas concentraciones de potasio, calcio, fósforo y magnesio, y el LEC altas concentraciones de sodio, cloruro y bicarbonato.

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.

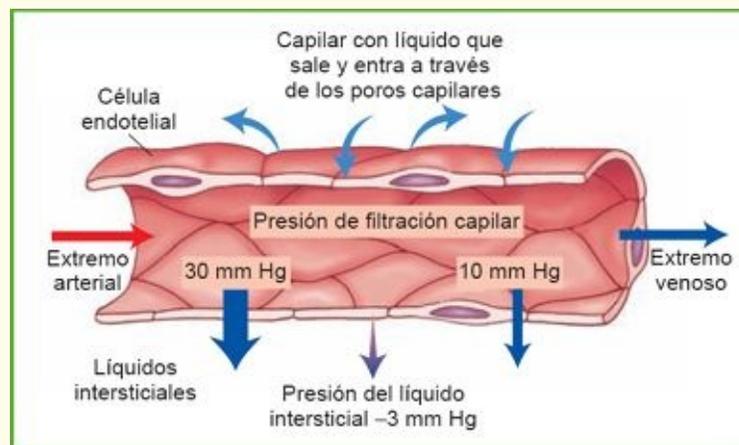
Comprensión

Intercambio del líquido capilar

El movimiento de líquido entre el compartimento vascular y el compartimento del líquido intersticial que rodea las células corporales se realiza en el nivel capilar. La dirección y cantidad de líquido que cruza la pared capilar están determinadas por (1) la presión hidrostática de los 2 compartimentos, (2) las presiones osmóticas coloidales de los 2 compartimentos y (3) la extracción del líquido en exceso y las partículas osmóticamente activas de los espacios intersticiales del sistema linfático.

Presión hidrostática

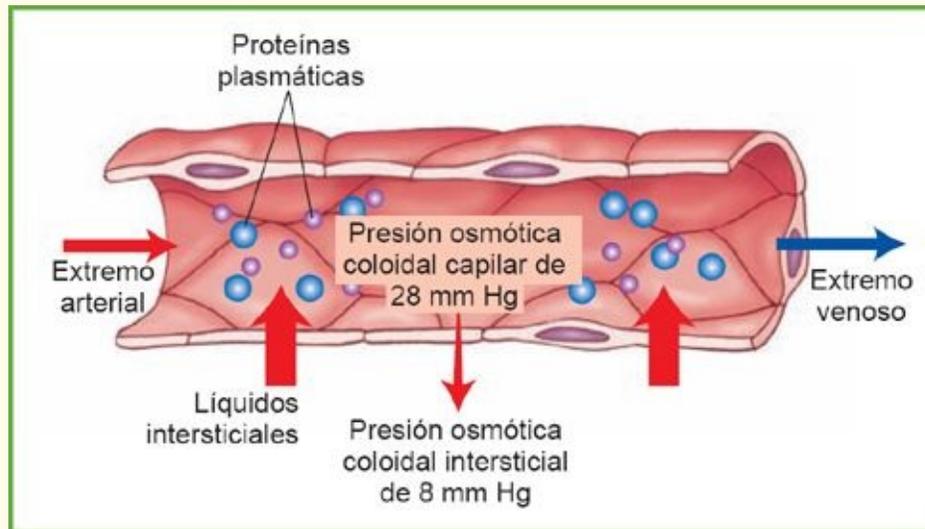
Es la fuerza de empuje que ejerce un líquido. Dentro de los capilares, la presión hidrostática es igual a la presión de filtración capilar, alrededor de 30 mm Hg en el extremo arterial y 10 mm Hg en el extremo venoso. La presión del líquido intersticial es la fuerza del líquido en los espacios intersticiales que empuja contra el exterior de la pared capilar. La evidencia hace pensar que la presión intersticial es levemente negativa (-3 mm Hg), lo que contribuye al movimiento hacia afuera desde el capilar.



Presión osmótica coloidal

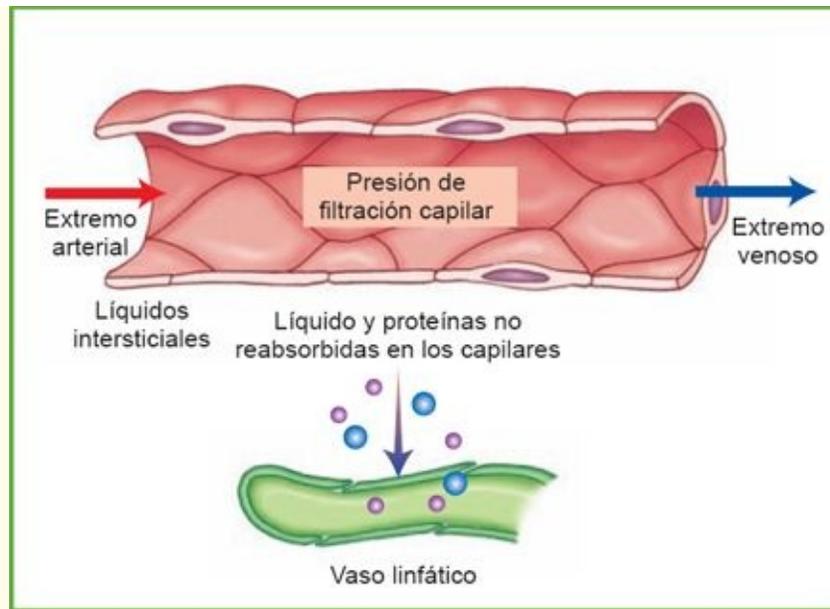
Es la fuerza de atracción creada por la presencia de partículas dispersas de manera uniforme, como las proteínas del plasma, que son incapaces de pasar por los poros de la membrana capilar. La presión osmótica coloidal capilar es, por lo regular, de alrededor de 28 mm Hg en toda la longitud del lecho capilar. La presión osmótica coloidal intersticial (alrededor de 8 mm Hg)

representa la presión de la atracción o del tirón ejercido por las pequeñas cantidades de proteínas plasmáticas que se fugan a través de los poros de la pared capilar hacia los espacios intersticiales. La presión osmótica coloidal capilar, que es mayor que la presión hidrostática en el extremo venoso del capilar y que la presión osmótica coloidal intersticial, es la que se ocupa en gran medida del movimiento del líquido de regreso al capilar.



Drenaje linfático

El sistema linfático representa un sistema accesorio; mediante el cual el líquido retorna al sistema circulatorio. Por lo regular, las fuerzas que mueven al líquido desde el capilar hacia el intersticio son mayores que las que regresan líquido al capilar. Cualquier exceso de líquidos y proteínas plasmáticas osmóticamente activas que podrían haberse derramado hacia el intersticio es recogido por vasos del sistema linfático y devuelto a la circulación. Sin la función del sistema linfático se acumularían cantidades excesivas de líquido en los espacios intersticiales.



EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Establecer las funciones y mecanismos fisiológicos que regulan los niveles de agua corporal y concentración de sodio, sin olvidar el volumen circulante efectivo, sistema nervioso simpático, sistema de renina-angiotensina-aldosterona y hormona antidiurética.
- Describir la relación entre hormona antidiurética y canales de acuaporina-2 en la reabsorción de agua en el riñón.
- Comparar las características patológicas, manifestaciones y tratamiento de la diabetes insípida y el síndrome de hormona antidiurética inapropiada.

El movimiento de los líquidos corporales de los compartimentos del LIC y LEC se realiza en la membrana celular y depende de las concentraciones de agua y sodio del LEC. Casi el 93% de los líquidos corporales es agua; las sales de sodio representan alrededor del 90% al 95% de los solutos del LEC². Por lo regular, los cambios equivalentes en sodio y agua son tales que el volumen y la osmolalidad del LEC se mantienen dentro de los valores normales. Como la

concentración de sodio es la que regula la osmolalidad del LEC, los cambios en el sodio son, por lo general, simultáneos a cambios proporcionales en el volumen del agua.

Equilibrio del agua corporal

El agua corporal total (ACT) varía según el sexo y el peso, lo que se explica por las diferencias en la grasa corporal que, en esencia, está libre de agua (es decir, la grasa es casi el 10% agua por composición, comparado con el 75% para el musculoesquelético). En los varones adultos jóvenes, ACT se aproxima al 60% del peso corporal, en tanto que ACT es de casi el 50% en las mujeres adultas jóvenes¹. El ACT tiende a disminuir al avanzar la edad debido a que hay más tejido adiposo y menos músculo¹. La obesidad origina un decremento mayor del ACT, porque el tejido adiposo sólo contiene alrededor del 10% de agua¹.

En general, los lactantes tienen más ACT que otros niños más grandes o los adultos. El ACT constituye casi el 75% del peso corporal en los lactantes a término y una proporción mayor en los lactantes prematuros¹. Además de tener proporcionalmente más agua corporal que los adultos, los lactantes tienen más de la mitad de su ACT en el compartimento del LEC, lo que se explica por su índice metabólico mayor, área superficial más grande en relación con la masa corporal y su incapacidad para concentrar orina debido a las estructuras inmaduras de los riñones. Como los LEC del cuerpo se pierden con más facilidad, los lactantes son más vulnerables a un déficit de líquidos que los niños más grandes y los adultos. A medida que un lactante crece, disminuye el ACT y alrededor del segundo año de vida los porcentajes y la distribución del agua corporal se aproximan a los de un adulto⁸.

Ganancias y pérdidas

De manera independiente a la edad, todas las personas saludables requieren alrededor de 100 ml de agua por cada 100 calorías metabolizadas para disolver y eliminar los desechos metabólicos. Esto significa que una persona que gasta 1 800 calorías de energía necesita alrededor de 1 800 ml de agua para el metabolismo. El índice metabólico aumenta con fiebre; se eleva cerca del 12% por cada 1 °C (7% por cada 1 °F) que aumente la temperatura corporal². La fiebre también incrementa la frecuencia respiratoria, lo que da como resultado más pérdida de vapor de agua a través de los pulmones.

La fuente principal para obtener agua es la ingesta por vía oral y el metabolismo de los nutrientes. El agua, incluso la obtenida de los alimentos

líquidos y sólidos, es absorbida desde el tubo digestivo. La alimentación por sonda y los líquidos que se administran por vía parenteral también son fuentes de agua. Los procesos metabólicos generan asimismo una pequeña cantidad de agua.

Por lo regular, la mayor pérdida de agua se lleva a cabo mediante los riñones, aunque también se pierde una cantidad menor a través de la piel, pulmones y tubo digestivo. Incluso cuando se suspenden los líquidos por vía oral o parenteral, los riñones siguen produciendo orina, como un medio para liberar al cuerpo de desechos producidos por el metabolismo. La orina necesaria para eliminar estos desechos se llama *gasto urinario obligatorio*. La pérdida de orina obligatoria es de cerca de 300 ml/día a 500 ml/día. Las pérdidas de agua que se dan a través de piel y pulmones se denominan *pérdidas insensibles de agua*. Las ganancias y pérdidas de agua corporal se resumen en la tabla 39-2.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

- La cantidad de agua y su efecto en la concentración de sodio en el LEC son los que sirven para regular la distribución del líquido entre los compartimentos del LIC y el LEC.
- La hiponatremia o la hipernatremia causada por pérdidas o ganancias desproporcionadas de sodio o de agua ejerce su efecto en el compartimento del LIC y causa que el agua entre o salga de las células corporales. Muchas de las manifestaciones de cambios en la concentración de sodio reflejan cambios en el volumen intracelular de las células, en particular en las del sistema nervioso.

**TABLA 39-2 FUENTES DEL AGUA CORPORAL
GANANCIAS Y PÉRDIDAS EN EL
ADULTO**

GANANCIAS		PÉRDIDAS	
Ingesta oral		Orina	1 500 ml
Como agua	1 000 ml	Pérdidas insensibles	
En los alimentos	1 300 ml	Pulmones	300 ml
Agua de oxidación	200 ml	Piel	500 ml
	Total	Heces	200 ml
	<u>2 500 ml</u>	Total	<u>2 500 ml</u>

Equilibrio del sodio

El sodio es el catión más abundante en el cuerpo; el promedio aproximado es de 60 mEq/kg del peso corporal¹. La mayor parte del sodio del cuerpo está en el compartimento del LEC (135 mEq/l a 145 mEq/l [135 mmol/l a 145 mmol/l]), y una pequeña cantidad (10 mEq/l a 14 mEq/l [10 mmol/l a 14 mmol/l]) se localiza en el compartimento del LIC. La membrana celular en reposo es relativamente impermeable al sodio; el que entra a la célula es transportado fuera de la misma contra un gradiente electroquímico por la bomba de membrana de Na⁺/K⁺-ATPasa.

La función del sodio consiste, sobre todo, en regular el volumen del LEC. Como el catión mayor en el compartimento del LEC, el Na⁺ y sus aniones que lo acompañan (Cl⁻ y HCO₃⁻) totalizan entre el 90% y el 95% de la actividad osmótica en el LEC. Como el sodio es parte de la molécula del bicarbonato de sodio, es importante en la regulación del equilibrio acidobásico. Como ion que transporta corriente, el Na⁺ contribuye al funcionamiento del sistema nervioso y otros tejidos excitables.

Ganancias y pérdidas

Por lo general, el sodio entra al cuerpo a través del tubo digestivo y es eliminado por los riñones, o se pierde por el tubo digestivo o la piel. Por norma, la ingesta de sodio se deriva de la dieta. Las necesidades corporales de sodio se cumplen a menudo con tan sólo 500 mg/día. La ingesta de sal promedio es de alrededor de 6 g/día a 15 g/día, es decir, 12 a 30 veces la cantidad necesaria diaria. La ingesta

en la dieta, que con frecuencia excede la cantidad que requiere el cuerpo, está influida a menudo por la cultura o las preferencias alimentarias más que por la necesidad. Como las etiquetas de los envases lo señalan, muchos de los alimentos y bebidas que se preparan a escala comercial contienen cantidades considerables de sodio. Otras fuentes de sodio son las infusiones salinas intravenosas y medicamentos que contienen sodio.

La mayoría de las pérdidas de sodio se dan a través de los riñones. Éstos son en extremo eficientes para regular la salida de sodio y cuando la ingesta de éste es limitada o se requiere conservarlo, los riñones son capaces de reabsorber casi todo el sodio que ha sido filtrado por el glomérulo. Esto da como resultado orina sin sodio. En cambio, las pérdidas por la orina aumentan cuando la ingesta se incrementa.

Por lo común, menos del 10% de la ingesta de sodio se pierde a través del tubo digestivo y la piel. Si bien la concentración de sodio en los líquidos en la parte superior del tubo digestivo se aproxima a la del LEC, el sodio es reabsorbido cuando los líquidos se mueven por la parte inferior del intestino, de modo que la concentración de sodio en las heces es de sólo cerca de 40 mEq/l (40 mmol/l). Las pérdidas de sodio aumentan cuando hay vómito, diarrea, drenaje por fístula y succión gastrointestinal, condiciones que lo eliminan del tubo digestivo. El riego de sondas gastrointestinales con agua destilada, así como enemas repetidos con agua de la llave, también eliminan sodio del tubo digestivo.

El sodio sale de la piel a través de las glándulas sudoríparas. El sudor es una solución hipotónica que contiene tanto sodio como cloruro. Si bien, por lo general, las pérdidas de sodio causadas por el sudor son insignificantes, aumentan en gran medida durante el ejercicio y períodos de exposición a ambientes cálidos. Una persona que suda de manera profusa pierde de 15 g a 30 g de sal por día durante los primeros días de exposición a un ambiente caliente. Por lo general, esta cantidad disminuye a menos de 3 g a 5 g por día después de 4 a 6 semanas de aclimatación.

Mecanismos de regulación

El principal regulador del equilibrio de sodio y agua es la conservación del *volumen circulante efectivo*, también conocido como *volumen de sangre arterial efectivo*. Éste es el lecho vascular que perfunde el cuerpo. Un volumen circulante efectivo bajo activa los mecanismos de retroalimentación que producen un aumento en el sodio renal y retención de agua, y un volumen circulante efectivo

desencadena mecanismos de retroalimentación que reducen la retención de sodio y agua.

El volumen circulante efectivo está monitoreado por una cantidad de sensores que se localizan tanto en el sistema vascular como en los riñones. Estos sensores son los *barorreceptores*, porque responden al estiramiento de las paredes de los vasos, inducido por la presión¹. Hay barorreceptores situados en el lado de baja presión de la circulación (paredes de las aurículas cardíacas y grandes vasos de los pulmones) que son sensibles sobre todo a si la circulación está llena. Asimismo, existen barorreceptores en el lado arterial de alta presión de la circulación (arco aórtico y seno carotídeo), que son sensibles sobre todo a cambios en la presión arterial. La actividad de ambos tipos de receptores regula la eliminación de agua mediante la modulación de la salida de flujo del sistema nervioso simpático y la secreción de la hormona antidiurética (HAD)¹. El sistema nervioso simpático responde a los cambios en la presión arterial y el volumen sanguíneo mediante el ajuste del índice de filtración glomerular y, por consiguiente, la velocidad a la que es filtrado el sodio procedente de la sangre. La actividad simpática también regula la reabsorción de sodio de los túbulos y la liberación de renina. Otro mecanismo relacionado con la excreción del sodio renal es el péptido natriurético auricular que, liberado de las células en las aurículas del corazón, en respuesta a la dilatación auricular y al exceso de llenado, aumenta la excreción de sodio realizada por el riñón, lo que a su vez saca más agua¹.

Los receptores del riñón sensibles a la presión, sobre todo en las arteriolas aferentes, responden de manera directa a los cambios en la presión arterial a través de la estimulación del sistema nervioso simpático y liberan renina con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹. Este sistema actúa a través de la angiotensina II y aldosterona. La renina es una pequeña enzima proteínica que el riñón libera en respuesta a los cambios de la presión arterial, el índice de filtración glomerular y la cantidad de sodio en el líquido tubular. La mayor parte de renina liberada deja el riñón y entra al torrente sanguíneo, donde interactúa enzimáticamente para transformar una proteína circulante del plasma llamada *angiotensinógeno* en angiotensina I.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) transforma con rapidez la angiotensina I en angiotensina II en los vasos pequeños del pulmón. Esta última actúa de manera directa en los túbulos renales para incrementar la reabsorción del sodio. También actúa para contraer los vasos sanguíneos renales; de ese modo disminuye el índice de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal se hace más lento, de forma que se filtra menos sodio y se reabsorbe más.

La angiotensina II también es un regulador poderoso de la *aldosterona*, una hormona secretada por la corteza suprarrenal. Actúa en el nivel de los túbulos corticales colectores de los riñones para incrementar la reabsorción de sodio, a la vez que aumenta la eliminación de potasio. La acción de la aldosterona para retener sodio se inhibe al bloquear dicha acción con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida y triamtereno), al inhibir la liberación de renina (p. ej., fármacos bloqueadores β -adrenérgicos) y la transformación de angiotensina I en angiotensina II (es decir, inhibidores ECA), o al bloquear la acción de angiotensina II en el receptor de angiotensina (es decir, bloqueadores del receptor de angiotensina II [BRA])¹.

Sed y hormona antidiurética

Los otros 2 mecanismos que contribuyen en forma directa con la regulación del agua corporal y de manera indirecta con la regulación del sodio son la sed y HAD. La sed es en esencia un regulador del consumo de agua y HAD un regulador de la salida de ésta. Tanto la sed como HAD son sensibles a los cambios de la osmolalidad extracelular y al volumen circulante efectivo resultante (figura 39-7)¹.

Trastornos de la sed

La sed es la sensación consciente de la necesidad de obtener y beber líquidos con alto contenido de agua. Beber agua u otros líquidos se debe con frecuencia a hábitos o a razones distintas a las relacionadas con la sed. La mayoría de las personas bebe sin tener sed y el agua se toma antes de que sea necesario. Como resultado, la sed es básicamente una respuesta a una urgencia. Por lo general, se presenta sólo cuando la necesidad de agua no ha sido prevista.

La sed se controla por el centro de la sed que está en el hipotálamo. Hay 2 estímulos para la sed verdadera basados en necesidad de agua: (1) deshidratación celular causada por un aumento en la osmolalidad del LEC y (2) una disminución en el volumen de sangre, lo que puede estar o no relacionado con una reducción en la osmolalidad sérica. Las neuronas sensoriales, llamadas *osmorreceptores*, están situadas en el centro de la sed o cerca de él, en el hipotálamo; son sensibles a cambios en la osmolalidad de LEC y se hinchan o se encogen (figura 39-6). Por lo regular, se siente sed cuando hay un cambio tan pequeño, como del 1% al 2%, en la osmolalidad sérica⁹. Los receptores del estiramiento previamente descritos en el sistema vascular que vigila el volumen circulante efectivo también ayudan a regular la sed. La sed es uno de los primeros síntomas de

hemorragia, y, a menudo, se presenta antes de que aparezcan otros signos de ésta.

Un tercer estímulo importante para la sed es la angiotensina II; su concentración aumenta en respuesta a un volumen sanguíneo bajo y baja presión arterial. El mecanismo de renina-angiotensina contribuye a la sed no osmótica. Se considera que este sistema es un respaldo para la sed si fallan otros sistemas. Como es un sistema de respaldo, quizá no contribuya a la regulación de la sed normal. No obstante, las altas concentraciones de angiotensina II podrían causar sed en trastornos como enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva, en los que las concentraciones de renina pueden ser altas.

La sequedad de la boca, como la sed que experimenta un conferencista al hablar, produce una sensación de sed que nada tiene que ver con el estado de hidratación del cuerpo. La sensación de sed también se presenta en aquellos que respiran por la boca, como los fumadores y las personas con enfermedad respiratoria crónica o síndrome de hiperventilación.

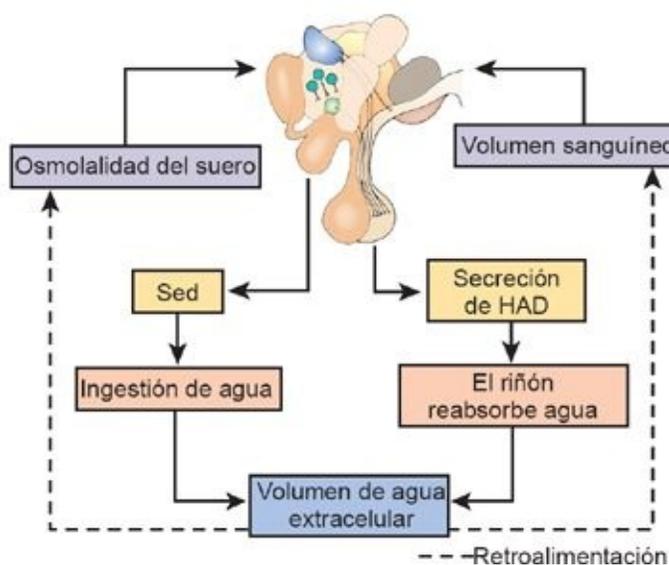
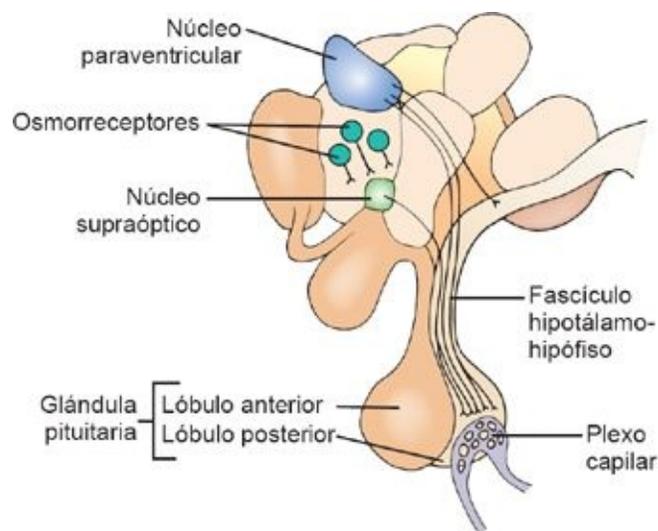


FIGURA 39-6 • (Arriba) Corte sagital a través de la hipófisis e hipotálamo anterior. La hormona antidiurética (HAD) se forma, sobre todo, en el núcleo supraóptico y, en menor grado, en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Luego es transportada al conducto hipotálamohipofisario y almacenada en gránulos secretores en la parte posterior de la hipófisis, desde donde es liberada en la sangre. **(Abajo)** Vías de regulación del volumen del agua extracelular mediante sed y HAD.

Hipodipsia. Es una disminución en la capacidad para sentir sed. Por lo general, está relacionada con lesiones en la zona del hipotálamo; por ejemplo, traumatismo en la cabeza, meningiomas, hidrocefalia oculta y hemorragia subaracnoidea. También hay evidencias de que la sed disminuye y la ingesta de agua se reduce en adultos mayores (edad >80 años), a pesar del sodio en plasma y niveles de osmolalidad altos¹⁰. La incapacidad para percibir y responder a la sed está presente en adultos mayores que han tenido accidente cerebrovascular y

podrían experimentar confusión, déficit sensoriales y trastornos motores.

Polidipsia. La sed excesiva es normal cuando está acompañada de déficit de agua. El aumento de sed y de la conducta de beber se clasifica en 3 categorías: (1) sed sintomática o verdadera, (2) sed inapropiada o falsa, que se presenta a pesar de los niveles normales de agua corporal y osmolalidad sérica y (3) beber agua en forma compulsiva. La *sed sintomática* se presenta cuando se pierde agua corporal y se resuelve después de que la pérdida se ha repuesto. Entre las causas más comunes de sed sintomática están las pérdidas de agua por diarrea, vómito, diabetes mellitus y diabetes insípida (DI). La *sed inapropiada o falsa* podría persistir a pesar de la hidratación suficiente. Es común en personas con insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus y renopatía crónica. Si bien la causa de sed en estas personas es incierta, podría ser resultado de concentraciones altas de angiotensina. Además, la sed es mencionada a menudo por pacientes con boca seca a causa de una menor función salival o por tratamiento con fármacos con acción anticolinérgica (p. ej., antihistaminas, atropina) que causan un menor flujo de saliva.

En *polidipsia psicógena* se observa que las personas beben agua en forma compulsiva y se detecta por lo común en aquellas con trastornos psiquiátricos, más a menudo en la esquizofrenia¹¹. Las personas con esta afección beben grandes cantidades de agua y excretan grandes cantidades de orina. Se desconoce la causa de este beber agua en forma excesiva. El trastorno podría ser una combinación de medicamentos antipsicóticos que aumentan la concentración de HAD e interfieren con la excreción de agua, de lo que se encargan los riñones. El tabaquismo común en personas con trastornos psiquiátricos, también estimula la secreción de HAD. En individuos con polidipsia psicógena la ingestión excesiva de agua, junto con la excreción deteriorada de ésta (o la ingesta rápida, a una velocidad que supera la excreción renal), causa intoxicación por agua. Por lo general, el tratamiento consiste en restringir el agua y en medidas relacionadas con una conducta basada en esta restricción.

Trastornos causados por la hormona antidiurética

Esta hormona, también conocida como *vasopresina*, regula la reabsorción de agua por los riñones. La HAD es sintetizada por células en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y luego es transportada a lo largo de la vía neural (es decir, conducto hipotálamo-hipófiso) hasta la glándula hipófisis posterior, en donde es almacenada. Cuando los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo son estimulados por el incremento en la osmolalidad sérica u otros factores, los impulsos nerviosos viajan al conducto

hipotálamo-hipófiso a la glándula hipófisis posterior, lo que causa que la HAD almacenada sea liberada a la circulación¹² (figura 39-6).

La acción de la HAD se lleva a cabo mediante 2 tipos de receptores de vasopresina (V), a saber: los receptores V_1 y V_2 . Los receptores V_1 , que se encuentran en el músculo liso vascular, causan vasoconstricción, de ahí el nombre de *vasopresina*. Si bien la HAD aumenta la presión arterial a través de los receptores V_1 , esta respuesta se presenta sólo cuando la concentración de HAD es muy alta. Los receptores V_2 , que se ubican en las células tubulares del conducto cortical colector, regulan la reabsorción de agua realizada por los riñones. Estos mecanismos renales para reabsorber el agua se ocupan de mantener la osmolalidad de los líquidos corporales².

Sin HAD, las membranas lumbales de las células epiteliales tubulares de los conductos colectores son casi impermeables al agua. En presencia de HAD, los poros o canales de agua, llamados *acuaporinas*, se insertan en la membrana de estas células del túbulo y las hacen permeables al agua. El canal específico del agua que es controlado por la HAD es la acuaporina-2^{2, 13}.

Como en el caso de la sed, la concentración de HAD es controlada por el volumen y la osmolalidad del LEC. Los osmorreceptores que están en el hipotálamo son capaces de detectar la fluctuación en la osmolalidad del LEC y estimulan la producción y liberación de HAD. De igual manera, los receptores del estiramiento que son sensibles a los cambios en la presión arterial y el volumen circulante efectivo ayudan en la regulación de la liberación de HAD (es decir, secreción que no es osmótica de HAD). Una reducción del volumen sanguíneo del 5% al 10% produce un aumento máximo en la concentración de HAD. Como con muchos otros mecanismos homeostáticos, los trastornos agudos producen cambios mayores en la concentración de HAD que los trastornos crónicos.

En varias situaciones adversas hay síntesis y liberación anómalos de HAD. Dolor intenso, náuseas, traumatismo, intervenciones quirúrgicas, ciertos anestésicos y algunos narcóticos (p. ej., morfina y meperidina) aumentan los niveles de HAD². Entre los fármacos que afectan esta hormona están la nicotina, la que estimula su liberación, y el alcohol, que la inhibe (tabla 39-3). Dos condiciones importantes alteran los niveles de HAD: DI y secreción inapropiada de HAD.

Diabetes insípida. Esta enfermedad es causada por la insuficiencia de HAD o por una respuesta reducida a la HAD^{14, 15}. Las personas con DI son incapaces de concentrar su orina durante períodos de restricción de agua y excretan grandes

volúmenes de orina, por lo común 3 l/día a 20 l/día, según el grado de insuficiencia de HAD o de insensibilidad renal a HAD. Este gasto urinario tan grande se acompaña de una sed excesiva. Siempre que el mecanismo de la sed sea normal y el líquido esté disponible, hay poca o ninguna alteración en los niveles de líquido de las personas con DI. El peligro sobreviene cuando el trastorno surge en alguien que es incapaz de comunicar su necesidad de agua o que no puede garantizar el agua necesaria. En estos casos, la ingesta insuficiente de líquido causa una rápida deshidratación hipertónica y aumenta la osmolalidad del suero.

TABLA 39-3 FÁRMACOS QUE AFECTAN LA CONCENTRACIÓN DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA*

FÁRMACOS QUE DISMINUYEN LA CONCENTRACIÓN/ ACCIÓN DE HAD	FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA CONCENTRACIÓN/ ACCIÓN DE HAD
Anfotericina B	Fármacos anticancerígenos (vincristina y ciclofosfamida)
Demeclociclina	Carbamacepina
Etanol	Clorpropamida
Foscarnet	Clofibrato
Litio	Anestésicos generales (la mayor parte)
Antagonistas de la morfina	Narcóticos (morfina y meperidina)
	Nicotina
	Fármacos antiinflamatorios no esteroides
	Fármacos antipsicóticos de fenotiacina
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
	Diuréticos de tiacida (clorotiacida)
	Tiotixeno (fármaco antipsicótico)
	Antidepresivo tricíclico

*Esta lista no es exhaustiva.
HAD, hormona antidiurética.

Existen 2 tipos de DI: DI neurógena o central, que se presenta debido a un defecto en la síntesis o liberación de HAD, y DI nefrógena, que se presenta porque los riñones son insensibles a ADH^{14, 16}. En la DI neurógena es necesario perder del 80% al 90% de neuronas que secretan HAD antes de que la poliuria

sea evidente. La mayoría de los individuos con DI neurógena presentan una forma incompleta del trastorno y conservan alguna capacidad de concentrar la orina. La DI temporal podría ser posterior a lesión en la cabeza o intervención quirúrgica cerca del conducto hipotálamo-hipófiso. La DI nefrógena se caracteriza por la capacidad deficiente para concentrar orina y conservar agua libre. Tal vez la causa sea un rasgo genético que afecta el receptor V que se une a HAD o la proteína de acuaporina-2 que forma los canales de agua en los túbulos colectores¹⁶. Otras causas adquiridas de DI nefrógena son sustancias como litio y trastornos electrolíticos, como agotamiento de potasio o hipercalcemia crónica. Se cree que el litio y los trastornos electrolíticos interfieren en las acciones de los postreceptores de HAD sobre la permeabilidad de los conductos colectores.

Por lo general, el diagnóstico de DI empieza por intentar documentar el gasto urinario de 24 h. Asimismo, se tiene que documentar que la diuresis osmótica no es causada por glucosa o trastornos como renopatía. La valoración posterior se basa en las mediciones de los niveles de HAD, junto con la osmolalidad del plasma y orina antes y después de un período de privación de líquidos o infusión de solución salina hipertónica. Las personas con DI nefrógena no aumentan su nivel de HAD en respuesta al aumento de la osmolalidad del plasma. Otro enfoque diagnóstico consiste en realizar un estudio cuidadosamente monitoreado de una forma farmacológica de HAD. Las personas con DI nefrógena son insensibles a las preparaciones farmacológicas de la hormona. Cuando se sospecha DI central, se aplican métodos diagnósticos como los estudios con IRM de la zona de hipófisis e hipotálamo, para determinar la causa del trastorno. Los estudios con IRM ubican la hipófisis posterior normal como una señal de alta intensidad en las imágenes ponderadas de T1. Los informes de investigaciones señalan que la «mancha brillante» está relacionada con el contenido de HAD almacenada. Esta señal de alta intensidad está presente en la mayoría de las personas normales, y está ausente en la mayoría de individuos con DI¹⁴.

El tratamiento de la DI central depende de la causa y gravedad de la enfermedad. Muchas personas con DI neurógena incompleta conservan un equilibrio hídrico cerca de lo normal cuando se les permite beber agua como respuesta a la sed. Hay preparaciones farmacológicas de HAD para quienes no se pueden atender con medidas conservadoras. El fármaco preferido para tratar la DI crónica es acetato de desmopresina. Por lo general, se administra por vía oral, pero también está disponible en presentaciones para vía parenteral y nasal. El medicamento antidiabético oral clorpropamida se podría administrar para

estimular la liberación de HAD en DI neurógena parcial. Por lo general, se reserva para casos especiales, dada su capacidad para originar hipoglucemia. Tanto la forma neurógena como la nefrógena de DI son sensibles en parte a los diuréticos con tiacida (p. ej., clorhidrato de tiacida). Se supone que la acción de estos diuréticos consiste en hacer que los riñones aumenten la excreción de sodio, lo que causa contracción del volumen del LEC, un decremento en el índice de filtración glomerular (junto con carga filtrada de sodio) y un aumento en la reabsorción de sodio y agua. También se cree que los diuréticos con tiacida aumentan la permeabilidad al agua en los túbulos colectores¹⁶.

Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Este síndrome, SIHAD, es resultado de un fallo en el sistema de retroalimentación negativo que regula la liberación e inhibición de ADH¹⁷. En las personas con este síndrome, la secreción de HAD continúa aunque disminuya la osmolalidad sérica, lo que causa una marcada retención de agua e hiponatremia por dilución.

El SIHAD puede presentarse como un trastorno momentáneo, en situaciones de estrés, o bien, lo más común, como un trastorno crónico, que resulta de enfermedades como tumores en los pulmones o el cerebro. Estímulos como intervenciones quirúrgicas, dolor, estrés y cambios en la temperatura pueden desencadenar la liberación de HAD a través de la acción del SNC. Hay fármacos que inducen SIHAD de diferentes maneras. Se cree que algunos de éstos aumentan la producción hipotalámica y liberan HAD, y que otros actúan en forma directa en los túbulos renales para mejorar la acción de HAD. Más formas crónicas de SIHAD podrían ser resultado de tumores en pulmones, lesiones en tórax y trastornos en el SNC. Los tumores, sobre todo los carcinomas broncogénos y los cánceres del tejido linfático, próstata y páncreas, son conocidos por producir y liberar HAD de manera independiente de los mecanismos normales de control hipotalámico. Otras afecciones intratorácicas, como tuberculosis avanzada, neumonía grave y respiración con presión positiva también causan SIHAD. El mecanismo propuesto para este síndrome en la ventilación con presión positiva es la activación de los barorreceptores (es decir, barorreceptores aórticos, receptores cardiopulmonares), que son sensibles a cambios notables en la presión intratorácica. Enfermedad y lesiones del SNC causan presión directa en las estructuras del hipotálamo-hipófisis posterior o afectación directa de ellas¹⁸. Entre los ejemplos están tumores cerebrales, hidrocefalia, lesión en la cabeza, meningitis y encefalitis. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una causa ya determinada de SIHAD (es decir, relacionada con infecciones concurrentes, tumores y fármacos).

Las manifestaciones de SIHAD son las de hiponatremia por dilución. La osmolalidad de la orina es elevada y la del suero es baja. El gasto urinario disminuye a pesar de una ingesta de líquidos adecuada o incrementada. El hematócrito y sodio en plasma y nitrógeno en sangre se reducen debido a la expansión del volumen del LEC. Se debe considerar el diagnóstico de SIHAD sólo si se cumplen estas 5 características cardinales: (1) hiponatremia hipotónica, (2) natriuresis (>20 mEq/l [20 mmol/l]), (3) osmolalidad de la orina mayor a la osmolalidad del plasma, (4) ausencia de edema y reducción del volumen, y (5) función normal de riñones, tiroides y suprarrenales¹⁷.

El tratamiento de SIHAD depende de su gravedad. En los casos leves, el tratamiento consiste en restricción de líquidos. Si la restricción de líquidos es insuficiente, se podrían administrar diuréticos como manitol y furosemida (Lasix) para propiciar la diuresis y el aclaramiento del agua libre. El litio y el antibiótico demeclociclina inhiben la acción de la HAD en los conductos colectores renales y, a veces, se usan para tratar la afección. En casos de grave intoxicación con agua se podría administrar una solución de NaCl hipertónica (p. ej., al 3%) por vía intravenosa. Los antagonistas recién perfeccionados para la acción antidiurética de HAD (acuaréticos) ofrecen un nuevo enfoque terapéutico para tratar hiponatremia euvolémica¹³. Estos medicamentos (p. ej., conivaptán) son antagonistas específicos del receptor de V_2 de HAD y dan como resultado acuarexis (es decir, excreción ahorradora de electrolitos del agua libre).

Trastornos del equilibrio del sodio y el agua

Se pueden dividir en 2 categorías principales:

1. Contracción o expansión isotónica del volumen LEC.
2. Dilución hipotónica (hiponatremia) o concentración hipertónica (hipernatremia) de sodio extracelular ocasionada por cambios en el agua extracelular (figura 39-7).

Por lo general, los trastornos isotónicos están confinados al compartimento del LEC y originan una contracción (déficit del volumen del líquido) o expansión (exceso de volumen del líquido) de los líquidos intersticial y vascular. Los trastornos por la concentración de sodio producen un cambio en la osmolalidad del LEC, con movimiento de agua desde el compartimento del LEC al compartimento del LIC (hiponatremia), o desde el compartimento del LIC al compartimento del LEC (hipernatremia).

Déficit del volumen de líquido isotónico

Este déficit se caracteriza por una reducción en el LEC, incluso en el volumen de sangre circulante. La expresión *déficit del volumen de líquido isotónico* se utiliza para diferenciar el tipo de déficit de líquido en el que hay pérdidas proporcionales en sodio y agua desde el déficit de agua y el estado hiperosmolar asociado con hipernatremia. A menos que estén presentes otros desequilibrios de líquidos y electrolitos, la concentración de electrolitos del plasma permanece sin cambios esenciales. Cuando el volumen sanguíneo circulante efectivo está comprometido, el trastorno se denomina a menudo *hipovolemia*.

Causas. El déficit del volumen de líquido isotónico resulta cuando se pierden agua y electrolitos en proporciones isotónicas (tabla 39-4). La causa es casi siempre una pérdida de líquidos corporales, con frecuencia acompañada de una ingesta reducida de líquidos. Se presenta debido a pérdida de líquidos gastrointestinales, poliuria o sudoración por fiebre o ejercicio. El consumo de líquidos puede ser bajo debido a inaccesibilidad a líquidos, falta de sed, inconciencia, traumatismo bucal, imposibilidad de tragar o problemas neuromusculares que impiden el acceso a líquidos.

En un solo día, de 8 l a 10 l de LEC son secretados en el tubo digestivo. La mayor parte es reabsorbida en el íleo y colon proximal, y sólo alrededor de 150 ml/día a 200 ml/día se eliminan por las heces. El vómito y diarrea interrumpen el proceso de reabsorción, y en algunas situaciones ocasionan una mayor secreción de líquido en el tubo digestivo. En el cólera asiático, la muerte puede sobrevenir en cuestión de horas, ya que el microorganismo causante de la enfermedad hace que se secreten cantidades excesivas de líquido en el intestino. Estos líquidos se pierden por vómito o se excretan como diarrea. La succión gastrointestinal, fístulas y sondas de drenaje son capaces de extraer grandes cantidades de líquido del tubo digestivo.

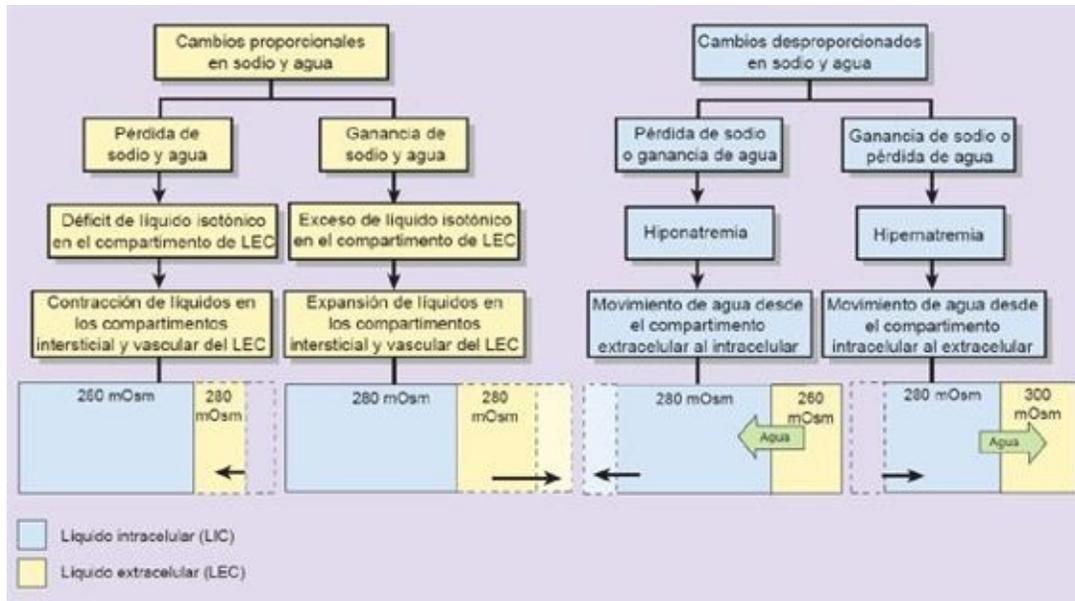


FIGURA 39-7 • Efecto del exceso y déficit de líquido isotónico y de hiponatremia e hipernatremia en el movimiento del agua entre los compartimentos del líquido extracelular (LEC) y del intracelular (LIC).

También puede haber pérdidas excesivas de sodio y agua a través del riñón. Ciertas formas de enfermedades renales se caracterizan por desperdicio de sales debido a reabsorción insuficiente de sodio. El déficit de volumen de líquidos también resulta de diuresis osmótica o utilización imprudente de tratamiento con diuréticos. En el filtrado de orina, la glucosa impide que los túbulos renales reabsorban el agua, lo que ocasiona una pérdida de sodio y agua. En la enfermedad de Addison, insuficiencia corticosuprarrenal crónica, existe pérdida descontrolada de sodio por la orina y pérdida resultante de LEC. Esto se acompaña de una mayor retención de potasio.

La piel actúa como una superficie de intercambio en caso de calor y como una barrera de vapor para evitar que el agua salga del cuerpo. Las pérdidas de sodio y agua por la superficie corporal aumentan cuando hay sudoración excesiva o cuando grandes zonas de piel están dañadas. El clima caliente y la fiebre aumentan la sudoración. En clima cálido, las pérdidas de agua por la sudoración se podrían incrementar hasta 1 l/h a 3 l/h, según el clima². Por lo general, la tasa respiratoria y la sudoración aumentan según se incrementa la temperatura corporal. Con fiebre, se pueden perder hasta 3 l de agua en un solo día.

Las quemaduras son otra causa de pérdida excesiva de líquidos. Las pérdidas por evaporación aumentan 10 veces con quemaduras graves, hasta 3 l/día a 5 l/día².

Las pérdidas del tercer espacio ocasionan secuestro de LEC en las

cavidades serosas, espacios extracelulares en tejidos lesionados o lumen del intestino⁷. Como el líquido permanece en el cuerpo, el déficit de volumen de líquido causado por el tercer espacio, por lo regular, no causa adelgazamiento.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones del déficit de volumen de líquidos reflejan una disminución de volumen de LEC. Entre ellas están sed, adelgazamiento, signos de que el riñón conserva agua, regulación de la temperatura deteriorada y signos de volumen intersticial y vascular reducidos (tabla 39-4).

Una pérdida en el volumen de líquido se acompaña de una reducción en el peso corporal. Un litro de agua pesa 1 kg. Hay un déficit leve de LEC cuando la pérdida de peso equivale al 2% del peso corporal. En una persona que pesa 68 kg, este porcentaje de peso es igual a 1,4 l de agua. Para tener una medida exacta, el peso se debe medir a la misma hora todos los días y la persona debe ponerse la misma ropa. Puesto que el LEC está atrapado en el cuerpo de personas con pérdidas en el tercer espacio, podría no disminuir el peso corporal.

La sed es un síntoma común de déficit de líquido, aunque no siempre se presenta en las primeras etapas de déficit de líquido isotónico. Se manifiesta cuando el volumen circulatorio efectivo disminuye a un punto tal que estimula el mecanismo de la sed. El gasto urinario disminuye y la osmolalidad y la densidad relativa de la orina aumentan cuando los niveles de HAD se elevan debido al decremento del volumen vascular. Si bien, hay una pérdida isotónica de líquido del compartimento vascular, los otros componentes de la sangre, como glóbulos rojos (GR) y el nitrógeno ureico en sangre (NUS), se vuelven más concentrados.

TABLA 39-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE DÉFICIT DE VOLUMEN DE LÍQUIDO ISOTÓNICO

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo insuficiente de líquidos	Adelgazamiento agudo (% de peso corporal)
Traumatismo bucal o incapacidad para tragar	Déficit leve de volumen de líquidos: 2%
Incapacidad para obtener líquidos (p. ej., movilidad deficiente)	Déficit moderado de volumen de líquidos: del 2% al 5%
No hay sensación de sed	Déficit grave de líquidos: 8% o más
Retención terapéutica de líquidos	Incremento compensador en la hormona antidiurética
Inconciencia o incapacidad para expresar sed	Gasto urinario menor
Pérdidas excesivas de líquidos gastrointestinales	Osmolalidad y densidad relativa aumentada
Vómito	Osmolalidad sérica incrementada
Diarrea	Sed
Succión gastrointestinal	Hematócrito y nitrógeno ureico en sangre altos
Fístula gastrointestinal de drenaje	Volumen vascular reducido
Pérdidas renales excesivas	Hipotensión por la postura
Tratamiento con diuréticos	Taquicardia, pulso débil y filiforme
Diuresis osmótica (hiperglucemia)	Llenado de venas reducido y mayor tiempo para rellenar las venas
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)	Hipotensión y <i>shock</i>
Enfermedad del riñón que derrocha sal	Volumen LEC reducido
Pérdidas excesivas por la piel	Fontanela deprimida en un lactante
Fiebre	Ojos hundidos y globos oculares suaves
Exposición a clima caliente	Regulación de la temperatura insuficiente
Quemaduras y heridas que eliminan piel	Temperatura corporal elevada
Pérdidas en el tercer espacio	
Obstrucción intestinal	
Edema	
Ascitis	
Quemaduras (primeros días)	

El contenido de líquido de los tejidos corporales disminuye cuando el líquido es eliminado de los espacios intersticiales. Los ojos se tornan hundidos y se sienten más suaves de lo normal cuando disminuye el contenido de líquido de la cámara anterior del ojo. Los líquidos confieren flexibilidad y elasticidad a la piel y los tejidos subyacentes, lo que se conoce como *turgencia de la piel* o *los tejidos*. La turgencia del tejido se valora tomando un pliegue de piel entre el dedo pulgar y el índice. Cuando los dedos la liberan, la piel debe regresar de inmediato a su configuración original¹⁹. Si los niños pierden del 3% al 5% de agua corporal, la turgencia es casi normal, pero si pierden del 6% al 9% hay poca turgencia y la fontanela anterior se hunde⁸. La poca turgencia de los tejidos es un factor menor para predecir el déficit de líquido en las personas adultas mayores (>65 años) debido a la pérdida de la elasticidad de los tejidos. En el caso de los lactantes, el déficit de líquidos es evidente al hundirse la fontanela anterior debido a la reducción de líquido cefalorraquídeo.

Los volúmenes arterial y venoso declinan durante los períodos de déficit de líquido, como lo hace el llenado de la circulación capilar. Cuando declina el volumen en el sistema arterial, disminuye la presión arterial, aumenta la

frecuencia cardíaca y el pulso es débil y filiforme. La hipotensión por postura (una disminución en la presión arterial al estar de pie) es un signo precoz de déficit de líquidos. En el lado venoso de la circulación, las venas se vuelven menos prominentes. Cuando la disminución del volumen se vuelve grave, aparecen los signos de *shock* hipovolémico y colapso vascular.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de déficit de volumen de líquidos se basa en los antecedentes de trastornos que predisponen a las pérdidas de sodio y agua, adelgazamiento y observaciones de función fisiológica alterada, que señalan volumen reducido de líquidos. Las mediciones de consumo y salida representan un medio para evaluar el equilibrio de líquidos. No obstante, a veces éstas no representan las pérdidas y ganancias reales, en gran medida porque a menudo las mediciones exactas de la entrada y salida son difíciles de obtener y las pérdidas insensibles son difíciles de calcular.

La medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial proporciona información útil sobre el volumen vascular. Una simple prueba para determinar el tiempo en que se vuelve a llenar una vena consiste en comprimir el extremo distal de una vena en la cara dorsal de la mano cuando no está en la posición de declive. La vena luego se vacía, al enviar la sangre hacia el corazón. La vena se debe volver a llenar casi de inmediato cuando se retira el dedo que la ocluye. En el caso de volumen venoso reducido, como sucede en el déficit de líquido, aumenta el tiempo en que la vena se vuelve a llenar. También aumenta el tiempo en que se vuelve a llenar un capilar. El rellenado capilar se evalúa ejerciendo presión en la uña de un dedo durante 5 s; luego, se libera la uña y se mide el tiempo (por lo regular, 1 s a 2 s) que tarda en volver el color normal²⁰.

El tratamiento del déficit del volumen de líquidos consiste en reponer los líquidos y tomar medidas para corregir la causa subyacente. Por lo común, las soluciones de electrolitos isotónicas se utilizan para reponer los líquidos. La hipovolemia aguda y el *shock* hipovolémico causan daño renal. Por tanto, la valoración expedita del grado de déficit de líquido y las medidas suficientes para resolverlo, resultan esenciales, así como tratar la causa subyacente.

Exceso del volumen de líquido isotónico

El exceso de volumen de líquidos representa una expansión isotónica del compartimento del LEC con incrementos tanto del volumen intersticial como del vascular. El aumento de volumen de líquido a menudo resulta de una enfermedad, pero esto no siempre es así. Por ejemplo, una expansión isotónica compensadora de líquidos corporales se presenta en personas saludables durante el tiempo caluroso como un mecanismo para aumentar la pérdida de calor del

cuerpo.

Causas. El exceso de volumen de líquido isotónico casi siempre es resultado de un aumento del sodio corporal total, que está acompañado por un incremento proporcional del agua corporal. Aunque tiene lugar como resultado de un consumo excesivo de sodio, la causa más común es una menor eliminación renal de agua y sodio.

Entre las causas de este descenso en la eliminación de sodio y agua están los trastornos de la función renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y exceso de corticoesteroides (tabla 39-5). La insuficiencia cardíaca origina una reducción en el volumen circulante efectivo y el flujo renal, y un incremento compensador en la retención de sodio y agua. Las personas con insuficiencia cardíaca congestiva grave conserva un equilibrio precario entre la ingesta y la eliminación de sodio y agua.

Incluso pequeños aumentos en la ingesta de sodio desencadenan un estado de exceso de volumen de líquidos y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Como resultado del aumento en el volumen de sangre sobreviene un trastorno llamado *sobrecarga circulatoria*; se presenta durante la infusión de líquidos por vía intravenosa o durante la transfusión de sangre, si la cantidad o la rapidez de administración son excesivas. La insuficiencia hepática (es decir, cirrosis del hígado) daña el metabolismo de la aldosterona y reduce el volumen circulante efectivo y la perfusión renal, lo que causa una retención incrementada de sal y agua. Las hormonas de corticoesteroides aumentan la reabsorción de sodio por los riñones. Las personas que toman medicamentos con corticoesteroides y aquellas con la enfermedad de Cushing con frecuencia tienen problemas por retención de sodio.

Manifestaciones clínicas. El exceso de volumen de líquido isotónico se manifiesta por un incremento en los líquidos intersticial y vascular. Se caracteriza por aumento de peso en poco tiempo. Un exceso de volumen de líquido leve representa un aumento del 2% de peso; un exceso de volumen de líquido moderado, un 5% de aumento de peso y un exceso de volumen de líquido grave, un aumento del 8% o más del peso⁸ (tabla 39-5). La presencia de edema es característica del exceso de líquido isotónico. Cuando el exceso de líquido se acumula de manera gradual, como sucede con frecuencia en enfermedades desgastantes e inanición, el líquido del edema puede ocultar la pérdida de masa de los tejidos. Podría haber una disminución del NUS y del hematócrito como resultado de la dilución a causa de la expansión del volumen del plasma. Un aumento en el volumen vascular se puede evidenciar mediante

las venas del cuello distendidas, venas periféricas que se vacían lentamente, un pulso lleno y saltón, y un aumento en la presión venosa central. Cuando el líquido en exceso se acumula en los pulmones (es decir, cuando se presenta edema pulmonar), las personas refieren dificultad para respirar, crepitantes y tos productiva. En caso de un exceso de líquido grave puede haber ascitis y derrame pleural.

TABLA 39-5 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE EXCESO DE VOLUMEN DE LÍQUIDO ISOTÓNICO	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Eliminación insuficiente de sodio y agua	Aumento agudo de peso (% de peso corporal)
Insuficiencia cardíaca congestiva	Exceso leve de volumen de líquidos: 2%
Insuficiencia renal	Exceso moderado de volumen de líquidos: 5%
Concentración incrementada de corticoesteroides	Exceso grave de líquidos: 8% o más
Hiperaldosteronismo	Volumen incrementado del líquido intersticial
Enfermedad de Cushing	Edema postural y generalizado
Insuficiencia hepática (p. ej., cirrosis)	Volumen vascular incrementado
Consumo excesivo de sodio en relación con la eliminación	Pulso lleno y saltón
Ingesta excesiva en la dieta	Distensión venosa
Consumo excesivo de medicamentos y remedios caseros que contienen sodio	Edema pulmonar
Administración excesiva de líquidos parenterales que contienen sodio	Respiración dificultosa
Ingesta excesiva de líquidos en relación con la eliminación	Crepitaciones
Ingesta de líquidos mayor que la eliminación	Disnea
Administración de líquidos parenterales o de sangre a una velocidad excesiva	Tos

Diagnóstico y tratamiento. Por lo general, el diagnóstico de exceso de volumen de líquido se apoya en los antecedentes de factores que predisponen la retención de sodio y agua, aumento de peso y manifestaciones como edema y síntomas cardiovasculares que indican un volumen de LEC expandido.

El tratamiento del exceso de volumen de líquido se enfoca en proporcionar un balance más favorable entre entrada y salida de sodio y de agua. Con frecuencia se prescribe una dieta baja en sodio, como un medio para reducir los niveles de sodio y agua extracelulares. El tratamiento con diuréticos se emplea a menudo para aumentar la eliminación de sodio. Cuando hay necesidad de administración por vía intravenosa de líquido o transfusión de los componentes de la sangre, el procedimiento requiere vigilancia cuidadosa para evitar la sobrecarga de líquido.

Hiponatremia

La concentración normal de sodio en plasma varía de 135 mEq/l a 145 mEq/l (135 mmol/l a 145 mmol/l). Los valores de sodio en plasma reflejan la concentración de sodio expresado en miliequivalentes o milimoles por litro y no una cantidad absoluta. Puesto que el sodio y los aniones que lo acompañan totalizan del 90% al 95% de la osmolalidad del LEC, la osmolalidad sérica (intervalo normal: 275 mOsm/kg a 295 mOsm/kg) cambia por lo común con las modificaciones de la concentración de sodio en plasma.

La hiponatremia se refiere a que hay una concentración de sodio en plasma menor a 135 mEq/l (135 mmol/l). Es uno de los trastornos electrolíticos más comunes en los pacientes generales de un hospital y en la población externa, sobre todo en adultos mayores. Una cantidad de fenómenos relacionados con la edad hace que la población de adultos mayores sea más vulnerable a hiponatremia, sin olvidar un decremento en la función renal acompañada por limitaciones en la conservación del sodio. Aunque la población mayor mantiene la homeostasis del líquido corporal en la mayoría de las circunstancias, la capacidad para aguantar el estrés ambiental y el relacionado con fármacos, y enfermedades se vuelve progresivamente limitada.

Tipos y etiología. Debido a los efectos de las partículas osmóticamente activas, como la glucosa, la hiponatremia se presenta como un estado hipotónico o hipertónico²¹. La *hiponatremia hipertónica (translocacional)* es resultado de un desplazamiento osmótico del agua desde el compartimento del LIC al del LEC, como el que tiene lugar en la hiperglucemia (la corrección por hiperglucemia consiste en incrementar 1,6 mEq/l [1,6 mmol/l] en el sodio del plasma por cada 100 mg/dl [5,5 mmol/l]). En este caso, el sodio en el LEC se diluye cuando el agua se sale de las células, en respuesta a los efectos osmóticos de la concentración elevada de glucosa en sangre. La *hiponatremia hipotónica (por dilución)*, el tipo más común de hiponatremia, es causada por retención de agua. Se puede clasificar como hipovolémica, euvolémica o hipervolémica, con base en el volumen de líquido que acompaña al LEC^{12, 21}. Debido a su efecto tanto en el sodio como en la eliminación de agua, el tratamiento con diuréticos ocasiona hiponatremia hipovolémica o euvolémica.

Hay *hiponatremia hipotónica hipovolémica* cuando se pierde agua junto con sodio, pero en menor grado. Entre las causas de *hiponatremia hipovolémica* están: sudoración excesiva en climas cálidos, en particular durante el ejercicio intenso, lo que hace que se pierdan sal y agua. La hiponatremia se presenta cuando el agua y no los líquidos que contienen electrolitos, se utiliza para

reemplazar los líquidos perdidos al sudar. Otra causa potencial de hiponatremia hipovolémica es la pérdida de sodio desde el tubo digestivo a causa de frecuentes irrigaciones gastrointestinales con agua destilada. La pérdida de líquido isotónico, como la que tiene lugar cuando hay vómito o diarrea, no reduce los niveles de sodio plasmático, a menos que estas pérdidas sean reemplazadas con cantidades desproporcionadas de agua ingerida o administrada por vía parenteral. Las pérdidas de líquido gastrointestinal y la ingestión de fórmula diluida en exceso son causas comunes de hiponatremia aguda en lactantes y niños más grandes. La hiponatremia hipovolémica también es una complicación común de la insuficiencia corticosuprarrenal y se atribuye a la reducción de los niveles de aldosterona. La carencia de ésta aumenta las pérdidas renales de sodio y la insuficiencia de cortisol causa mayor liberación de HAD con retención de agua.

La *hiponatremia hipotónica euvolémica o normovolémica* es la retención de agua con dilución de sodio a la vez, que mantiene el volumen de LEC dentro de los valores normales. Por lo general, es resultado de SIHAD. El riesgo de hiponatremia normovolémica aumenta durante el período posoperatorio. Durante este tiempo, los niveles de HAD son con frecuencia altos, lo que causa un incremento en la reabsorción de agua por parte de los riñones. Casi siempre, estos niveles elevados se resuelven en 72 h, pero pueden persistir hasta 5 días. La hiponatremia se vuelve exagerada cuando líquidos sin electrolitos (p. ej., glucosa al 5% en agua) se utilizan para reponer líquidos.

Hay *hiponatremia hipervolémica hipotónica* cuando la hiponatremia se acompaña de trastornos relacionados con edema, como insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad hepática e insuficiencia renal. Aunque el sodio total del cuerpo aumenta en la insuficiencia cardíaca, con frecuencia los barorreceptores detectan que el volumen circulante efectivo es insuficiente (es decir, llenado arterial insuficiente relativo), que deriva en niveles incrementados de HAD (secreción de HAD que no es osmótica)²².

El abuso del fármaco metilendioximetanfetamina (MDMA), también conocido como «éxtasis», causa síntomas neurológicos graves, como convulsiones, edema cerebral y herniación, debido a hiponatremia grave.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de hiponatremia hipotónica están muy relacionadas con la dilución de sodio (tabla 39-6). La osmolalidad del suero es reducida, y la dilatación de las células se presenta debido al movimiento del agua desde el compartimento del LEC al del LIC. Las manifestaciones dependen de la rapidez de inicio y gravedad de la dilución de sodio. Los signos y síntomas pueden ser agudos (es decir, inicio en menos de 48 h), como en casos graves de

intoxicación con agua, o más insidiosos en el inicio y menos graves, como en la hiponatremia crónica. Dado el movimiento del agua, la hiponatremia produce un incremento en el agua intracelular, causante de muchas de las manifestaciones clínicas del trastorno. El edema con fóvea es un signo de exceso intracelular de agua. Este fenómeno se demuestra presionando firmemente con el dedo sobre la superficie ósea del esternón durante 15 s a 30 s. Hay edema con fóvea si permanece una cavidad en la parte del esternón donde se aplicó la presión.

Calambres musculares, debilidad y fatiga reflejan los efectos de hiponatremia en la función del músculo esquelético y, con frecuencia, son signos tempranos de hiponatremia. Por lo general, estos efectos se detectan cuando la hiponatremia se presenta durante el ejercicio intenso en clima cálido. Podría haber manifestaciones gastrointestinales, como náuseas y vómito, calambres abdominales y diarrea.

TABLA 39-6 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPONATREMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Hiponatremia hipotónica	Valores de laboratorio
<i>Hipovolémica (menor sodio sérico y volumen reducido de LEC)</i>	Concentración de sodio sérico menor de 135 mEq/l (135 mmol/l)
Utilización de fórmula para lactantes excesivamente diluida	Hiponatremia hipotónica
Administración de soluciones parenterales sin sodio	Osmolalidad sérica <280 mOsm/kg
Pérdidas gastrointestinales	Dilución de los componentes de la sangre, incluidos hematócrito, nitrógeno ureico en sangre
Vómito, diarrea	Hiponatremia hipertónica
Sudoración con reemplazo de líquidos sin sodio	Osmolalidad sérica >280 mOsm/kg
Riego repetido de cavidades corporales con soluciones sin sodio	Signos relacionados con hipoosmolalidad de LEC y movimiento del agua en las células cerebrales y tejido neuromuscular
Irigación de sondas gastrointestinales con agua destilada	Calambres musculares
Enemas con agua de la llave	Debilidad
Utilización de soluciones que no son electrolitos para irrigación durante operaciones en próstata	Dolor de cabeza
Tercer espacio (íleo paralítico, pancreatitis)	Depresión
Utilización de diuréticos	Angustia, sentimiento de fatalidad inminente
Insuficiencia de mineralocorticoides (enfermedad de Addison)	Cambios de personalidad
Nefritis con desperdicio de sales	Letargo
<i>Euvolémica (sodio sérico bajo con volumen LEC normal)</i>	Estupor, coma
Concentración incrementada de HAD	Manifestaciones gastrointestinales
Traumatismo, estrés, dolor	Anorexia, náuseas, vómito
SIHAD	Calambres abdominales, diarrea
Consumo de medicamentos que aumentan HAD	LIC incrementado
Utilización de diuréticos	Edema con fóvea
Insuficiencia de glucocorticoides	
Hipotiroidismo	
Polidipsia psicógena	
Ejercicio de resistencia	
Abuso de MDMA («éxtasis»)	
<i>Hipervolémica (sodio sérico bajo con volumen LEC incrementado)</i>	
Insuficiencia cardíaca descompensada	
Enfermedad del hígado avanzada	
Insuficiencia renal sin nefrosis	
Hiponatremia hipertónica (desplazamiento osmótico de agua desde el compartimento de LIC al compartimento del LEC)	Manifestaciones muy relacionadas con hiperosmolalidad de los LEC
Hiperglucemia	

Las células del cerebro y del sistema nervioso son las más afectadas por los aumentos en el agua intracelular. Entre los síntomas están apatía, letargo y cefalea, lo que puede avanzar a desorientación, confusión, debilidad motora y depresión de los reflejos tendinosos. Las convulsiones y el coma se presentan cuando los niveles de sodio en plasma llegan a concentraciones en extremo bajas. Estos efectos graves, causados por inflamación del cerebro, podrían ser irreversibles. Si la enfermedad avanza poco a poco, los signos y síntomas no se manifiestan sino hasta que los niveles de sodio se aproximan a 120 mEq/l (120 mmol/l) (es decir, hiponatremia grave)²¹. El término *intoxicación con agua* se utiliza a menudo para describir los efectos neurológicos de la hiponatremia hipotónica.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hiponatremia se basa en los informes de laboratorio sobre la concentración disminuida de sodio plasmático, osmolalidad de plasma y orina, y concentración de sodio en orina; valoración de la situación del volumen en la persona; presencia de trastornos que predisponen a la pérdida de sodio o a la retención de agua, y signos y síntomas que indican el trastorno.

El tratamiento de hiponatremia con exceso de agua se centra en la causa subyacente. Cuando la causa de hiponatremia es la intoxicación con agua, a veces basta con limitar el consumo de agua o suspender las medicaciones que contribuyen con el SIHAD. La administración de una solución salina por vía oral o por vía intravenosa sería necesaria cuando la hiponatremia se debe a insuficiencia de sodio. A menudo, la hiponatremia sintomática (p. ej., manifestaciones neurológicas) se trata con solución salina hipertónica y un diurético de asa, como furosemida, para aumentar la eliminación de agua. Esta combinación propicia la corrección de la concentración de sodio en plasma, a la vez que libra al cuerpo del exceso de agua. Los nuevos antagonistas específicos del receptor V2 de HAD a la acción antidiurética de HAD (acuaréticos) ofrecen un nuevo método terapéutico para tratar la hiponatremia euvolémica²³.

Existe interés en la rapidez con que se corrigen las concentraciones de sodio en plasma, sobre todo en personas con hiponatremia sintomática crónica. Las células, en particular las del cerebro, tienden a defenderse de los cambios en el volumen celular causados por modificaciones en la osmolalidad del LEC mediante el aumento o decremento de su concentración de osmolitos orgánicos^{23, 24}. En el caso de intoxicación prolongada con agua, las células cerebrales reducen su concentración de osmolitos como un recurso para evitar que aumente el volumen celular. Se requieren varios días para que las células del cerebro repongan los osmolitos que perdieron durante la hiponatremia. Por consiguiente, el tratamiento que produzca cambios rápidos en la osmolalidad del suero podría causar un cambio impresionante en el volumen de las células cerebrales. Uno de los efectos conocidos del tratamiento rápido de hiponatremia es un trastorno desmielinizante osmótico llamado *mielinólisis centropotuberancial*, que causa secuelas neurológicas graves y, a veces, la muerte²³. Esta complicación se presenta con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas y en personas con hipoxia.

Hipernatremia

Hipernatremia significa que hay una concentración de sodio en plasma superior a 145 mEq/l (145 mmol/l) y una osmolalidad sérica mayor de 295 mOsm/kg.

Como el sodio es funcionalmente un soluto impermeable, contribuye a la tonicidad e induce el movimiento del agua a través de las membranas celulares. La hipernatremia se caracteriza por hipertonicidad del LEC y casi siempre causa deshidratación celular.

Causas. La hipernatremia representa un déficit de agua en relación con los depósitos de sodio del cuerpo. La causa puede ser una pérdida neta de agua o ganancia de sodio. La pérdida neta de agua se realiza a través de la orina, el tubo digestivo, pulmones o piel. Un defecto en la sed o la incapacidad para obtener o beber agua interfiere con el reemplazo de agua. La ingesta rápida o la infusión de sodio con tiempo insuficiente u oportunidad para la ingestión de agua originan una ganancia desproporcionada de sodio (tabla 39-7). Esto sucede en las personas con enfermedades críticas que presentan múltiples necesidades de reanimación con líquidos y equilibrio de electrolitos. De hecho, la hipernatremia es un factor de riesgo independiente muy relacionado con aumento de la mortalidad²⁶.

La hipernatremia casi siempre tiene lugar después de una pérdida de líquidos corporales con una concentración de sodio más baja de lo normal, de modo que se pierde más agua que sodio. Esto es resultado de pérdidas incrementadas desde las vías respiratorias durante fiebre o ejercicio extenuante, por diarrea acuosa, o cuando los alimentos osmóticamente activos que se administran por sonda se dan con cantidades insuficientes de agua. Con pérdida de agua pura, cada compartimento de líquido corporal pierde un porcentaje igual de su volumen. Puesto que casi una tercera parte de agua está en el compartimento del LEC, en comparación con las dos terceras partes del compartimento del LIC, más volumen de agua real se pierde del compartimento del LIC que del de LEC².

En general, la carencia de agua estimula la sed e incrementa el consumo de agua. Por tanto, es más probable que la hipernatremia se presente en lactantes y en personas que no pueden expresar que tienen sed o no pueden conseguir agua para beber. Con hipodipsia, o sed deteriorada, la necesidad de ingerir líquidos no activa la respuesta de la sed. La hipodipsia es en particular predominante entre los adultos mayores. Personas con DI pueden presentar hipernatremia cuando la sed está dañada o el acceso al agua es imposible.

La administración terapéutica de soluciones que contienen sodio también podría causar hipernatremia. En el caso de aborto terapéutico, se podría inyectar de manera inadvertida y por vía intravenosa solución salina hipertónica para instilación intraamniótica, lo que causaría hipernatremia. Rara vez se ingiere sal rápidamente, como sucede cuando se toman tabletas de sal en exceso o durante

un casi ahogamiento en agua de mar.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de hipernatremia causada por deshidratación son en gran medida las de pérdida de LEC y deshidratación celular (tabla 39-7). La gravedad de los signos y síntomas es mayor cuando el aumento en sodio plasmático es alto y se presenta con rapidez. El peso corporal disminuye de manera proporcional a la cantidad de agua que se ha perdido. Como el plasma sanguíneo es casi del 90% al 93% de agua, la concentración de elementos formes de la sangre y otros componentes de ésta aumentan cuando disminuye el agua del LEC.

La sed es un síntoma temprano de que falta agua, lo que sucede cuando las pérdidas de agua son iguales al 0,5% del agua corporal. El gasto urinario disminuye y la osmolalidad de la orina se incrementa debido a los mecanismos renales para conservar el agua. Con frecuencia, la temperatura corporal aumenta y la piel se calienta y enrojece. Disminuye el volumen vascular, el pulso se vuelve rápido y saltón, y baja la presión arterial. La hipernatremia causa un aumento en la osmolalidad del suero y, en consecuencia, el agua es extraída de las células corporales. Como resultado, la piel y las membranas mucosas se secan, y disminuyen la salivación y el lagrimeo. La boca se seca y se vuelve pegajosa, y la lengua se vuelve áspera y se fisura. Deglutir es difícil. Los tejidos subcutáneos adquieren una textura firme, como de caucho. Y lo más importante, el agua es extraída de las células del SNC, lo que ocasiona reflejos lentos, agitación, cefalea e inquietud. Si la hipernatremia avanza, pueden sobrevenir coma y convulsiones.

TABLA 39-7 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERNATREMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Deshidratación excesiva	Valores de laboratorio
Diarrea acuosa	Concentración de sodio sérico por arriba de 145 mEq/l (145 mmol/l)
Sudoración excesiva	Aumento de la osmolalidad sérica
Aumento de respiración debido a afecciones como traqueobronquitis	Hematócrito y nitrógeno ureico en sangre aumentados
Alimentación hipertónica mediante sonda	Sed y signos de concentración alta de HAD
Diabetes insípida	Polidipsia
Menor ingesta de agua	Oliguria o anuria
Indisponibilidad de agua	Alta densidad relativa de la orina
Traumatismo bucal o incapacidad para tragar	Deshidratación intracelular
No hay sensación de sed	Piel y membranas mucosas secas
Retención de agua por razones terapéuticas	Turgencia reducida de los tejidos
Inconciencia o incapacidad para expresar sed	Lengua áspera y fisurada
Consumo excesivo de sodio	Poca salivación y lagrimeo
Administración rápida o excesiva de soluciones parenterales que contienen sodio	Signos relacionados con hiperosmolalidad de los LEC y salida del agua de las células cerebrales
Casi ahogamiento en agua salada	Dolor de cabeza
	Agitación e inquietud
	Reflejos lentos
	Convulsiones y coma
	Deshidratación extracelular y volumen vascular bajo
	Taquicardia
	Pulso débil y filiforme
	Presión arterial baja
	Colapso vascular

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hipernatremia se basa en los antecedentes, descubrimientos en el examen físico que señalen deshidratación y los resultados de las pruebas de laboratorio. En el tratamiento de hipernatremia se incluyen medidas para tratar la causa subyacente del trastorno y tratamiento para restaurar el líquido para atender la deshidratación concurrente. Los líquidos de reemplazo se pueden administrar por vía oral o intravenosa. Es preferible la primera. Hay soluciones que se administran por vía oral para reemplazar glucosa y electrolitos para atender lactantes con diarrea²⁷. Hace apenas poco tiempo, estas soluciones se usaban sólo al inicio de las enfermedades diarreicas, o bien como un primer paso para restablecer la ingestión por vía oral después del tratamiento de reemplazo parenteral. En la actualidad, estas soluciones se pueden comprar en las tiendas al menudeo y farmacias para el tratamiento de diarrea y otros trastornos deshidratantes en lactantes y niños pequeños.

Uno de los aspectos graves del déficit del volumen de líquido es la deshidratación de las células del cerebro y de los nervios. La osmolalidad sérica se debe corregir de manera lenta en casos de hipernatremia crónica. Si la hipernatremia se corrige demasiado rápido, antes de que los osmolitos hayan tenido la oportunidad de disiparse, el plasma se podría volver relativamente

hipotónico con respecto a la osmolalidad de las células del cerebro. Cuando esto sucede, el agua se desplaza hacia dentro de las células cerebrales, lo que causa edema cerebral y daño neurológico potencialmente grave.

EN RESUMEN

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.

EQUILIBRIO DEL POTASIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la distribución de potasio en el cuerpo y explicar cómo los niveles de potasio extracelular están regulados en relación con las ganancias y pérdidas corporales.
- Relacionar las funciones del potasio con las manifestaciones de hipocaliemia e hipercaliemia.

Regulación del equilibrio del potasio

El potasio ocupa el segundo lugar entre los cationes más abundantes en el cuerpo y es el principal en el compartimento del LIC. Alrededor del 98% del potasio corporal está dentro de las células, con una concentración intracelular de 140 mEq/l a 150 mEq/l (140 mmol/l a 150 mmol/l)². El contenido de potasio del LEC (3,5 mEq/l a 5 mEq/l [3,5 a 5 mmol/l]) es considerablemente inferior.

Puesto que el potasio es un ion intracelular, sus depósitos totales en el cuerpo están relacionados con las dimensiones del cuerpo y la masa muscular. En los adultos, el potasio corporal total es de cerca de 50 mEq/kg del peso corporal²⁸.

Ganancias y pérdidas

Por lo regular, la ingesta de potasio proviene de las fuentes de la dieta. El equilibrio del potasio se mantiene con frecuencia por una ingesta diaria de 50 mEq a 100 mEq en las personas saludables. En períodos de estrés o en caso de traumatismo se requieren cantidades extra. Los riñones son la parte principal en donde se pierde potasio; alrededor del 80% al 90% se pierde por la orina, y el resto se en las heces y el sudor.

Mecanismos de regulación

Por lo regular, la concentración de potasio en el LEC está regulada con precisión a casi 4,2 mEq/l (4,2 mmol/l). El control preciso es necesario porque muchas de las funciones celulares son sensibles a mínimos cambios en las concentraciones de potasio en el LEC. Un aumento tan pequeño como 0,3 mEq/l a 0,4 mEq/l (0,3 a 0,4 mmol/l) causa graves arritmias cardíacas y hasta muerte.

El potasio en plasma está regulado en gran medida por 2 mecanismos: (1) mecanismos renales que conservan o eliminan potasio, y (2) cambios transcelulares entre los compartimentos de LIC y LEC.

Regulación en los riñones. La principal ruta de eliminación de potasio es el riñón. Al contrario de otros electrolitos, la regulación de la eliminación de potasio está controlada por la secreción desde la sangre en el filtrado tubular y no mediante la reabsorción del filtrado tubular en la sangre. El potasio se filtra en el glomérulo, se reabsorbe junto con sodio y agua en el túbulo proximal, y con el sodio y cloruro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y luego es secretado en los túbulos distal final y colector cortical para eliminarlo con la orina. Este último mecanismo sirve para afinar la concentración de potasio en el LEC.

La aldosterona desempeña una función esencial en la regulación de la eliminación renal de potasio. Los efectos de la aldosterona en la eliminación de potasio están mediados por un mecanismo de intercambio de Na^+/K^+ localizado en los túbulos distal final y colector cortical de los riñones. En presencia de aldosterona, Na^+ es transportado de regreso a la sangre y K^+ es secretado en el filtrado tubular, para eliminarlo con la orina. La tasa de secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal está muy bien controlada por los niveles de potasio en el plasma. Por ejemplo, un incremento menor de 1 mEq/l (1 mmol/l) de

potasio hace que los niveles de aldosterona se tripliquen². El efecto del potasio plasmático en la secreción de aldosterona es un ejemplo de la poderosa regulación de la retroalimentación para eliminar potasio. En ausencia de aldosterona, como sucede en las personas con enfermedad de Addison, la eliminación renal de potasio es deficiente, lo que ocasiona que la concentración de potasio en el plasma aumente de manera peligrosa. Con frecuencia, a la aldosterona se le conoce como *hormona mineralocorticoide*, por su efecto en el sodio y el potasio. El término *actividad mineralocorticoide* se utiliza para describir las acciones que, similares las de la aldosterona, realizan otras hormonas corticosuprarrenales como el cortisol.

También existe un mecanismo de intercambio K^+/H^+ en los túbulos colectores corticales del riñón. Cuando el nivel de potasio en plasma aumenta, se secreta K^+ en la orina y el H^+ se reabsorbe en la sangre, lo que origina que bajen el pH y la acidosis metabólica. En cambio, cuando el nivel de potasio es bajo, el K^+ se reabsorbe y el H^+ se secreta en la orina, lo que causa alcalosis metabólica.

Movimientos extracelulares-intracelulares. Para evitar un aumento de potasio extracelular, el exceso de potasio se pasa temporalmente a los glóbulos rojos y otras células, como las del músculo, hígado y hueso. Este movimiento es controlado por la función de la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa de la membrana y la permeabilidad de los canales iónicos en la membrana celular.

Entre los factores que alteran la distribución intracelularextracelular de potasio están la osmolalidad sérica, los trastornos acidobásicos, insulina y estimulación por β -adrenérgicos. Los aumentos agudos de la osmolalidad del suero obligan al agua a dejar la célula. La deshidratación de la célula origina un aumento de potasio intracelular, lo que ocasiona que salga de la célula y entre el LEC.

Los iones H^+ y K^+ , que tienen carga positiva, se intercambian entre el LIC y el LEC en un cambio de cationes (figura 39-8). En la acidosis metabólica, por ejemplo, el H^+ entra a las células del cuerpo para amortiguar, lo que hace que el K^+ salga y entre al LEC⁸. Tanto la insulina como las catecolaminas (p. ej., adrenalina) aumentan la captación celular de K^+ mediante el incremento de la actividad de la bomba de la membrana de Na^+/K^+ -ATPasa¹. La insulina provoca que aumente la captación celular de potasio después de una comida. Las catecolaminas, sobre todo la adrenalina, facilitan el movimiento de potasio hacia el tejido muscular durante períodos de estrés fisiológico. El efecto de los agonistas β -adrenérgicos, como pseudoefedrina y albuterol, es similar en la distribución de potasio.

El ejercicio también produce desplazamientos del potasio entre compartimentos. Las contracciones repetidas de los músculos liberan potasio en el LEC. Aunque el incremento es a menudo pequeño cuando el ejercicio es poco, es considerable durante el ejercicio extenuante. Hasta el abrir y cerrar de la mano durante la extracción de sangre causa que el potasio salga de las células y de manera artificial eleve el nivel de potasio en el plasma.

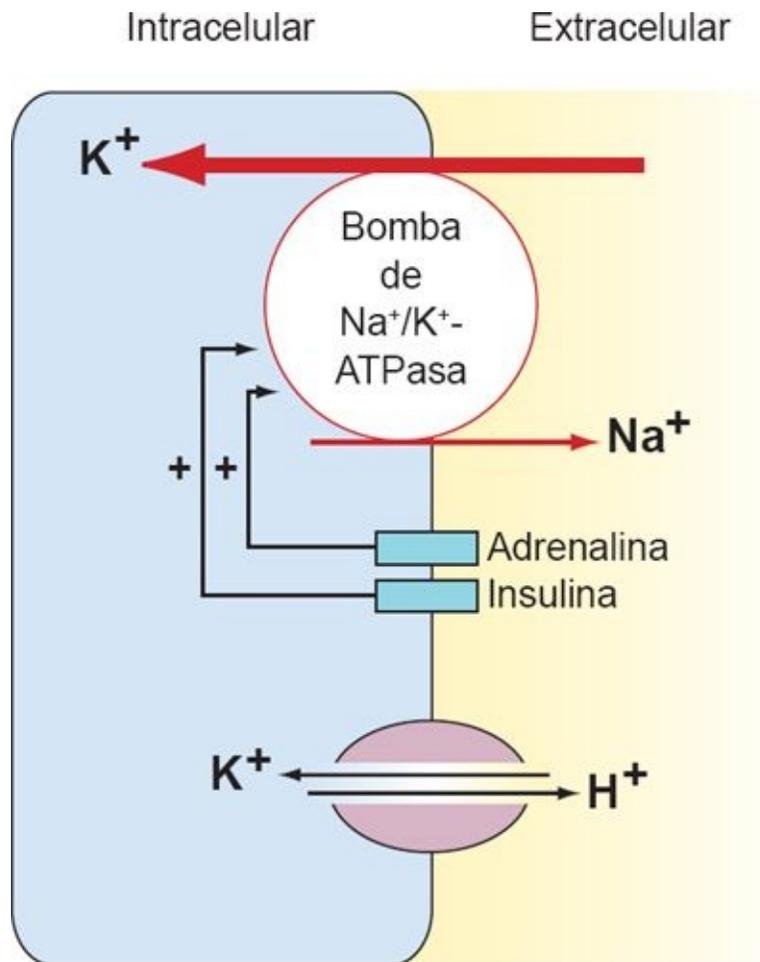


FIGURA 39-8 • Mecanismos que regulan los desplazamientos transcelulares en el potasio.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL POTASIO

- El potasio es sobre todo un ion intracelular con sólo una pequeña pero vital cantidad que está presente en los LEC.
- La distribución de potasio entre los compartimentos intracelular y

extracelular regula los potenciales eléctricos de membrana que controlan la excitabilidad de las células de los nervios y los músculos, así como la contractibilidad del músculo esquelético, cardíaco o liso.

- Dos mecanismos principales funcionan para controlar el potasio sérico: (1) mecanismos renales que conservan o eliminan potasio y (2) sistemas amortiguadores transcelulares que eliminan potasio del suero y que lo liberan en el suero, según sea necesario. Trastornos que modifiquen la función de cualquier mecanismo causan una grave alteración en los niveles de potasio en el suero.

Trastornos del equilibrio del potasio

Por ser el principal catión intracelular, el potasio es determinante para muchas funciones corporales. Tiene que ver en una gran diversidad de funciones, incluso en el mantenimiento de la integridad osmótica de las células, el equilibrio acidobásico y la capacidad de los riñones para concentrar la orina. El potasio es necesario para el crecimiento y contribuye en las reacciones químicas intrincadas que transforman carbohidratos en energía, cambian glucosa en glucógeno y convierten aminoácidos en proteínas. El potasio también desempeña un papel decisivo en la conducción de los impulsos nerviosos y la excitabilidad del músculo esquelético, cardíaco y liso. Y realiza todo esto regulando lo siguiente:

- El potencial de la membrana en reposo.
- La abertura de los canales del sodio que controlan el flujo de corriente durante el potencial de acción.
- El índice de repolarización de membrana.

Los cambios en la excitabilidad de nervios y músculos son importantes en el corazón, donde las alteraciones en el potasio del plasma originan arritmias cardíacas graves y defectos de conducción. Los cambios en el potasio plasmático también afectan los músculos esqueléticos y el músculo liso de los vasos sanguíneos y el tubo digestivo.

El potencial de membrana en reposo está determinado por la relación entre concentración de potasio en LIC y en LEC (figura 39-9). Una disminución de potasio plasmático causa que el potencial de membrana en reposo se vuelva más negativo y se aleje del umbral de excitación. Por consiguiente, se requiere un estímulo mayor para alcanzar el umbral y abrir los canales del sodio que se ocupan del potencial de acción. Un aumento en el potasio del plasma tiene el

efecto opuesto: causa que el potencial de membrana en reposo se vuelva más positivo y que se acerque al umbral. En el caso de hipercaliemia, podría haber despolarización prolongada que reduce la excitabilidad. El índice de repolarización varía según los niveles de potasio plasmático. Es más rápido en la hipercaliemia y se atrasa en hipocaliemia. Tanto la inactivación de los canales del sodio y el índice de repolarización de la membrana son importantes en términos clínicos, porque predisponen a arritmias cardíacas o defectos de conducción. La hipercaliemia es uno de los trastornos de electrolitos que ponen en riesgo la vida, sobre todo en los niños²⁹.

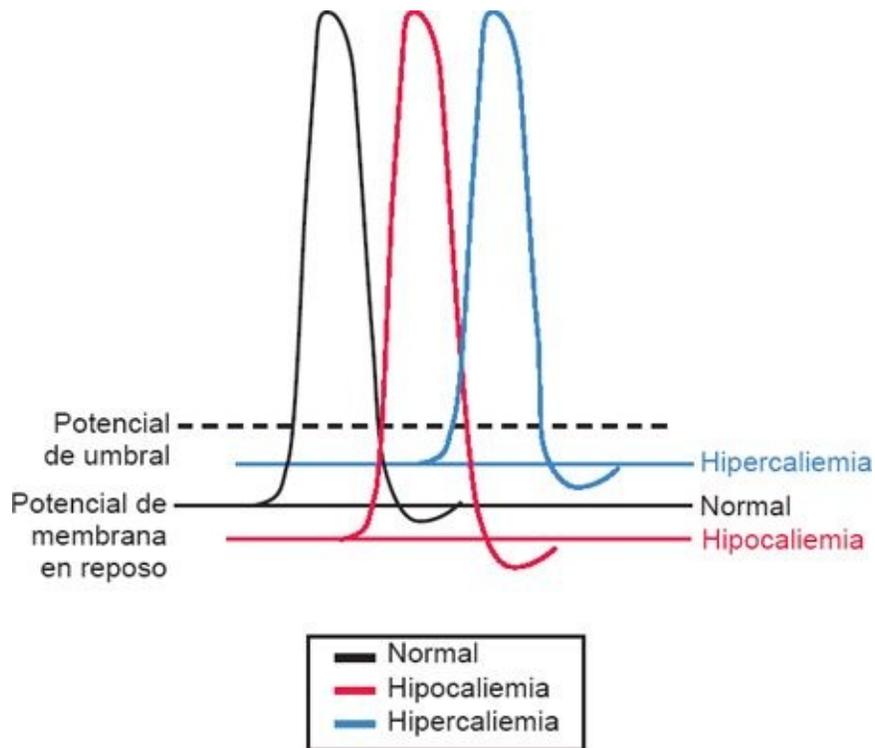


FIGURA 39-9 • Efecto de los cambios en el plasma con hipocaliemia (rojo) e hipercaliemia (azul) sobre el potencial de membrana en reposo, activación y apertura de los canales del calcio en el potencial de umbral y la rapidez de repolarización durante un potencial de acción en el nervio.

Hipocaliemia

Se refiere a un decremento en los niveles de potasio en el plasma por abajo de 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l). Debido a los desplazamientos transcelulares, podrían presentarse cambios temporales en el potasio del plasma como resultado del movimiento entre los compartimentos del LIC y el LEC.

Causas. Las causas del déficit de potasio se pueden agrupar en 3 categorías: (1) ingesta deficiente; (2) pérdidas excesivas gastrointestinales, renales y por la piel,

y (3) redistribución entre los compartimentos de LIC y LEC (tabla 39-8)³⁰.

La ingesta deficiente es una causa frecuente de hipocaliemia. Se requiere por día una ingesta de potasio de, por lo menos, 40 mEq/día a 50 mEq/día. Una ingesta insuficiente en la dieta podría deberse a la incapacidad para obtener o ingerir alimento, o por una dieta baja en contenido de potasio. A menudo, la ingesta de éste es insuficiente en personas que siguen una dieta de moda y en aquellas con trastornos alimentarios. Los adultos mayores tienen más probabilidades de padecer insuficiencia de potasio. Muchos tienen malos hábitos en el comer por el hecho de vivir solos; pueden tener un ingreso limitado, lo que los lleva a comprar alimentos con bajo contenido de potasio; por problemas dentales, podrían tener dificultades al masticar muchos alimentos que contienen potasio o podrían tener problemas al deglutir.

TABLA 39.8 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOCALIEMIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo insuficiente	Valores de laboratorio
Dieta baja en potasio	Concentración de potasio sérico menor de 3,5 mEq/l (3,5 mmol/l)
Incapacidad para comer	Incapacidad para concentrar la orina
Administración de soluciones parenterales sin potasio	Poliuria
Pérdidas renales excesivas	Orina con osmolalidad y densidad relativa bajas
Tratamiento con diuréticos (excepto diuréticos ahorradores de potasio)	Polidipsia
Fase diurética de insuficiencia renal	Manifestaciones gastrointestinales
Concentración alta de mineralocorticoides	Anorexia, náuseas, vómito
Hiperaldosteronismo primario	Estreñimiento
Tratamiento con corticoesteroides	Distensión abdominal
Pérdidas gastrointestinales excesivas	Íleo paralítico
Vómito	Manifestaciones neuromusculares
Diarrea	Flaccidez, debilidad y cansancio muscular
Succión gastrointestinal	Calambres musculares y dolor con la palpación
Fístula de drenaje gastrointestinal	Parestesias
Desplazamiento transcompartmental	Parálisis
Administración de agonistas β-adrenérgicos (p. ej., albuterol)	Manifestaciones cardiovasculares
Administración de insulina para tratar cetoacidosis diabética	Hipotensión con la postura
Alcalosis, metabólica o respiratoria	Aumento en la sensibilidad a la toxicidad del digital
	Cambios en la electrocardiografía
	Arritmias cardíacas
	Manifestaciones del SNC
	Confusión
	Depresión
	Trastornos acidobásicos
	Alcalosis metabólica

Pérdidas excesivas. Los riñones son el lugar principal donde se origina la pérdida de potasio. Alrededor del 80% al 90% de las pérdidas de potasio se excretan con la orina y el resto por las heces y el sudor. Los riñones carecen del

mecanismo homeostático necesario para conservar potasio durante períodos de ingesta insuficiente. Después de traumatismos o situaciones de estrés, las pérdidas de potasio en la orina aumentan, por lo general, y causan hipocaliemia grave³⁰. Esto significa que una insuficiencia de potasio se desarrolla con más rapidez si la ingesta es insuficiente. Las pérdidas renales también aumentan con medicamentos como tiacidas, alcalosis metabólica, insuficiencia de magnesio y altas concentraciones de aldosterona. Algunos antibióticos, en particular anfotericina B y gentamicina, son aniones impermeables que requieren la presencia de iones con carga positiva para ser eliminados con la orina; esto hace que se deseche potasio.

El tratamiento con diuréticos, a excepción de los diuréticos ahorradores de potasio, es la causa más común de hipocaliemia. Tanto los diuréticos con tiacida como los de asa aumentan la pérdida de potasio por la orina. El grado de hipocaliemia es directamente proporcional a la dosis de diuréticos, y es mayor cuando la ingesta de sodio es más alta³¹. A menudo, la insuficiencia de magnesio coexiste con la de potasio debido al tratamiento con diuréticos o procesos morbosos como la diarrea. Pero lo más importante es que la capacidad para corregir la insuficiencia de potasio se daña cuando tampoco hay magnesio.

Las pérdidas renales de potasio se agravan con aldosterona y cortisol. Aumentan las pérdidas de potasio en situaciones como traumatismo y operación quirúrgica que producen un aumento relacionado con estrés en estas hormonas. El aldosteronismo primario, que es causado por un tumor o hiperplasia de las células de la corteza suprarrenal que secretan aldosterona, genera pérdidas graves de potasio y una disminución en los niveles de potasio plasmático³². El cortisol se une a los receptores de aldosterona y causa efectos similares sobre la eliminación del potasio.

Otros trastornos genéticos raros que también causan hipocaliemia son los síndromes de Bartter, Gitelman y Liddle. El *síndrome de Bartter*, en el que está relacionado el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la rama gruesa del asa de Henle, se manifiesta por alcalosis metabólica, hipercalciuria, es decir, pérdida excesiva de calcio en la orina y presión arterial *normal*³³. Como los diuréticos de asa actúan en el mismo lugar de los riñones, estas características son idénticas a las observadas con ingestión crónica de diuréticos de asa. Las manifestaciones del *síndrome de Gitelman*, que se relaciona con el transportador Na^+/Cl^- en el túbulo distal, son similares a las del síndrome de Bartter, pero con hipocalciuria e hipomagnesemia, debido al desecho renal de magnesio³⁴. Puesto que éste es el lugar en donde los diuréticos de tiacida actúan, estas manifestaciones son idénticas a las observadas con la ingestión crónica de diuréticos con tiacida. Las

manifestaciones del *síndrome de Liddle* son similares a las del síndrome de Bartter, pero con *alta* presión arterial, debido a la reabsorción excesiva de sodio³⁵.

Si bien son mínimas las pérdidas de potasio en piel y tubo digestivo, éstas se vuelven excesivas en ciertas circunstancias. Por ejemplo, las quemaduras incrementan las pérdidas superficiales de potasio. Las pérdidas debidas a la sudoración aumentan en personas que están acostumbradas a un ambiente cálido, en parte porque al incrementarse la secreción de aldosterona durante la aclimatación al calor aumenta la pérdida de potasio en la orina y sudor. Las pérdidas gastrointestinales también pueden volverse excesivas; esto sucede en casos de vómito y diarrea y cuando se aplica succión gastrointestinal. Por ejemplo, el contenido de potasio en las heces líquidas es de entre 40 mEq/l y 60 mEq/l (40 mmol/l a 60 mmol/l).

Movimientos transcelulares. Debido a la alta relación de potasio intracelular a potasio extracelular, los trastornos que causan una redistribución de potasio desde el compartimento del LEC al LIC ocasionan un marcado decremento en la concentración de potasio en plasma (figura 39-8). La insulina aumenta el movimiento de glucosa y potasio en las células; por tanto, la insuficiencia de éste a menudo se detecta durante el tratamiento de cetoacidosis diabética. Una amplia variedad de agonistas β_2 -adrenérgicos (p. ej., descongestionantes y broncodilatadores) desplazan al potasio en las células y provocan hipocaliemia momentánea.

Manifestaciones clínicas. Entre las manifestaciones de hipocaliemia se encuentran alteraciones en las funciones renal, gastrointestinal, cardiovascular y neuromuscular (tabla 39-8). Estas manifestaciones reflejan tanto las funciones intracelulares del potasio como el intento del cuerpo por regular los niveles de potasio del LEC dentro del estrecho margen necesario para conservar la actividad eléctrica normal de tejidos excitables como células nerviosas y musculares. Los signos y síntomas de la insuficiencia de potasio rara vez se manifiestan antes de que los niveles de potasio plasmático hayan caído a valores inferiores a 3 mEq/l (3 mmol/l). Siempre son graduales al inicio, por lo que el trastorno no se detecta durante algún tiempo.

El proceso renal que conserva el potasio durante la hipocaliemia interfiere con la capacidad del riñón para concentrar la orina. El gasto urinario y la osmolalidad del plasma aumentan, disminuye la densidad relativa de la orina y el paciente manifiesta que a menudo experimenta poliuria, nicturia y sed (un ejemplo de DI nefrótica). La alcalosis metabólica y el desecho de cloruro renal

son signos de hipocaliemia grave³⁶.

Existen numerosos signos y síntomas relacionados con la función gastrointestinal, como anorexia, náuseas y vómito. La atonía del músculo liso gastrointestinal causa estreñimiento, distensión abdominal y, si hay hipocaliemia grave, íleo paralítico. Cuando los síntomas gastrointestinales surgen de manera gradual y no son graves, a menudo dañan la ingesta de potasio y empeoran el trastorno.

Los efectos más graves de hipocaliemia son los que afectan la función cardiovascular. Es común la hipotensión por postura. La mayoría de las personas con niveles de potasio en plasma inferior a 3 mEq/l (3 mmol/l) muestra cambios electrocardiográficos (ECG) característicos de hipocaliemia. Entre éstos: prolongación del intervalo PR, depresión del segmento de ST, aplanamiento de la onda T y aparición de una prominente onda U (figura 39-10). Por lo regular, el potasio sale de la célula durante la fase de repolarización del potencial de acción, que regresa el potencial de membrana a su valor de reposo normal. La hipocaliemia reduce la permeabilidad de la membrana celular al potasio y, por consiguiente, origina un decremento en el flujo de salida de potasio que prolonga la tasa de repolarización y alarga el período refractario relativo. Por lo general, la onda U puede estar presente en la ECG, pero debe ser de amplitud inferior que la onda T. En el caso de hipocaliemia, la amplitud de la onda T disminuye cuando se incrementa la amplitud de la onda U. Si bien estos cambios en la actividad eléctrica del corazón por lo regular no son graves, podrían predisponer a bradicardia sinusal y arritmia ventricular ectópica. Se provoca toxicidad en las personas tratadas con este fármaco y hay un mayor riesgo de arritmias ventriculares, en particular en personas con cardiopatía subyacente. Los peligros asociados con la toxicidad del digital están combinados en las personas que toman diuréticos que aumentan la pérdida de potasio.

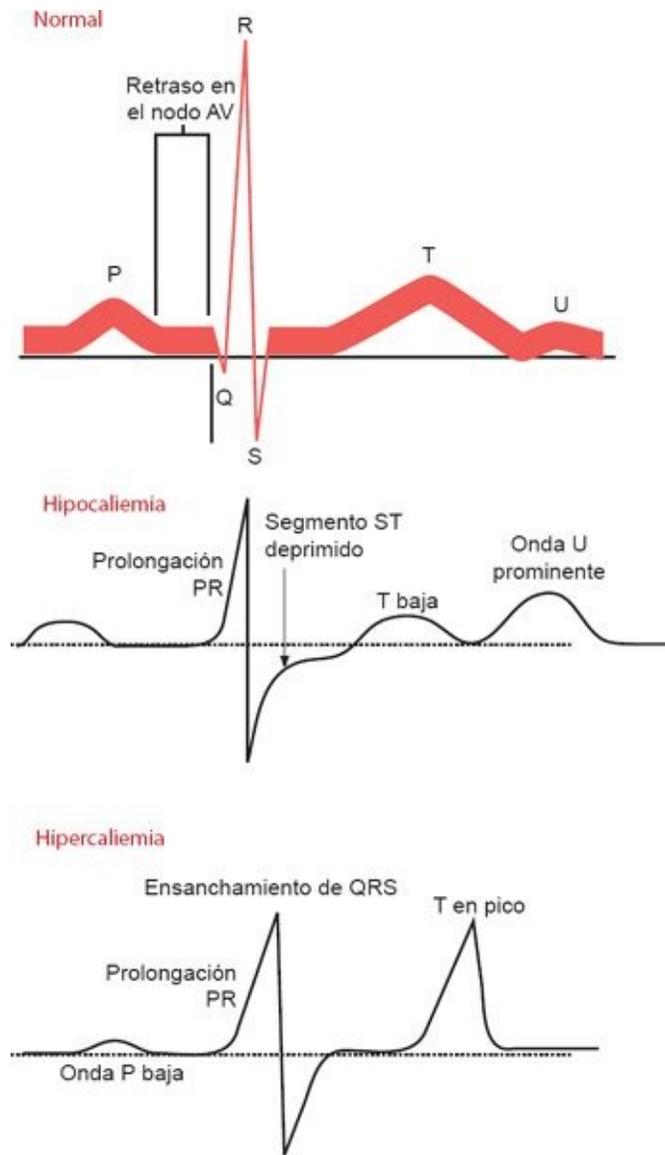


FIGURA 39-10 • Cambios en la ECG con hipocaliemia e hiperkaliemia.

Los síntomas de debilidad, fatiga y calambres musculares, sobre todo durante el ejercicio, son comunes en hipocaliemia moderada (potasio en plasma de 3 mEq/l a 2,5 mEq/l [3 mmol/l a 2,5 mmol/l]). Existe parálisis muscular con insuficiencia respiratoria que pone en peligro la vida cuando hay hipocaliemia grave (<2,5 mEq/l [2,5 mmol/l]). Los más afectados son los músculos de las piernas, en particular los cuádriceps. Algunas personas mencionan sensibilidad a la palpación en los músculos y parestesias, pero no debilidad. En el caso de insuficiencia crónica de potasio, la atrofia muscular podría contribuir en la debilidad muscular.

En una rara enfermedad genética llamada *parálisis familiar periódica*

hipopotasémica, los episodios de hipocaliemia causan ataques de debilidad muscular grave y parálisis flácida que, de no tratarse, dura de 6 h a 48 h³⁷. La parálisis puede desencadenarse por situaciones que causan hipocaliemia grave al producir un desplazamiento intracelular de potasio, como la ingesta de una comida con alto contenido de carbohidratos, o la administración de insulina, adrenalina o glucocorticoides. Con frecuencia, la parálisis se puede revertir mediante un tratamiento de reemplazo de potasio.

Tratamiento. Cuando es posible, la hipocaliemia causada por insuficiencia de potasio se trata incrementando la ingesta de alimentos con alto contenido de potasio—carnes, frutos secos, jugos de frutas (en especial, de naranja) y plátanos. Los complementos con potasio se prescriben a personas cuya ingesta de potasio es insuficiente, en relación con las pérdidas. Esto es en particular cierto en el caso de personas que están bajo tratamiento con diuréticos y aquellas que toman digital.

Se podría administrar potasio por vía intravenosa cuando la vía oral no está disponible o cuando se requiere un reemplazo rápido. Es necesario medir de manera consistente los niveles de magnesio en suero porque si una persona padece hipocaliemia, a menudo también presenta insuficiencia de magnesio. La infusión rápida de una solución concentrada de potasio causa muerte por paro cardíaco. El personal del cuidado de la salud que asume la responsabilidad de administrar soluciones intravenosas con potasio debe estar plenamente consciente de todas las precauciones que se deben tomar para la dilución y velocidad de flujo.

Hipercaliemia

Se refiere a un aumento en los niveles plasmáticos de potasio superiores a 5 mEq/l (5 mmol/l). Rara vez se presenta en personas saludables, porque el cuerpo es en extremo efectivo para prevenir la acumulación de un exceso de potasio en el LEC.

Causas. Las 3 causas principales de exceso de potasio son: (1) eliminación renal reducida, (2) administración excesivamente rápida y (3) desplazamiento de potasio desde el compartimento del LIC al del LEC³⁸ (tabla 39-9). Una pseudohipercaliemia puede presentarse luego de liberar potasio de los depósitos intracelulares tras la toma de una muestra de sangre, hemólisis de glóbulos rojos por agitar de manera excesiva una muestra de sangre, venipunción traumática o aplicación prolongada de un torniquete durante la venipunción³⁹.

La causa más común de hipercaliemia es la función renal reducida. La

hipercaliemia crónica casi siempre se relaciona con insuficiencia renal. Por lo general, el índice de filtración glomerular tiene que bajar a menos de 10 ml/min antes de que se detecte hipercaliemia. Algunos trastornos renales, como nefropatía de drepanocitos, nefropatía por plomo y nefritis por lupus, dañan en forma selectiva la secreción tubular de potasio, sin causar insuficiencia renal. Además, la acidosis disminuye la eliminación de potasio que realiza el riñón y requiere ser atendida. Las personas con insuficiencia renal aguda acompañada de acidosis láctica o cetoacidosis tienen un riesgo mayor de presentar hipercaliemia.

TABLA 39-9 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERCALIEMIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo excesivo	Valores de laboratorio
Ingesta excesiva	Concentración de potasio sérico mayor a 5,0 mEq/l (5,0 mmol/l)
Tratamiento con complementos de potasio por vía oral	Manifestaciones gastrointestinales
Infusión excesiva o rápida de líquidos parenterales que contienen potasio	Náuseas y vómito
Liberación desde el compartimento intracelular	Calambres intestinales
Traumatismo en los tejidos	Diarrea
Quemaduras	Manifestaciones neuromusculares
Lesiones por aplastamiento	Parestesias
Ejercicio extremo o convulsiones	Debilidad, mareos
Eliminación insuficiente por los riñones	Calambres musculares
Insuficiencia renal	Manifestaciones cardiovasculares
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)	Cambios en la electrocardiografía
Tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio	Riesgo de paro cardíaco con un exceso grave
Tratamiento con inhibidores de ECA o BRA	

La aldosterona actúa en el nivel del sistema de intercambio de Na^+/K^+ del túbulo distal para aumentar la excreción de potasio, a la vez que facilita la reabsorción de sodio. Una reducción en la eliminación de potasio mediada por aldosterona es resultado de insuficiencia suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison), depresión de liberación de aldosterona a causa de un decremento en renina o angiotensina II, o bien, daño en la capacidad de los riñones para responder a aldosterona. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, amilorida, triamtereno) originan hipercaliemia a través del último mecanismo. A causa de su capacidad para reducir los niveles de aldosterona, los inhibidores de ECA y BRA también incrementan los niveles de potasio en plasma.

El exceso de potasio resulta de una ingesta excesiva de potasio o administración por vía intravenosa del mismo. Es difícil aumentar la ingesta de potasio hasta el punto de causar hipercaliemia cuando la función renal es adecuada y está funcionando el sistema de intercambio de Na^+/K^+ de la aldosterona. Una excepción a la regla es la vía de administración intravenosa. En

algunos casos ha habido incidentes graves y mortales de hipercaliemia al infundir demasiado rápido soluciones de potasio por vía intravenosa. Como los riñones controlan la eliminación de potasio, las soluciones que contienen potasio no deben administrarse por vía intravenosa mientras no se evalúe el gasto urinario y se haya considerado si la función renal es la apropiada.

La salida de potasio de las células del cuerpo para entrar al LEC también causa niveles de potasio plasmático elevados. Por ejemplo, las quemaduras y lesiones por aplastamiento ocasionan la muerte de células y liberan potasio en el LEC. Con frecuencia, las mismas lesiones disminuyen la función renal, lo que contribuye a que se desarrolle hipercaliemia. La hipercaliemia momentánea podría ser inducida durante ejercicio extenuante o convulsiones, cuando las células musculares son permeables al potasio. En una rara enfermedad autosómica dominante llamada *parálisis periódica hipercalémica*, la hipercaliemia podría generar períodos momentáneos de debilidad muscular y parálisis después del ejercicio, exposición al frío u otras situaciones que obliguen al potasio a salir de las células. Estos períodos hiperpotasémicos de parálisis inducidos tienden a ser de corta duración⁴⁰.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de exceso de potasio están estrechamente relacionados con una disminución en la excitabilidad neuromuscular (tabla 39-9). Las manifestaciones neuromusculares por un exceso de potasio no se dan sino hasta que la concentración plasmática sobrepasa 6 mEq/l (6 mmol/l). Por lo general, el primer síntoma de hipercaliemia es la parestesia. Las personas refieren debilidad muscular generalizada o disnea secundaria a debilidad de los músculos de la respiración.

El efecto más peligroso de la hipercaliemia tiene lugar en el corazón. Cuando los niveles de potasio aumentan, hay trastornos en la conducción cardíaca. Los primeros cambios son máximos, se estrechan las ondas T y se amplía el complejo QRS. Si los niveles plasmáticos siguen aumentando, el intervalo PR se prolonga y desaparecen las ondas P (figura 39-10). La frecuencia cardíaca puede ser lenta. La fibrilación ventricular y el paro cardíaco son sucesos terminales. Los efectos perjudiciales de hipercaliemia en el corazón son más agudos cuando el nivel de potasio plasmático aumenta con rapidez. Es importante tener en cuenta que múltiples transfusiones de glóbulos rojos originan hipercaliemia y, si las transfusiones son administradas a velocidad alta, ponen potencialmente la vida en peligro⁴¹.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de hipercaliemia se basa en antecedentes completos, examen físico para detectar debilidad muscular y signos

de insuficiencia de volumen, niveles de potasio plasmático y hallazgos en la ECG. La historia clínica debe incluir preguntas sobre la dieta, consumo de diuréticos ahorradores de potasio, antecedentes de renopatía y episodios recurrentes de debilidad muscular.

El tratamiento del exceso de potasio varía según el grado de aumento en el plasma y si hay manifestaciones neuromusculares y en la ECG. El calcio antagoniza el decremento en la excitabilidad de la membrana inducido por potasio y restaura la excitabilidad normal. El efecto protector de la administración de calcio tiene vida corta (15 min a 30 min) y debe ir junto con otros tratamientos para disminuir la concentración de potasio del LEC. La administración de bicarbonato de sodio, agonistas β -adrenérgicos (p.ej., albuterol nebulizado) o insulina distribuye el potasio dentro del compartimento del LIC y disminuye con rapidez la concentración del LEC. Con este fin, a menudo se utilizan infusiones intravenosas de insulina y glucosa.

Medidas menos apremiantes se abocan a disminuir o limitar la ingesta o absorción mediante el aumento de la excreción renal y de la captación de las células. Se logra menor captación de potasio si se restringe en la dieta. En la mayoría de los sustitutos de sal el principal ingrediente es el cloruro de potasio; estos sustitutos no se deben dar a los pacientes con problemas renales. Con frecuencia es más difícil aumentar la excreción de potasio. Las personas con insuficiencia renal podrían necesitar hemodiálisis o diálisis peritoneal para reducir las concentraciones de potasio en plasma. El sulfonato de poliestireno sódico, una resina de intercambio de cationes, podría utilizarse para eliminar iones de K^+ del colon. Los iones de Na^+ que están en la resina son intercambiados por iones de K^+ y la resina que contiene potasio es eliminada con las heces.

EN RESUMEN

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 compartimentos 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.



EQUILIBRIO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las relaciones entre absorción intestinal, eliminación renal, depósitos óseos y la función de la vitamina D y la hormona paratiroides al regular las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio.
- Explicar la diferencia entre formas ionizadas y enlazadas o queladas del calcio, en términos de función fisiológica.

Mecanismos que regulan el equilibrio del calcio, fósforo y magnesio

Calcio, fósforo y magnesio son los principales cationes del cuerpo. Se ingieren con la dieta, son absorbidos del intestino, son filtrados en el glomérulo del riñón, reabsorbidos en los túbulos renales y eliminados por la orina. Alrededor del 99% de calcio, un 85% de fósforo y del 50% al 60% de magnesio están en los huesos. La mayor parte del calcio restante (cerca del 1%), fósforo (casi el 14%) y magnesio (del 40% al 50%) está dentro de las células. Sólo una pequeña cantidad de estos 3 iones se encuentra en el LEC. Esta cantidad, pequeña pero vital, de calcio, fósforo y magnesio del LEC está directa o indirectamente regulada por la vitamina D y la hormona paratiroidea (HPT). Se cree que la calcitonina, una hormona producida por las células C en la tiroides, actúa en los riñones y hueso para eliminar el calcio de la circulación extracelular.

Vitamina D

Si bien está clasificada como vitamina, la vitamina D funciona como una hormona. Su función es conservar niveles normales de calcio y fósforo en el plasma, lo que consigue al aumentar la absorción del intestino; también es necesaria para que los huesos se formen normalmente. La vitamina D se sintetiza mediante radiación ultravioleta de 7-deshidrocolesterol, que está presente en la piel o se obtiene de los alimentos de la dieta; muchos de éstos se encuentran enriquecidos con vitamina D. Las formas sintetizadas o ingeridas de vitamina D son en esencia prohormonas que carecen de actividad biológica y tienen que pasar por una transformación metabólica para tener potencia. Una vez que la vitamina D entra a la circulación desde la piel o el intestino, se concentra en el hígado. Ahí es hidroxilada y se forma 25-hidroxivitamina D [25-(OH) D₃], que también se llama *calcidiol*. Luego es transportada a los riñones, en donde se transforma en 1,25-(OH)₂D₃. La acción principal de la forma activada de vitamina D, también conocida por *calcitriol*, consiste en aumentar la absorción de calcio del intestino. El calcitriol también sensibiliza al hueso para las acciones de resorción de HPT. Hay evidencias de que la vitamina D controla el crecimiento de la glándula paratiroides y de que inhibe la síntesis y la secreción de HPT⁴². La formación de 1,25-(OH)₂D₃ en los riñones está regulada mediante retroalimentación por las concentraciones de calcio y fosfato que hay en el plasma. Los niveles bajos de calcio hacen que aumente HPT, la que luego incrementa la activación de la vitamina D. Una disminución del fosfato en plasma también eleva la activación de la vitamina D. Otro control de la

activación renal de la vitamina D es un ciclo de retroalimentación negativo que monitorea los niveles de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

Hormona paratiroidea

La HPT, un regulador primordial del calcio y fosfato plasmáticos, es secretada por las glándulas paratiroides. Hay 4 glándulas paratiroides que están sobre la superficie dorsal de la glándula tiroides. El regulador dominante de HPT es la concentración de calcio en el plasma. Un receptor exclusivo de calcio en la membrana celular de la paratiroides (receptor extracelular sensible al calcio) responde rápidamente a los cambios en el nivel de calcio plasmático⁴³. Cuando la concentración de calcio plasmático es alta, HPT es inhibida y el calcio se deposita en los huesos. Cuando la concentración es baja, la secreción de HPT aumenta y el calcio es movilizado desde los huesos. La respuesta a una disminución de calcio plasmático es casi inmediata, sólo tarda unos segundos. El fósforo no afecta de manera directa la secreción de HPT, sino que actúa de modo indirecto, mediante la formación de un complejo con el calcio, con lo que se reduce su concentración en el plasma.

La secreción, síntesis y acción de HPT también están influenciadas por el magnesio. Éste sirve como cofactor en la generación de energía celular y es importante en la función de sistemas de segundos mensajeros. Se cree que los efectos del magnesio en la síntesis y liberación de HPT están mediados a través de estos mecanismos. Debido a su función en la regulación de la liberación de HPT, una hipomagnesemia grave y prolongada inhibe en forma considerable las concentraciones de HPT.

La principal función de HPT es conservar la concentración de calcio del LEC. La realiza al propiciar la liberación de calcio desde el hueso, al incrementar la activación de vitamina D como un recurso para intensificar la absorción intestinal de calcio y al estimular al riñón a que conserve el calcio, a la vez que incrementa la excreción de fosfato (figura 39-11). La HPT actúa en el hueso para acelerar la movilización y transferencia de calcio al LEC. La respuesta esquelética a la HPT es un proceso de 2 pasos. Hay una respuesta inmediata en la que el calcio que está presente en el líquido del hueso es liberado en el LEC, y una segunda respuesta que se genera con más lentitud, en la que el hueso, completamente mineralizado, es reabsorbido, lo que deriva en la liberación tanto de calcio como de fósforo. Las acciones de HPT relacionadas con reabsorción requieren concentraciones normales, tanto de vitamina D como de magnesio. La presencia de HPT incrementa la activación de vitamina D por parte del riñón; al ser activada la vitamina D, la HPT aumenta la absorción

intestinal de calcio y fósforo, así como la acción sobre el riñón para incrementar la reabsorción tubular de calcio y magnesio, a la vez que se incrementa la eliminación de fósforo. El aumento en la eliminación de fósforo garantiza que la liberación de éste desde el hueso no origine hiperfosfatemia ni aumente el riesgo de depósito de cristales de fosfato de calcio en el tejido liso.

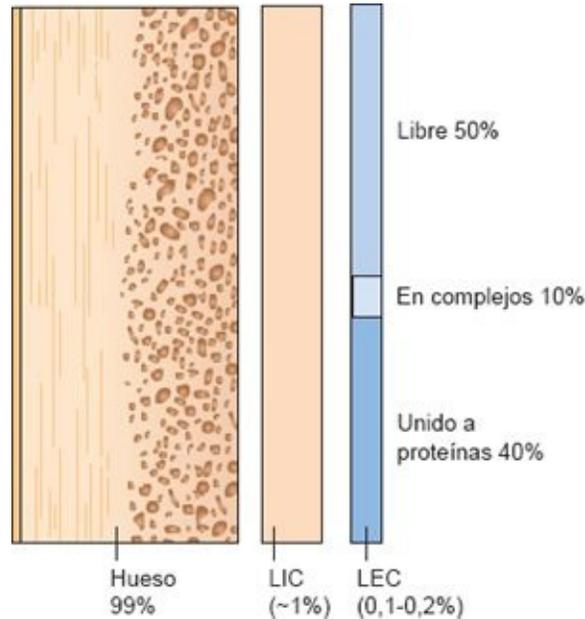


FIGURA 39-11 • Distribución del calcio del cuerpo entre hueso y los compartimentos del líquido intracelular (LIC) y líquido extracelular (LEC). Se señalan los porcentajes de calcio libre, formando complejos y unido a proteína en los LEC.

Hipoparatiroidismo. Este trastorno refleja secreción insuficiente de HPT, lo que da como resultado hipocalcemia. La insuficiencia de HPT puede ser causada por carencia congénita de todas las glándulas paratiroides, como sucede en el síndrome de DiGeorge. Puede haber una insuficiencia adquirida de HPT después de una intervención quirúrgica en el cuello, sobre todo si la operación se realiza para extirpar un adenoma paratiroideo, o si se trata de una tiroidectomía, o bien de una resección bilateral del cuello por cáncer. Una forma momentánea de insuficiencia de HPT, que se presenta durante 1 o 2 días y que puede durar hasta 5 días, podría presentarse después de una intervención quirúrgica en la tiroides para inhibir la glándula paratiroides⁴⁴. El hipoparatiroidismo podría tener un origen autoinmune. Los anticuerpos antiparatiroides han sido detectados en algunas personas con hipoparatiroidismo, en particular en aquellas con trastornos múltiples autoinmunes, como la diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto y vitiligo (destrucción autoinmune de melanocitos que origina la formación de zonas totalmente blancas de la piel). Otras causas de

hipoparatiroidismo son daños por metales pesados, como el que existe en la enfermedad de Wilson, tumores metastásicos y procedimientos quirúrgicos. El deterioro funcional de la función paratiroidea se presenta con la insuficiencia de magnesio. La corrección de hipomagnesemia lleva a la desaparición rápida del trastorno.

Las manifestaciones de hipoparatiroidismo agudo, resultado de una disminución de calcio plasmático son, entre otras, tetania con calambres musculares, espasmo carpopedal y convulsiones. Las parestesias, como hormigueo en la zona peribucal y de las manos y pies, están casi siempre presentes. La concentración baja de calcio podría causar prolongación del intervalo QT, resistencia al digital, hipotensión e insuficiencia cardíaca refractaria. Entre los síntomas de insuficiencia crónica de HPT están letargo, ansiedad y cambios de personalidad. Podría haber visión borrosa debido a cataratas que se desarrollan a lo largo de varios años. Podría haber signos extrapiramidales, como los que se observan en la enfermedad de Parkinson, dada la calcificación de los ganglios basales. El tratamiento exitoso de la hipocalcemia podría mejorar el trastorno y, a veces, en las radiografías, se relaciona con una reducción de la calcificación de los ganglios basales. Los dientes podrían estar defectuosos si el trastorno tuvo lugar durante la infancia.

El diagnóstico de hipoparatiroidismo se basa en los niveles bajos de calcio en el plasma, elevadas concentraciones de fosfato plasmático y bajos niveles de HPT plasmática. Por lo general, los niveles de magnesio en plasma se miden para verificar si hay hipomagnesemia y determinar si es ésta la causa del trastorno. La tetania hipoparatiroidea aguda se trata con gluconato de calcio por vía intravenosa, seguido de administración por vía oral de sales de calcio y vitamina D. Los complementos de magnesio se utilizan cuando el trastorno es causado por insuficiencia de magnesio. Las personas con hipoparatiroidismo crónico se tratan con calcio por vía oral y vitamina D. Los niveles de calcio plasmático se monitorean a intervalos regulares (por lo menos cada 3 meses) para mantener el calcio plasmático dentro de unos valores ligeramente bajos pero sin síntomas. Conservar el calcio plasmático dentro de estos valores ayuda a evitar hipercalciuria y daño renal.

El pseudohipoparatiroidismo es una enfermedad familiar rara que se caracteriza por resistencia específica del tejido a la HPT. Sus características son hipocalcemia, aumento de la función paratiroidea y una variedad de defectos congénitos en el crecimiento y desarrollo del esqueleto, como corta estatura y huesos metacarpianos y metatarsianos cortos. Hay variantes en la enfermedad, como las que se dan en personas que padecen pseudohipoparatiroidismo con defectos congénitos y aquellas que presentan defectos congénitos y

concentraciones normales de calcio y fosfato. Las manifestaciones del trastorno se deben, sobre todo, a hipocalcemia crónica. El tratamiento es similar al del hipoparatiroidismo.

Hiperparatiroidismo. Es causado por hipersecreción de HPT. Se manifiesta como un trastorno primario causado por hiperplasia (15%), un adenoma (85%) y rara vez carcinoma de las glándulas paratiroides, o como un trastorno secundario que se observa en personas con insuficiencia renal crónica o malabsorción crónica de calcio. Los adenomas paratiroides y la hiperplasia se presentan en diversas enfermedades familiares distintas (como neoplasia endocrina múltiple [NEM] tipos 1 y 2a).

El hiperparatiroidismo primario se detecta con más frecuencia después de los 50 años de edad y es más común en mujeres que en varones^{38, 45}. El hiperparatiroidismo causa hipercalcemia y un aumento de calcio en el filtrado de la orina, lo que da como resultado hipercalciuria y la potencial formación de cálculos renales. La reabsorción ósea crónica podría producir desmineralización difusa, fracturas patológicas y lesiones óseas quísticas. Un estudio de los huesos mediante absorciometría con rayos X de doble energía (AXDE) podría practicarse para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). Los signos y síntomas del trastorno se relacionan con anomalías del esqueleto, exposición de los riñones a altos niveles de calcio y concentraciones elevadas de calcio plasmático. En la actualidad, la mayoría de las personas con hiperparatiroidismo primario manifiestan un trastorno asintomático que es descubierto en el curso de pruebas químicas obligatorias.

Para diferenciar entre las 2 causas más comunes de hipercalcemia se utilizan procedimientos diagnósticos que abarcan concentraciones de calcio plasmático y niveles intactos de HPT: hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia tumoral (HT). En los estudios de HPT intacta se utilizan 2 anticuerpos que se unen a lugares diferentes de la HPT y están diseñados para medir de manera específica la hormona intacta, biológicamente activa. En el hiperparatiroidismo primario, los niveles de HPT intacta están elevados en el 75% al 90% de las personas afectadas, o son «normales» y hay hipercalcemia, cuando deberían estar inhibidos. En HT, los niveles de HPT intacta están inhibidos. Los estudios de imagen de la zona paratiroidea se podrían utilizar para identificar un adenoma paratiroideo. Sin embargo, la función de los estudios mediante imágenes antes de la operación y después de ella es tema de controversia⁴³. Por lo general, la operación paratiroidea es el tratamiento de elección.

El hiperparatiroidismo secundario se relaciona con hiperplasia de las

glándulas paratiroides y se presenta en personas con insuficiencia renal⁴⁶. Cuando apenas inicia la insuficiencia, un aumento de HPT es resultado de niveles bajos de calcio plasmático y vitamina D. A medida que avanza la enfermedad, hay una reducción de receptores de vitamina D y de calcio, lo que hace que las glándulas paratiroides sean más resistentes a la regulación por retroalimentación por nivel de calcio plasmático y vitamina D. En este punto, las concentraciones altas de fosfato plasmático inducen hiperplasia de las glándulas paratiroides, independientemente del calcio y vitamina D activada. La enfermedad ósea que se detecta en personas con hiperparatiroidismo secundario a causa de insuficiencia renal se conoce como *trastorno mineral óseo enfermedad renal crónica* (TMO-ERC). Esta enfermedad tiene 3 manifestaciones fisiopatológicas principales, incluido el metabolismo anómalo de calcio, fosfato, vitamina D, o HPT; calcificación de tejido liso o vasos, y anomalías en el recambio óseo⁴⁷. La TMO-ERC se llamó antes osteodistrofia renal⁴⁸. La evidencia apunta a que con TMO-ERC, los niveles altos de fósforo causaban aterosclerosis porque aumentaban el espesor de la media-íntima de la carótida⁴⁸.

El tratamiento de hiperparatiroidismo incluye resolver la hipercalcemia con consumo alto de líquidos. A las personas con enfermedad leve se les recomienda mantenerse activas y beber suficientes líquidos, además de evitar antiácidos que contienen calcio, vitamina D y diuréticos con tiacida, que aumentan la reabsorción de calcio en el riñón. Se podría recomendar paratiroidectomía en las personas con hiperparatiroidismo sintomático, cálculos renales o enfermedad ósea. Evitar la hiperfosfatemia podría reducir los problemas de la TMO-ERC causada por hiperparatiroidismo secundario en insuficiencia renal. El acetato de calcio o agente sin calcio (HCl) se administran con las comidas para unir fosfato⁴⁹. El calcitriol, la forma activada de la vitamina D, se podría utilizar para controlar la hiperplasia de la paratiroides e inhibir la síntesis y secreción de HPT. No obstante, debido a su potente efecto en la absorción intestinal y movilización ósea, el calcitriol causa hipercalcemia. Se están perfeccionando análogos más recientes de vitamina D activada que conservan la capacidad de inhibir la función paratiroidea mientras actúan mínimamente en la reabsorción de calcio o fósforo.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL CALCIO

- El calcio del LEC está constituido por fracciones libres (ionizadas), que forman complejos y unidas a proteínas. Sólo el Ca^{2+} desempeña un papel esencial en la excitabilidad neuromuscular y cardíaca.
- Los niveles de calcio sérico están regulados por HPT y por mecanismos renales en los que las concentraciones séricas de calcio y fosfato se regulan de manera recíproca para evitar dañar el depósito de cristales de fosfato de calcio en los tejidos lisos del cuerpo.

Trastornos del equilibrio del calcio

El calcio entra el cuerpo a través del tubo digestivo, es absorbido desde el intestino mediante la influencia de la vitamina D, almacenado en huesos y excretado por el riñón. Alrededor del 99% del calcio corporal está en los huesos, a los que proporciona fuerza y estabilidad para el sistema esquelético, y funciona como una fuente intercambiable para mantener los niveles de calcio extracelular. La mayor parte del calcio restante (casi el 1%) está dentro de las células y sólo entre el 0,1% y el 0,2% (cerca de 8,5 mg/dl a 10,5 mg/dl [2,1 mmol/l a 2,6 mmol/l]) del calcio restante está en el LEC.

El calcio del LEC existe en 3 formas: (1) enlazado a proteínas, (2) formando complejos y (3) ionizado (figura 39-11). Alrededor del 40% del calcio del LEC está unido a proteínas plasmáticas, casi siempre albúmina, y no se difunde ni atraviesa la pared capilar para abandonar el compartimento vascular. Otro 10% forma complejos (es decir, está quelado) con sustancias como citrato, fosfato y sulfato. Esta forma no está ionizada. El 50% restante del calcio del LEC está en forma ionizada, la que es libre de dejar el compartimento vascular y participar en las funciones celulares. La concentración de calcio plasmático total fluctúa con los cambios de albúmina en plasma y de pH. El calcio ionizado participa en varias funciones^{50, 51}. Interviene en muchas reacciones enzimáticas; produce un importante efecto en los potenciales de membrana y excitabilidad neuronal; es necesario para la contracción en el músculo del esqueleto, cardíaco y liso; participa en la liberación de hormonas, neurotransmisores y otros mensajeros químicos; determina la contractibilidad cardíaca y automaticidad a través de los canales del calcio lentos, y es esencial para la coagulación de la sangre. La utilización de fármacos bloqueadores de los canales del calcio en los trastornos circulatorios demuestra la importancia de los iones de Ca^{++} en el funcionamiento normal del corazón y vasos sanguíneos. El calcio es requerido en todos, salvo en los primeros 2 pasos de la ruta intrínseca de la coagulación de

la sangre. Dada su capacidad para unirse al calcio, a menudo el citrato se utiliza para evitar que se coagule la sangre que se usará en transfusiones. Ciertos estudios señalan que las concentraciones de calcio ionizado (Cai) en personas que ingresan al hospital críticamente enfermas debido a traumatismo son factores que predicen la necesidad de transfusiones múltiples; además, niveles de Cai bajos pronostican mortalidad^{50, 51}.

Ganancias y pérdidas

Las fuentes principales de calcio en la dieta son leche y productos lácteos. Sólo del 30% al 50% del calcio de la dieta es absorbido del duodeno y yeyuno superior, el resto es eliminado con las heces. Desde la sangre, entra al intestino alrededor de 150 mg/día de calcio. La absorción neta de calcio es igual a la cantidad que es absorbida desde el intestino, menos la cantidad que se desplaza en él. El equilibrio del calcio se vuelve negativo cuando la ingesta de calcio en la dieta (y absorción de calcio) es menor que la secreción intestinal.

El calcio se deposita en los huesos y se excreta por medio de los riñones. Cerca del 60% al 65% del calcio filtrado es reabsorbido de manera pasiva en el túbulo proximal, impulsado por la reabsorción de NaCl; del 15% al 20% es reabsorbido en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, accionado por el sistema de cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ y de 5% a 10% es reabsorbido en el túbulo contorneado distal. Este túbulo es un importante sitio regulador que controla la cantidad de calcio que entra a la orina. La HPT y quizá la vitamina D estimulan la reabsorción de calcio en este segmento de la nefrona. Los diuréticos con tiacida, que actúan en el túbulo contorneado distal, intensifican la reabsorción de calcio. Otros factores que a veces influyen en la reabsorción de calcio en esta área son las concentraciones de fosfato, glucosa e insulina.

Hipocalcemia

Representa una concentración de calcio plasmático de menos de 8,5 mg/dl (2,1 mmol/l). Se presenta en muchas formas de enfermedad grave y llega a afectar al 70% de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos.

Causas. Las causas de hipocalcemia se dividen en 4 categorías: (1) incapacidad para mover el calcio desde los depósitos de los huesos; (2) pérdidas anómalas de calcio desde el riñón; (3) mayor enlace con proteínas o quelación, de tal modo que mayores proporciones de calcio están en la forma no ionizada y (4) secuestro en tejido liso (tabla 39-10). Una pseudohipocalcemia es causada por hipoalbuminemia. En este caso, una persona desnutrida podría tener un nivel de calcio total sérico bajo, pero sin síntomas.

El calcio plasmático está en equilibrio dinámico con el calcio de los huesos. La capacidad para mover el calcio desde el hueso depende de concentraciones correctas de HPT. Los niveles bajos de HPT puede ser resultado de formas primarias o secundarias de hipoparatiroidismo. La inhibición de liberación de HPT también podría presentarse cuando la concentración de vitamina D es elevada. Se puede utilizar la forma activada de vitamina D (calcitriol) para inhibir el hiperparatiroidismo secundario que se presenta en personas con renopatía crónica. La insuficiencia de magnesio inhibe la liberación de HPT y daña su acción en la reabsorción de hueso. Esta forma de hipocalcemia es difícil de tratar sólo con complementos de calcio, por lo que requiere corrección de la insuficiencia de magnesio.

Existe una relación inversa entre la excreción de calcio y fosfato en los riñones. La eliminación de fosfato está deteriorada en la renopatía crónica, lo que hace que disminuyan las concentraciones de calcio plasmático. La hipocalcemia e hiperfosfatemia surgen cuando el índice de filtración glomerular desciende a menos de 59 ml/min (los valores normales, los que se relacionan con el sexo, edad y complejión corporal son de cerca de 120 ml/min en mujeres jóvenes y 130 ml/min en varones jóvenes).

TABLA 39-10 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE LA HIPOCALCEMIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Capacidad deteriorada para movilizar el calcio desde el hueso	Valores de laboratorio
Hipoparatiroidismo	Concentración de calcio sérico menor de 8,5 mg/dl (2,1 mmol/l)
Resistencia a la acción de HPT	Manifestaciones neuromusculares (mayor excitabilidad neuromuscular)
Hipomagnesemia	Parestesias, sobre todo aturdimiento, hormigueo
Ingesta o absorción reducidas	Calambres del musculoesquelético
Malabsorción	Espasmos y calambres abdominales
Insuficiencia de vitamina D	Reflejos hiperactivos
Falla para activar	Espasmo carpopedal
Enfermedad del hígado	Tetania
Enfermedad del riñón	Espasmo laríngeo
Medicaciones que dañan la activación de la vitamina D (p. ej., fenitoína)	Signos positivos de Chvostek y de Trousseau
Pérdidas renales anómalas	Manifestaciones cardiovasculares
Insuficiencia renal e hiperfosfatemia	Hipotensión
Mayor enlace o quelación de proteínas	Signos de insuficiencia cardíaca
Mayor pH	Insensibilidad a fármacos que actúan mediante mecanismos mediados por calcio
Aumento de ácidos grasos	Prolongación del intervalo QT predispone a arritmias ventriculares
Transfusión rápida de sangre con citratos	Manifestaciones esqueléticas (deficiencia crónica)
Mayor secuestro	Osteomalacia
Pancreatitis aguda	Dolor de huesos, deformidades y fractura

Sólo la forma ionizada de calcio es capaz de salir de los capilares y participar en las funciones corporales. Un cambio de pH modifica la proporción de calcio que hay en las formas enlazadas y ionizadas. Un pH ácido disminuye el enlace de calcio con las proteínas, lo que ocasiona un aumento desproporcionado de calcio ionizado, en tanto que el calcio total en el plasma permanece sin cambios. Un pH alcalino tiene el efecto contrario. Por ejemplo, la hiperventilación suficiente para causar alcalosis respiratoria origina tetania, debido a que aumenta el enlace de proteínas y calcio. Los ácidos grasos libres también incrementan la unión de calcio con albúmina, lo que origina un decremento en el calcio ionizado. A veces se presentan aumentos de ácidos grasos libres suficientes para modificar el enlace del calcio durante situaciones estresantes que hacen que suban los niveles de adrenalina, glucagón, hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotrópica. La heparina, fármacos β -adrenérgicos (p. ej., adrenalina, isoproterenol y noradrenalina) y el alcohol también aumentan los niveles de ácidos grasos libres en forma suficiente para incrementar el enlace del calcio.

El citrato, que forma complejos con calcio, a menudo se utiliza como anticoagulante en transfusiones de sangre. En teoría, el exceso de citrato en la sangre de un donador podría combinarse con el calcio de la sangre de quien la va a recibir, lo que produciría una caída considerable de calcio ionizado. Por lo regular, esta situación no se presenta, porque el hígado elimina el citrato en cuestión de minutos. Cuando se administran transfusiones de sangre a una velocidad baja, hay poco peligro de hipocalcemia causada por la unión del citrato².

La hipocalcemia es un hallazgo común en personas con pancreatitis aguda. La inflamación del páncreas ocasiona que se liberen enzimas proteolíticas y lipolíticas. Se cree que el Ca^{2+} se combina con los ácidos grasos libres liberados por la lipólisis en el páncreas, lo que forma anomalías y retira el calcio de la circulación.

La insuficiencia de calcio a causa de una dieta pobre ejerce sus efectos en los depósitos del hueso, más que en la concentración del calcio extracelular. En la actualidad, aún se ven insuficiencia de vitamina D en la dieta, a pesar de que muchos alimentos están enriquecidos con esta vitamina. Es muy probable que haya insuficiencia de vitamina D en estados de desnutrición, como obstrucción biliar, insuficiencia pancreática y enfermedad celíaca, en la que la capacidad de absorber grasa y vitaminas solubles en grasa está deteriorada. La incapacidad de activar la vitamina D es otra causa de hipocalcemia. Los anticonvulsivos, sobre todo la fenitoína, afectan la activación inicial de la vitamina D en el hígado. El

paso final de la activación de la vitamina D falla en personas con enfermedad renal crónica. Por suerte, la forma activada de vitamina D, calcitriol, se ha sintetizado y está disponible para utilizarse en el tratamiento de insuficiencia de calcio en personas con renopatía crónica.

Manifestaciones clínicas. La hipocalcemia se manifiesta como un trastorno agudo o crónico. Las manifestaciones de hipocalcemia aguda se reflejan en excitabilidad neuromuscular y efectos cardiovasculares incrementados por una disminución de calcio ionizado (tabla 39-10). El calcio ionizado estabiliza la excitabilidad neuromuscular, con lo que hace a las células nerviosas menos sensibles ante los estímulos. Los nervios expuestos a bajos niveles de calcio ionizado muestran umbrales menores para la excitación, respuestas repetidas a un solo estímulo y, en casos extremos, actividad continua. La gravedad de las manifestaciones depende de la causa subyacente, rapidez de inicio, trastornos de los electrolitos acompañantes y pH extracelular. La excitabilidad neuromuscular incrementada se manifiesta como parestesias (es decir, hormigueo alrededor de la boca, y en manos y pies) y tetania (es decir, espasmos de los músculos del rostro, manos y pies)⁵³. La hipocalcemia grave causa espasmos en la laringe, convulsiones e incluso la muerte.

Entre los efectos cardiovasculares de hipocalcemia aguda están hipotensión, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas (sobre todo fibrilación ventricular y de las cavidades cardíacas) e insensibilidad a fármacos como digital, noradrenalina y dopamina, que actúan a través de mecanismos mediados por calcio.

Las pruebas de Chvostek y Trousseau se usan para valorar el incremento en la excitabilidad neuromuscular y tetania⁵³. El signo de Chvostek se provoca dando golpecitos en el rostro, justo abajo de la sien, en el punto donde sale el nervio facial. Los golpecitos en el rostro sobre el nervio facial causan espasmo del labio, nariz o rostro cuando el resultado de la prueba es positivo. En la prueba del signo de Trousseau se utiliza un manguito inflado para presión arterial; que se infla a 10 mm Hg por arriba de la presión sistólica durante 3 minutos. La contracción de dedos y manos (es decir, espasmo carpopedal) indica la presencia de tetania.

Con frecuencia, la hipocalcemia crónica está acompañada por manifestaciones en el esqueleto y cambios en la piel. Podría haber dolor de huesos, fragilidad, deformidades y fracturas. La piel puede estar seca y escamosa, la uñas quebradizas y el cabello seco. Es común la formación de cataratas.

Tratamiento. La hipocalcemia aguda es un caso de urgencia que requiere

tratamiento expedito. Se administra una infusión intravenosa que contiene calcio (p. ej., gluconato de calcio y cloruro de calcio) cuando están presentes tetania o síntomas agudos o se prevén debido a reducción del nivel de calcio en plasma⁵⁴.

La hipocalcemia crónica se trata con ingesta de calcio. Un vaso de leche contiene alrededor de 300 mg de calcio. Se podrían administrar por vía oral complementos de calcio, de sales de carbonato, gluconato o lactato. El tratamiento de largo plazo podría necesitar preparaciones de vitamina D, sobre todo en personas con hipoparatiroidismo y renopatía crónica. La forma activa de vitamina D se administra cuando están dañados los mecanismos del hígado o los riñones necesarios para activar la hormona. La HPT (1-34) sintética se administra mediante inyecciones subcutáneas, como tratamiento de reemplazo en casos de hipoparatiroidismo.

Hipercalcemia

Este trastorno representa una concentración total de calcio plasmático mayor de 10,5 mg/dl (2,6 mmol/l). Niveles falsamente altos de calcio son resultado de extracciones prolongadas de sangre con un torniquete en exceso apretado. El aumento de proteínas en plasma (es decir, hiperalbuminemia y hiperglobulinemia) a veces incrementa el calcio total en plasma, pero no afecta las concentración de calcio ionizado.

Causas. Hay exceso de calcio plasmático (es decir, hipercalcemia) cuando el movimiento del calcio en la circulación satura las hormonas reguladoras de calcio o supera la capacidad del riñón para eliminar el exceso de iones de calcio (tabla 39-11). Las 2 causas más comunes de hipercalcemia son la reabsorción incrementada de hueso debida a neoplasias, e hiperparatiroidismo⁵⁵. Ambas causas se encuentran en la mayoría de las personas con hipercalcemia. Este trastorno es una complicación común de tumores, y se presenta en alrededor del 10% al 20% de personas con enfermedad avanzada; se denomina hipercalcemia tumoral (HCT)⁵⁶. Una cantidad de tumores malignos, como el carcinoma pulmonar, se han vinculado con hipercalcemia. Algunos tumores destruyen el hueso, en tanto que otros generan agentes humorales que estimulan la actividad osteoclástica, aumentan la reabsorción del hueso, o bien, inhiben la formación de hueso. La mayoría de pacientes con HCT producen una proteína relacionada con HPT (PrHPT), que es designada como el principal factor humoral que se encarga de la HCT⁵⁶. La HPT y PrHPT tiene notable semejanza, o similitud estructural, en sus extremos terminales amino. Esta similitud da como resultado que tanto HPT como HPT-rP se unen al mismo receptor (receptor HPT/PrHPT). El PrHPT se detecta en personas con muchos tipos de órganos sólidos y, también, con

leucemia/linfoma de células T del adulto⁵⁶.

Las causas menos frecuentes de hipercalcemia son inmovilización prolongada, aumento de la absorción intestinal de calcio, dosis excesivas de vitamina D, o bien, los efectos de fármacos como litio y diuréticos con tiacida. Los niños con hipercalcemia necesitan excretar el calcio por la orina de manera expedita; esto es el principal objetivo del tratamiento⁵⁷. La inmovilización prolongada y la incapacidad para soportar peso generan desmineralización de los huesos y libera calcio en el torrente sanguíneo. La absorción intestinal de calcio aumenta por las dosis excesivas de vitamina D o como resultado de una enfermedad llamada *síndrome de leche y alcalinos*. Este síndrome es causado por la ingesta excesiva de calcio (a menudo en forma de leche) y anti-ácidos absorbibles. Debido a la disponibilidad de antiácidos inabsorbibles, este trastorno ya se observa menos que en el pasado, pero podría presentarse en mujeres que son en exceso proclives a tomar preparaciones de calcio para prevenir la osteoporosis. La suspensión de los antiácidos repara la alcalosis y aumenta la eliminación de calcio.

Una diversidad de fármacos aumentan los niveles de calcio. El consumo de litio para tratar trastornos bipolares ha causado hipercalcemia e hiperparatiroidismo. Los diuréticos con tiacida incrementan la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal de los riñones. Si bien los diuréticos con tiacida rara vez causan hipercalcemia, son capaces de ocultar ésta por otras causas, como trastornos óseos subyacentes y enfermedades que aumentan la reabsorción del hueso.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas relacionados con el exceso de calcio reflejan: (1) cambios en la excitabilidad neural, (2) alteraciones en la función del músculo liso y cardíaco, y (3) exposición de los riñones a altas concentraciones de calcio (tabla 39-11). La excitabilidad neural disminuye en pacientes con hipercalcemia. Podría haber embotamiento de la conciencia, estupor, debilidad y flacidez muscular. Los cambios en la conducta pueden ir desde alteraciones leves en la personalidad hasta psicosis agudas. El corazón responde a niveles altos de calcio con aumento de contractibilidad y arritmias ventriculares. El digital acentúa estas respuestas. Los síntomas gastrointestinales reflejan una disminución en la actividad del músculo liso, y entre otros, están estreñimiento, anorexia, náuseas y vómito. El alto contenido de calcio en la orina afecta la capacidad del riñón para concentrar orina, porque interfiere con la acción de HAD (un ejemplo de DI nefrógena). Esto causa diuresis de sal y agua, y un aumento en la sensación de sed. La hipercalciuria también predispone a la formación de cálculos renales. La pancreatitis es otra complicación potencial de

la hipercalcemia y es probable que esté relacionada con cálculos en los conductos pancreáticos.

TABLA 39-11 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERCALCEMIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Absorción intestinal incrementada	Valores de laboratorio
Excesiva vitamina D	Concentración de calcio sérico mayor de 10,5 mg/dl (2,6 mmol/l)
Calcio excesivo en la dieta	
Síndrome de leche y alcalinos	Capacidad deteriorada para concentrar orina y exposición de los riñones a mayor concentración de calcio
Aumento en la resorción ósea	Poliuria
Mayor concentración de HPT	Polidipsia
Neoplasias malignas	Dolor en los flancos
Inmovilización prolongada	Signos de insuficiencia renal aguda y crónica
Eliminación reducida	Signos de cálculos renales
Diuréticos de tiazida	Manifestaciones gastrointestinales
Terapia con litio	Anorexia
	Náuseas, vómito
	Estreñimiento
	Manifestaciones neuromusculares (excitabilidad neuromuscular reducida)
	Debilidad muscular y atrofia
	Ataxia e hipotonía muscular
	Manifestaciones esqueléticas
	Osteopenia
	Osteoporosis
	Manifestaciones del SNC
	Letargo
	Cambios en personalidad y conducta
	Estupor y coma
	Manifestaciones cardiovasculares
	Hipertensión
	Acortamiento del intervalo QT
	Bloqueo auriculoventricular en electrocardiografía

La *crisis hipercalcémica* describe un aumento agudo en el nivel del calcio plasmático⁵⁸. Los tumores y el hiperparatiroidismo son las causas principales de esta crisis. En ésta, las arritmias cardíacas, oliguria, sed excesiva, insuficiencia de volumen, fiebre, niveles alterados de conciencia y un estado mental trastornado se presentan junto con otros signos característicos de exceso de calcio⁵⁸. La hipercalcemia sintomática se relaciona con alta mortalidad y, con frecuencia, la muerte es causada por paro cardíaco.

Tratamiento. Por lo general, el tratamiento para el exceso de calcio se enfoca en la rehidratación y aplicación de medidas para incrementar la excreción urinaria de calcio^{55, 58}. Es necesario el reemplazo de líquido en situaciones de insuficiencia de volumen. La excreción de sodio va junto con la excreción de

calcio. Los diuréticos y el NaCl se administran para aumentar la eliminación urinaria de calcio después de que se restaura el volumen de LEC. Por lo general, se utilizan los diuréticos de asa y no los de tiacida, que aumentan la reabsorción de calcio. La reducción inicial en los niveles de calcio es seguida por medidas para inhibir la reabsorción de hueso. Entre los fármacos que se administran para inhibir la movilización de calcio están bisfosfonatos, calcitonina, corticoesteroides, mitramicina y nitrato de galio. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato y zoledronato), cuya acción principal consiste en inhibir la actividad osteoclástica, consiguen una reducción considerable de los niveles de calcio con relativamente pocos efectos secundarios. La calcitonina inhibe la actividad osteoclástica, con lo que disminuye la reabsorción. Los corticoesteroides y mitramicina inhiben la reabsorción de hueso y se administran para tratar hipercalcemia asociada con cáncer. El consumo prolongado de mitramicina, un antineoplásico, está limitado, debido a su potencial de nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. El nitrato de galio es muy efectivo para tratar hipercalcemia grave secundaria tumor. Es un compuesto químico que inhibe la reabsorción ósea, aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción. También se puede aplicar diálisis en paciente con hipercalcemia e insuficiencia renal, y en personas con insuficiencia cardíaca, en quienes la sobrecarga de líquidos es un problema.

Trastornos del equilibrio del fósforo

El fósforo es sobre todo un anión intracelular. Alrededor del 85% de fósforo está contenido en los huesos y la mayor parte del resto (14%) se encuentra en las células. Sólo casi el 1% está en el compartimento del LEC y de éste sólo una proporción mínima está en el plasma. En el adulto, el nivel de fósforo está entre 2,5 mg/dl y 4,5 mg/dl (0,8 mmol/l a 1,45 mmol/l). Estos valores son ligeramente superiores en los lactantes (3,7 mg/dl a 8,5 mg/dl, 0,12 mmol/l a 0,27 mmol/l) y niños (4 mg/dl a 5,4 mg/dl, 1,3 mmol/l a 1,7 mmol/l), tal vez debido a que hay más hormona del crecimiento y menos hormonas de las gónadas.

El fósforo existe en 2 formas dentro del cuerpo: inorgánico y orgánico. La inorgánica (fosfato [H_2PO_4^- , o bien, HPO_4^{2-}]) es la principal forma circulante de fósforo y es la que se mide de manera obligada (y se anota como fósforo) en los estudios de laboratorio². La mayor parte de fósforo intracelular (alrededor del 90%) está en forma orgánica (p. ej., ácidos nucleicos, fosfolípidos, ATP). La entrada de fósforo a las células mejora después de consumir glucosa, porque el fósforo está incorporado en los intermediarios fosforilados del metabolismo de la

glucosa. Las lesiones en las células o la atrofia celular causan una pérdida de componentes celulares que contienen fosfato orgánico; la regeneración de estos componentes celulares origina el retiro de fosfato inorgánico del compartimento del LEC.

El fósforo es esencial en muchas de las funciones corporales. Tiene un papel principal en la formación del hueso; es esencial en ciertos procesos metabólicos como la formación de ATP y las enzimas necesarias para el metabolismo de la glucosa, grasas y proteínas; es un componente indispensable de varias partes vitales de la célula, ya que está incorporado en los ácidos nucleicos de ADN y ARN, y en los fosfolípidos de la membrana celular, y funciona como un amortiguador acidobásico en el LEC y en la excreción renal de iones hidrógeno. El abastecimiento de O_2 que realizan los glóbulos rojos depende del fósforo orgánico en el ATP y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DFG). Además, el fósforo es necesario para el funcionamiento normal de otros elementos formes de la sangre, como los glóbulos blancos y las plaquetas.

Ganancias y pérdidas

El fósforo se ingiere con la dieta y se elimina con la orina. Proviene de muchas fuentes de la dieta, como leche y carnes. Casi el 80% del fósforo ingerido es absorbido en el intestino, sobre todo en el yeyuno. La absorción disminuye cuando se ingieren a la vez sustancias que se unen al fósforo, como calcio, magnesio y aluminio.

El fosfato no se une a las proteínas plasmáticas y, en esencia, todo el que está presente en el plasma es filtrado en el glomérulo². La eliminación del fosfato en los riñones está regulada entonces por un mecanismo de rebosamiento en el que la cantidad de fosfato perdido con la orina está relacionado de manera directa con las concentraciones de fosfato en la sangre. De hecho, todo el fosfato filtrado es reabsorbido cuando son bajos los niveles de éste; cuando las concentraciones de fosfato plasmático suben por arriba del nivel crítico, el exceso de fosfato es eliminado con la orina. El fosfato es reabsorbido desde el filtrado en las células epiteliales del túbulo proximal, a través de la acción de un cotransportador (NPT2, por sus siglas en inglés) de sodiofosfato. La HPT desempeña una función significativa al regular la reabsorción del fosfato inhibiendo la síntesis y la expresión del transportador de NPT2. Por consiguiente, siempre que HPT aumenta, disminuye la reabsorción tubular de fosfato y éste se pierde más con la orina. El NPT2 también es inhibido por las hormonas llamadas *fosfatoninas*⁵⁹. Las fosfatoninas más importantes son 2: factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FCF 23) y la proteína secretada 4

relacionada con *frizzled* (sFRP4, por sus siglas en inglés)⁶⁰. Cuando hay una producción excesiva de estas hormonas, como en el caso de osteomalacia inducida por tumor, hay hipofosfatemia muy marcada, debido a una menor absorción de fosfato intestinal. Además, el aumento de fosfatonina causa una degradación excesiva de calcitriol (vitamina D activa), lo que deriva en osteomalacia^{59, 60}.

Hipofosfatemia

En general se define por una concentración de fósforo plasmático menor a 2,5 mg/dl (0,8 mmol/l) en adultos; se considera grave cuando la concentración es menor de 1 mg/dl (0,32 mmol/l)². Puede haber hipofosfatemia a pesar de los depósitos de fosfato normales en el cuerpo, como resultado del movimiento desde el compartimento del LEC al LIC. Puede haber insuficiencia grave de fósforo con concentraciones plasmáticas bajas, normales o altas.

Causas. Las causas más comunes de hipofosfatemia son insuficiencia de fósforo causada por absorción intestinal deteriorada, cambios compartimentales y aumento de la pérdida renal (tabla 39-12). Con frecuencia, más de uno de estos mecanismos está activo. A menos que la ingesta de alimentos sea restringida de manera rigurosa, la ingesta en la dieta y la absorción intestinal de fósforo son adecuadas. La absorción intestinal se puede inhibir mediante administración de glucocorticoides, niveles de magnesio muy altos en la dieta e hipotiroidismo. La ingesta prolongada de antiácidos también podría interferir con la absorción intestinal. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio y carbonato de calcio se unen al fosfato, lo que causa un aumento en las pérdidas de fosfato con las heces. Debido a su capacidad para unirse al fosfato, a veces los antiácidos elaborados con calcio se usan terapéuticamente para reducir las concentraciones de fosfato en plasma en las personas con renopatía crónica.

El alcoholismo es una causa común de hipofosfatemia. El mecanismo subyacente de la hipofosfatemia en la persona adicta al alcohol podría estar relacionado con desnutrición, aumento en los índices de excreción renal o hipomagnesemia. La desnutrición y la cetoacidosis diabética incrementan la excreción de fosfato y la pérdida de fósforo del cuerpo. Al alimentar a los pacientes desnutridos aumenta la incorporación de fósforo a los ácidos nucleicos y a los compuestos fosforilados de la célula⁶¹. Lo mismo sucede cuando la cetoacidosis diabética se revierte con el tratamiento de insulina. Las pérdidas de fosfato en la orina pueden ser causadas por fármacos, como teofilina, corticoesteroides y diuréticos de asa, que incrementan la excreción renal.

La hipofosfatemia también se presenta durante la administración prolongada de glucosa o hiperalimentación, mientras que la de la glucosa causa liberación de insulina, con transporte de glucosa y fósforo hacia la célula. Los fenómenos catabólicos que se dan en la cetoacidosis diabética también agotan los depósitos de fósforo. Por lo general, la hipofosfatemia no es evidente sino hasta que la insulina y el reemplazo de líquidos revierten la deshidratación y la glucosa empieza a retroceder hacia dentro de las células. La administración de soluciones para hiperalimentación sin fósforo suficiente ocasiona un rápido flujo de fósforo hacia dentro de la masa muscular del cuerpo, en particular si el tratamiento inicia después de un período de catabolismo del tejido. Puesto que sólo una pequeña cantidad del fósforo corporal total está en el compartimento del LEC, incluso una pequeña redistribución entre los compartimentos del LEC y del LIC es capaz de causar hipofosfatemia, aun cuando no hayan cambiado los niveles totales de fósforo.

TABLA 39-12 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOFOSFATEMIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Absorción intestinal reducida Antiácidos (aluminio y calcio) Diarrea grave Falta de vitamina D	Valores de laboratorio Concentración sérica inferior a 2,5 mg/dl (0,8 mmol/l) en adultos y 4,0 mg/dl (1,3 mmol/l) en niños
Eliminación renal incrementada Alcalosis Hiperparatiroidismo Cetoacidosis diabética Defectos en la absorción de los túbulos renales	Manifestaciones neurales Temblor intencional Ataxia Parestesia Confusión, estupor, coma
Desnutrición y movimientos intracelulares Alcoholismo Hiperalimentación parenteral total Recuperación de desnutrición Administración de insulina durante la recuperación de cetoacidosis diabética	Manifestaciones musculoesqueléticas Debilidad muscular Rigidez en las articulaciones Dolor de huesos Osteomalacia
	Trastornos sanguíneos Anemia hemolítica Disfunción plaquetaria con trastornos hemorrágicos Función deficiente de los glóbulos blancos

La alcalosis respiratoria debida a hiperventilación prolongada origina hipofosfatemia por niveles reducidos de calcio ionizado a causa del aumento de la unión con proteínas, mayor liberación de HPT y mayor excreción de fosfato.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de insuficiencia de fósforo se producen porque hay un decremento de depósitos de energía celulares debido a la insuficiencia de ATP y a transporte insuficiente de O₂, a causa de menos 2,3-

DPFG de los glóbulos rojos. La hipofosfatemia genera alteraciones en la función neural y musculoesquelética, además de trastornos hematológicos (tabla 39-12).

El metabolismo de los glóbulos rojos se daña por la insuficiencia de fósforo; las células se vuelven rígidas, sufren mayor hemólisis y tienen menos ATP y 2,3-DPG. También se afectan las funciones quimiotácticas y fagocíticas de los glóbulos blancos y las funciones hemostáticas de las plaquetas. La hipofosfatemia grave aguda (0,1 mg/dl a 0,2 mg/dl) causa anemia hemolítica aguda, con un aumento en la fragilidad de los eritrocitos, mayor susceptibilidad a las infecciones y disfunción de plaquetas, con hemorragias petequiales. Puede haber anorexia y disfagia. Las manifestaciones neurales (temblor intencional, parestesias, hiporreflexia, estupor, coma y convulsiones), aunque raras, son manifestaciones de gravedad. La insuficiencia respiratoria que resulta de función deteriorada de los músculos respiratorios se presenta en personas con hipofosfatemia grave.

La insuficiencia crónica de fósforo interfiere con la mineralización de matriz ósea recién formada. En los niños en crecimiento, este proceso provoca crecimiento endocondral anómalo y manifestaciones clínicas de raquitismo. En los adultos, el trastorno ocasiona rigidez en las articulaciones, dolor de huesos y deformidades esqueléticas consistentes con osteomalacia.

Tratamiento. Por lo general, el tratamiento se centra en la profilaxis. Se puede lograr con dieta alta en fósforo (un vaso de leche contiene alrededor de 250 mg de fósforo) o con soluciones de reemplazo por vía oral o intravenosa. En casos de hiperparatiroidismo, renopatía crónica e hipercalcemia es común que los complementos de fósforo estén contraindicados, dado el mayor riesgo de calcificaciones extracelulares.

Hiperfosfatemia

Representa una concentración plasmática de fósforo por arriba de 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l) en adultos. Los niños en crecimiento tienen, por lo regular, niveles de fosfato plasmático superiores a los de los adultos.

Causas. La hiperfosfatemia es resultado de la incapacidad de los riñones para excretar el exceso de fosfato y de la redistribución rápida de fosfato intracelular al compartimento del LEC, además del consumo excesivo de fósforo⁶². La causa más común es una deficiencia de la función renal (tabla 39-13).

TABLA 39-13 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERFOSFATEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Sobrecarga aguda de fosfato	Valores de laboratorio
Laxantes y enemas que contienen fósforo	Concentración sérica superior a 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l) en adultos y 5,4 mg/dl (1,7 mmol/l) en niños
Complementos intravenosos de fosfato	
Desplazamiento	Manifestaciones neuromusculares (decremento recíproco en calcio sérico)
Intracelular-a-extracelular	Parestesias
Traumatismo masivo	Tetania
Golpe de calor	
Convulsiones	Manifestaciones cardiovasculares
Rabdomiólisis	Hipotensión
Síndrome de lisis tumoral	Arritmias cardíacas
Insuficiencia de potasio	
Eliminación deteriorada	
Insuficiencia renal	
Hipoparatiroidismo	

La hiperfosfatemia es un trastorno común de los electrolitos en personas con renopatía crónica, en quienes se presenta un aumento en los niveles de fósforo, a pesar de los aumentos compensadores de HPT. La evidencia señala un incremento de calcificación cardiovascular y mortalidad en personas con renopatía crónica y concentraciones elevadas de fósforo⁶². La liberación de fósforo intracelular deriva de trastornos como lesión masiva de tejidos, rabdomiólisis, accidente cerebrovascular, insuficiencia de potasio y convulsiones. La quimioterapia es capaz de aumentar las concentraciones de fosfato plasmático, dada la rápida destrucción de células tumorales (síndrome de lisis tumoral).

La administración excesiva de antiácidos que contienen fosfato, laxantes o enemas es otra causa de hiperfosfatemia, en especial cuando existe un decremento en el volumen vascular y un índice bajo de filtración glomerular. Por la inducción de diarrea, los laxantes y enemas que contienen fosfato predisponen a hipovolemia y a un índice bajo de filtración glomerular, lo que aumenta el riesgo de hipofosfatemia.

Manifestaciones clínicas. La hiperfosfatemia va paralela a un decremento del calcio plasmático. Muchos de los signos y síntomas de un exceso de fosfato están relacionados con una insuficiencia de calcio (tabla 39-13). El tratamiento incorrecto de la hiperfosfatemia en enfermedad crónica causa hiperparatiroidismo secundario, osteodistrofias renales o trastornos minerales en hueso y calcificaciones extraóseas en tejidos lisos.

Tratamiento. El tratamiento de hiperfosfatemia se centra en la causa del

trastorno. Se pueden aplicar restricciones de alimentos con alto contenido de fósforo. Los enlazantes de fosfato elaborados con calcio son útiles en la hiperfosfatemia crónica. El sevelamer, un enlazante de fosfato sin calcio ni aluminio, es un enlazante tan efectivo como uno elaborado con calcio y no provoca manifestaciones adversas secundarias como aumento del producto calcio × fosfato, hipercalcemia y calcificaciones vasculares y cardíacas⁴⁹. En personas con renopatía crónica se aplica hemodiálisis para disminuir la concentración de fosfato.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL FÓSFORO

- Alrededor del 85% del fósforo está contenido en el hueso. La mayor parte del fósforo restante está incorporado en compuestos orgánicos como los ácidos nucleicos, compuestos de alta energía (p. ej., ATP) y coenzimas que son de vital importancia en la función celular.
- La concentración de fósforo está regulada por los riñones, que eliminan o retienen fosfato cuando se modifica la concentración en el suero. Los niveles de calcio y de fosfato séricos se regulan de manera recíproca para evitar el depósito dañino de cristales de fosfato de calcio en los tejidos lisos del cuerpo. Muchas de las manifestaciones de hiperfosfatemia reflejan un decremento en la concentración de calcio sérico.

Trastornos del equilibrio del magnesio

El magnesio ocupa el cuarto lugar entre los cationes abundantes en el cuerpo y el segundo entre los cationes intracelulares; el primero es del potasio. Del total del contenido de magnesio, alrededor del 50% al 60% está depositado en hueso, del 39% al 49% está en las células corporales y el restante 1% está disperso en el LEC². Entre el 20% y el 30% del magnesio del LEC está unido a proteínas, y sólo una pequeña fracción del magnesio del LIC (del 15% al 30%) es intercambiable con el LEC. En plasma, la concentración normal de magnesio es 1,8 mg/dl a 3,0 mg/dl (0,75 mmol/l a 1,25 mmol/l).

Hace apenas poco tiempo que se reconoció la importancia de magnesio en todas las funciones del cuerpo. El magnesio actúa como cofactor en muchas de

las reacciones enzimáticas intracelulares, como la transferencia de grupos fosfato de alta energía en la generación de ATP a partir difosfato de adenosina (ADP). Es esencial en todas las reacciones que requieren ATP, en cada etapa relacionada con la copia y transcripción del ADN y para la traducción del ARN mensajero. Se requiere en el metabolismo de la energía en la célula, funcionamiento de la bomba de membrana Na^+/K^+ -ATPasa, estabilización de la membrana, conducción en nervios, transporte de iones y actividad de los canales del potasio y el calcio⁶³. Los canales del potasio, incluso el canal del potasio sensible a la acetilcolina, dependen de niveles intracelulares correctos. El magnesio bloquea el movimiento de salida del potasio en las células cardíacas. Cuando el nivel de magnesio es bajo, el canal permite el flujo la salida del potasio, lo que causa bajos niveles de éste dentro de la célula. Muchos canales del calcio también dependen del magnesio. Concentraciones altas de magnesio en el LIC inhiben el transporte del calcio hacia las células y su liberación desde el retículo sarcoplásmico. Por tanto, el magnesio tiende a actuar como un relajante del músculo liso, al modificar los niveles de calcio que son los encargados de la contracción muscular. El magnesio tiene un efecto anticonvulsivo. El mecanismo de acción sugerido es vasodilatación cerebral o prevención de daño neuronal isquémico mediante bloqueo de los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) en el cerebro. El magnesio es la medicación de primera línea para tratar eclampsia en las mujeres embarazadas⁶⁴. Además, a menudo se emplea como neuroprotector en los lactantes. En efecto, la evidencia indica que, cada año, se podrían evitar cerca de 1 000 casos de parálisis cerebral en Estados Unidos si durante el trabajo de parto se usara magnesio en forma consistente⁶⁵.

Ganancias y pérdidas

El magnesio se ingiere con la dieta, es absorbido en el intestino y excretado por los riñones. La absorción intestinal no está regulada estrechamente, por lo que se absorbe alrededor del 25% al 65% del magnesio de la dieta. El magnesio está contenido en todos los vegetales verdes, cereales, nueces, pescados y mariscos. También está presente en gran parte del agua subterránea de Estados Unido y Canadá.

El riñón es el principal órgano de regulación del magnesio. Filtra alrededor de 70% a 80% del magnesio plasmático y excreta casi el 6%, si bien esta cantidad puede estar determinada por otros trastornos y medicaciones⁵⁷. El magnesio es el único electrolito del que sólo cerca del 12% al 20% de la cantidad filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal^{66, 67}. La mayor cantidad, casi el 70%, es reabsorbida de manera pasiva en la rama ascendente gruesa del

asa de Henle. La principal fuerza activadora para la absorción del magnesio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle es el gradiente de voltaje positivo creado en el lumen del túbulo por el sistema de cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^+$. La inhibición de este sistema de transporte que realizan los diuréticos de asa reduce la reabsorción de magnesio. La reabsorción activa de éste tiene lugar en el túbulo contorneado distal y representa casi el 10% de la carga filtrada. La HPT estimula la reabsorción de magnesio, y ésta disminuye en presencia de niveles plasmáticos altos de magnesio y calcio.

Hipomagnesemia

La insuficiencia de magnesio se refiere al agotamiento de los depósitos corporales totales, en tanto que la hipomagnesemia es una concentración de magnesio plasmático inferior a 1,8 mg/dl (0,75 mmol/l)⁶⁸. Se detecta en situaciones en que se limita la ingesta o hay aumento de pérdidas intestinales o renales; es un hallazgo común en las salas de urgencia y en unidades de cuidado intensivo.

Causas. La insuficiencia de magnesio es resultado de ingesta insuficiente, pérdidas excesivas, o bien, movimiento entre los compartimentos del LEC y del LIC (tabla 39-14). Deriva de trastornos que restringen la ingesta de manera directa, como desnutrición, inanición o mantenimiento prolongado de nutrición parenteral sin magnesio y de otros trastornos, como diarrea, síndromes de malabsorción, succión nasogástrica prolongada, exceso de laxantes o menor absorción intestinal. Otra causa común de insuficiencia de magnesio es el alcoholismo crónico. Muchos factores contribuyen a hipomagnesemia en el alcoholismo, incluso baja ingesta y pérdidas gastrointestinales por diarrea. Los efectos de hipomagnesemia aumentan de modo exagerado con otros trastornos electrolíticos, como hipocaliemia, hipocalcemia y acidosis metabólica.

TABLA 39-14 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPOMAGNESEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo o absorción deficiente	Valores de laboratorio
Alcoholismo	Concentración de magnesio sérico inferior a 1,8 mg/dl (0,75 mmol/l)
Desnutrición o inanición	
Malabsorción	Manifestaciones neuromusculares
Procedimiento quirúrgico de derivación del intestino delgado	Cambios de personalidad
Hiperalimentación parenteral con cantidades insuficientes de magnesio	Movimientos atetoides o coreiformes
Ingesta alta de calcio en la dieta sin cantidades correspondientes de magnesio	Nistagmo
	Tetania
	Signos positivos de Babinski, Chvostek, Trousseau
Pérdidas incrementadas	Manifestaciones cardiovasculares
Tratamiento con diuréticos	Taquicardia
Hiperparatiroidismo	Hipertensión
Hiperaldosteronismo	Arritmias cardíacas
Cetoacidosis diabética	
Enfermedad de los riñones con desperdicio de magnesio	

Si bien los riñones son capaces de defenderse contra la hipermagnesemia, son menos capaces de conservar magnesio y evitar hipomagnesemia. Las pérdidas por la orina aumentan en la cetoacidosis diabética, hiperparatiroidismo e hiperaldosteronismo. Algunas sustancias incrementan las pérdidas renales de magnesio, como los diuréticos de asa y con tiacida, y fármacos nefrotóxicos como antibióticos amino glucósidos, ciclosporina, cisplatina y anfotericina B. Varias enfermedades genéticas raras producen hipomagnesemia (p. ej., síndromes de Gitelman y Bartter).

También podría haber hipomagnesemia relativa en situaciones que propicien el movimiento de magnesio entre los compartimentos del LEC y del LIC, como administración rápida de glucosa, soluciones parenterales que contienen insulina y alcalosis. Aunque son momentáneas, estas situaciones ocasionan graves alteraciones en las funciones corporales.

Manifestaciones clínicas. La insuficiencia de magnesio se presenta junto con hipocalcemia e hipocaliemia, lo que provoca una cantidad de manifestaciones neurológicas y cardiovasculares relacionadas (tabla 39-14). La hipocalcemia es característica de hipomagnesemia grave. La mayoría de personas con hipocalcemia relacionada con hipomagnesemia tiene niveles reducidos de HPT, quizá como resultado de mecanismos dañados que dependen de magnesio y que controlan la liberación y síntesis de HPT. También hay evidencia de que la hipomagnesemia disminuye tanto la liberación de calcio del hueso dependiente de HPT como la independiente de HPT. En la hipomagnesemia, los iones de magnesio (Mg^{2+}) se liberan desde el hueso en intercambio por la captación

incrementada de calcio desde el LEC.

La hipomagnesemia causa una reducción de potasio intracelular y deteriora la capacidad de los riñones para conservarlo. Cuando hay hipomagnesemia, la hipocaliemia es insensible al tratamiento de reemplazo de potasio.

El magnesio es vital para el metabolismo de los carbohidratos y la generación tanto del metabolismo aeróbico como anaeróbico. Muchas de las manifestaciones de déficit de magnesio son causadas por trastornos electrolíticos relacionados, como hipocaliemia e hipocalcemia. Esta última se podría probar mediante la existencia de cambios en la personalidad e irritabilidad neuromuscular junto con temblor, movimientos atetoides o coreiformes y signos de Chvostek y Trousseau positivos. Entre las manifestaciones cardiovasculares están taquicardia, hipertensión y arritmias ventriculares. Podría haber cambios en la ECG, como ampliación del complejo QRS, aparición de ondas T máximas, prolongación del intervalo PR, inversión de la onda T a surgimiento de ondas U. Las arritmias ventriculares, sobre todo en presencia de digital, podrían ser difíciles de tratar, a menos que se normalicen los niveles de magnesio.

Se ha considerado que la insuficiencia persistente de magnesio es un factor de riesgo para osteoporosis y osteomalacia, en particular en personas con alcoholismo crónico, diabetes mellitus y síndrome de malabsorción.

Tratamiento. Se trata con reemplazo de magnesio. La vía de administración depende de la gravedad del trastorno. La insuficiencia de magnesio sintomática, moderada a grave, se trata con la administración parenteral. El tratamiento debe continuar durante varios días para reemplazar las concentraciones almacenadas y plasmáticas. Cuando la pérdida intestinal o renal es crónica, podría ser necesario el tratamiento de apoyo con magnesio por vía oral. Con frecuencia, el magnesio se administra terapéuticamente para tratar arritmia cardíaca, infarto de miocardio, angina, asma bronquial y embarazo complicado por preeclampsia o eclampsia. Es esencial la precaución para evitar hipermagnesemia; es importante vigilar con todo cuidado a las personas con cualquier grado de insuficiencia renal para evitar el exceso de magnesio.

PUNTOS CLAVE

EQUILIBRIO DEL MAGNESIO

- La mayor parte del magnesio del cuerpo está dentro de las células, donde funciona para regular la actividad enzimática, generar ATP y

transportar calcio. El magnesio es necesario para la función de HPT; la hipomagnesemia es una causa común de hipocalcemia.

- La eliminación de magnesio es a través de los riñones, que ajustan la excreción urinaria como un recurso para mantener el nivel de magnesio sérico. Los diuréticos tienden a trastornar los mecanismos reguladores de los riñones e incrementan las pérdidas de magnesio en la orina.

Hipermagnesemia

Representa un aumento en el magnesio total del cuerpo y una concentración de magnesio plasmático por arriba de 3,0 mg/dl (1,25 mmol/l). La hipermagnesemia es una alteración rara, porque el riñón normal tiene la capacidad de excretar magnesio.

Causas. Cuando se presenta hipermagnesemia, por lo general, está relacionada con insuficiencia renal y el consumo imprudente de medicamentos que contienen magnesio, como antiácidos, complementos minerales o laxantes (tabla 39-15). Los adultos mayores están particularmente en riesgo, porque sus funciones renales disminuyen al avanzar la edad y tienden a consumir más medicamentos que contienen magnesio, como antiácidos y laxantes. El sulfato de magnesio se utiliza para tratar la toxemia en el embarazo y trabajo de parto prematuro; en estos casos es esencial la vigilancia en busca de signos de hipermagnesemia.

Manifestaciones clínicas. La hipermagnesemia afecta la función neuromuscular y cardiovascular (tabla 39-15). Puesto que el magnesio tiende a inhibir la secreción de HPT, podría haber hipocalcemia e hipermagnesemia. Por lo general, los signos y síntomas se presentan sólo cuando los niveles de magnesio plasmático sobrepasan 4,8 mg/dl (2 mmol/l)⁶⁹.

TABLA 39-15 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE HIPERMAGNESEMIA

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Consumo excesivo	Valores de laboratorio
Administración intravenosa de magnesio para tratar preeclampsia	Concentración de magnesio sérico superior a 3,0 mg/dl (1,25 mmol/l)
Uso excesivo de medicamentos por vía oral que contienen magnesio	Manifestaciones neuromusculares
Excreción reducida	Letargo
Enfermedad de los riñones	Hiporreflexia
Glomerulonefritis	Confusión
Enfermedad tubulointersticial del riñón	Coma
Insuficiencia renal aguda	Manifestaciones cardiovasculares
	Hipotensión
	Arritmias cardíacas
	Paro cardíaco

La hipermagnesemia disminuye la función neuromuscular, lo que ocasiona hiporreflexia, debilidad muscular y confusión. El magnesio reduce la liberación de acetilcolina en la articulación neuromuscular y podría generar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria. Los efectos cardiovasculares se relacionan con los efectos bloqueadores de los canales del calcio que ejerce el magnesio. La presión arterial es baja y la ECG muestra un acortamiento del intervalo QT, anomalías en la onda T y prolongación de los intervalos QRS y PR. La hipermagnesemia grave (>12 mg/dl) se relaciona con parálisis muscular y respiratoria, bloqueo cardíaco completo y paro cardíaco.

Tratamiento. Entre otras prácticas, está la suspensión de la administración de magnesio. El calcio es un antagonista directo del magnesio, por lo que se podría administrar por vía intravenosa. Podría ser necesario aplicar diálisis o hemodiálisis peritoneal.

EN RESUMEN

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 compartimento del 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_2 por 2,3-DFG 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^+/K^+ -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.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 40 años de edad que padece síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en etapa avanzada, acude al médico por una infección aguda en el pecho. Los estudios confirman un diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecij* (antes *P. carini*). Aunque el tratamiento ha sido el correcto, su nivel de sodio plasmático es 118 mEq/l (118 mmol/l). Los resultados de las pruebas de la función suprarrenal son normales.
 - A. *¿Cuál es la causa probable de este trastorno electrolítico?*
 - B. *¿Cuáles son las 5 características principales de este trastorno?*
2. Una mujer de 70 años de edad que toma furosemida (un diurético de asa) debido a insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta debilidad, cansancio y calambres en los músculos de las piernas. Su concentración de potasio en plasma es de 2 mEq/l (2 mmol/l); la de sodio plasmático es de 140 mEq/l (140 mmol/l). También menciona que a veces nota un «latido extraño».
 - A. *¿Cuál es la causa probable de los síntomas de esta mujer?*
 - B. *La ECG muestra segmento ST deprimido y cambios bajos en la onda T. Explique el mecanismo fisiológico subyacente de estos cambios.*
 - C. *¿Cuál sería el tratamiento para esta mujer?*
3. Una mujer de 50 años de edad se presenta con hipercalcemia sintomática. Tiene antecedentes recientes de tratamiento de cáncer de mama.
 - A. *¿Cómo valorar a esta persona con niveles de calcio plasmático incrementados?*
 - B. *¿Cuál es la importancia de los antecedentes del cáncer de mama?*
 - C. *¿Qué otras pruebas podrían ser las recomendadas?*

Referencias

1. Rhoades R. A., Bell D. R. (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3rd ed.).

- Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 3. Nielsen S., Kwon T. H., Frekiaer, J., et al. (2007). Regulation and dysregulation of aquaporins in water balance disorders. *Journal of Internal Medicine* 261(1), 53–64.
 4. Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 5. Pooage E., Singer M., Armer J., et al. (2008). Demystifying lymphedema: Development of the lymphedema putting evidence into practice card. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(6), 951–964.
 6. Zuther J. E. (2005). *Lymphedema management: The comprehensive guide for practitioners*. New York: Thieme Medical Publishers.
 7. Morton P. G., Fontaine D. K. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 8. Ball J., Bindler R., Cowen, K. (2012). *Principles of pediatric nursing: Caring for children* (5th ed.). Boston, MA: Pearson.
 9. McKinley M. J., Johnson A. K. (2004). The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News in Physiological Sciences* 19, 1–6.
 10. Zizza C. A., Ellison K. J., Wernette C. M. (2009). Total water intakes of community living of middle-old and oldest-old adults. *Journal of Gerontological Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 64A (4), 481–486.
 11. Valente S., Fisher D. (2010). Recognizing and managing psychogenic polydipsia in mental health. *Journal for Nurse Practitioners* 6(7), 546–550.
 12. Lin M., Liu S. J., Lim I. T. (2005). Disorders of water imbalance. *Emergency Medicine Clinics of North America* 23, 749–770.
 13. Palm C., Pistrosch F., Herbrig K., et al. (2006). Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *American Journal of Medicine* 119(7 Suppl. 1), S87–S92.
 14. Makaryus A. N., McFarlane S. I. (2006). Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 73, 65–71.
 15. Eknoyan G. (2010). A history of diabetes insipidus: Paving the road to internal water balance. *American Journal of Kidney Diseases* 56(6), 1175–1183.
 16. Sands J. M., Bichet D. G. (2006). Nephrogenic diabetes insipidus. *Annals of Internal Medicine* 144, 186–194.
 17. Robertson G. L. (2006). Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *American Journal of Medicine* 119 (7 Suppl. 1), S36–S42.
 18. Decauyo G. (2009). The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Seminars in Nephrology* 29(3), 239–256.
 19. de Vries F. C., de Jager C. P. (2011). Images in clinical medicine: Decreased skin turgor. *New England Journal of Medicine* 364(4), e6.
 20. Jensen S. (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 21. Gohl K. P. (2004). Management of hyponatremia. *American Family Physician* 69, 2387–2394.
 22. Schrier R. W. (2006). Water and sodium retention in edematous disorders: Role of vasopressin and aldosterone. *American Journal of Medicine* 119(7 Suppl. 1), S47–S53.
 23. Haskal R. (2007). Current issues for nurse practitioners: Hyponatremia. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners* 19(11), 563–579.
 24. Elhassan E. A., Schrier, R. W. (2011). Hyponatremia: Diagnosis, complications, and management including V₂ receptor antagonists. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(2), 161–168.
 25. Adroque H. J., Madias N. E. (2000). Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* 342, 1493–1499.
 26. Lindner G., Funk G., Schwartz C., et al. (2007). Hyponatremia in the critically ill is an independent risk

- factor for mortality. *American Journal of Kidney Diseases* 50(6), 952–957.
27. Rao M. C. (2004). Oral rehydration therapy. *Annual Review of Physiology* 66, 183–417.
 28. Schaefer T. J., Wolford R. W. (2005). Disorders of potassium. *Medical Clinics of North America* 23, 723–747.
 29. Lenhardt A., Kemper M. (2011). Pathogenesis, diagnosis, and management of hyperkalemia. *Pediatric Nephrology* 26(3), 377–384.
 30. Palmer B. F. (2010). A physiologic based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *American Journal of Kidney Diseases* 56(6), 1184–1190.
 31. Reungjul S., Pratipanwatr T, Johnson R. J., et al. (2008). Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 17(5), 470–476.
 32. Fallo F., Bertello C., Tizzani D., et al. (2011). Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: A prospective study. *Journal of Hypertension* 29(9), 1773–1777.
 33. Yamazaki H., Nozu K., Narita I., et al. (2009). Atypical phenotype of type I Bartter syndrome accompanied by focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology* 24(2), 415–418.
 34. Slovacek L. (2009). Gitelman's syndrome: A hereditary disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *European Journal of General Medicine* 6(2), 127–130.
 35. Tapolyai M., Uysal A., Dossabhoy N. R., et al. (2010). High prevalence of Liddle syndrome phenotype among hypertensive United States veterans in northwest Louisiana. *Journal of Clinical Hypertension* 12(11), 856–860.
 36. Bircan Z., Mutlu H., Cheong H. I. (2010). Differential diagnosis of hereditary nephrogenic diabetes insipidus with desmopressin infusion test. *Indian Journal of Pediatrics* 77(11), 1329–1331.
 37. Kim J. B., Lee G. M., Kim S. J., et al. (2011). Expression patterns of two potassium channel genes in skeletal muscle cells of patient with familial hypokalemic periodic paralysis. *Neurology India* 59(4), 527–531.
 38. Tangiera E. D. (2004). Hyperparathyroidism. *American Family Physician* 69, 333–340.
 39. Hollander-Rodriguez J. C., Calvert J. F. (2006). Hyperkalemia. *American Family Physician* 73, 283–290.
 40. Barker M. C. (2010). Combined spinal/general anesthesia with postop femoral nerve block for total potassium replication in a patient with familial hyperkalemic periodic paralysis: A case report. *American Association of Nurse Anesthetists* 78(3), 191–194.
 41. Vraets A., Lin Y., Callum J. L. (2011). Transfusion associated hyperkalemia. *Transfusion Medicine Reviews* 25(3), 184–196.
 42. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 43. Quarles L. D. (2003). Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 12, 349–355.
 44. Karamanakos S. N., Markou K. B., Panagopoulos K., et al. (2010). Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones* 9(4), 318–325.
 45. Clark O. H. (2003). How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 3011–3014.
 46. Goodman W. G. (2003). Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 18(Suppl. 3), S2–S8.
 47. Eddington H., Kalra P. A. (2010). The association of chronic kidney disease- mineral bone disorder and cardiovascular risk. *Journal of Renal Care* 36(Suppl. 1), 61–67.
 48. Kuang D. O., You H., Ding F., et al. (2009). Intima-media thickness of the maintenance hemodialysis patients: A cross sectional study. *Blood Purification* 28(3), 181–186.
 49. Hervas J. G., Prados D., Cerezo S. (2003). Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients. *Kidney International* 85, 69–72.

50. Egl M., Kim I., Nichol A., et al. (2011). Ionized calcium concentrations and outcomes in critical illness. *Critical Care Medicine* 39(2), 314–321.
51. Magnotti L. J., Bradburn E. H., Webb D. L., et al. (2011). Admission calcium levels predict the need for multiple transfusions: A prospective study of 591 critically ill trauma patients. *Journal of Trauma* 70(2), 391–397.
52. Buckley M. S., Leblance J. M., Cawley M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 38 (6 Suppl.), S253–264.
53. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B. O., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: FA Davis.
54. Lehne R. (2010). *Pharmacology for Nursing Care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
55. Assadi F. (2009). Hypercalcemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iranian Journal of Kidney Disease* 3(2), 71–79.
56. Yarbro C. H., Wujcik D., Gobel B. H. (Eds.) (2011). *Oncology nursing: Principles and practice* (7th ed.). Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers.
57. Lietman S. A., Germain-Lee E. L., Levine M. A. (2010). Hypercalcemia in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 22(4), 508–515.
58. Wang C., Chen Y., Shiang J., et al. (2009). Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *American Journal of Emergency Medicine* 1174, E1–E3.
59. Schiav S. C., Kumar R. (2004). The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney International* 65, 1–14.
60. Berndt T. J., Schiavi S., Kumar R. (2005). “Phosphatonins” and the regulation of phosphorus homeostasis. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 289(6), F1170–F1182.
61. Marinella M. A. (2009). Refeeding syndrome: An important aspect of supportive oncology. *Journal of Supportive Oncology* 7(1), 11–16.
62. Roman-Garcia P., Carullo-Lopez N., Cannata-Andia J. B. (2009). Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: Key role of hyperphosphatemia. *Journal of Renal Care* 35(Suppl. 1), 34–38.
63. Gums J. G. (2004). Magnesium in cardiovascular and other disorders. *American Journal of Health-System Pharmacy* 61, 1569–1576.
64. Hunter L. A., Gibbins K. L. (2011). Magnesium sulfate: Past, present, and future. *Journal of Midwifery & Women's Health* 56(6), 566–574.
65. Rouse D. J. (2011). Using magnesium sulfate for fetal neuroprotection. *Contemporary Obstetrics/Gynecology* 56(4), 54–60.
66. Konrad M., Schlingmann K. P., Gundermann T. (2003). Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 286, F599–F605.
67. Konrad M., Weber S. (2003). Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *Journal of the American Society of Nephrology* 14, 249–260.
68. Assadi F. (2010). Hypomagnesemia: An evidence-based approach to clinical cases. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 4(1), 13–19.
69. Topf J. M., Murray P. T. (2003). Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 4, 195–206.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas científicas ¡y más!

Trastornos del equilibrio acidobásico

40

Theresa A. Kessler

MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Química acidobásica

Producción metabólica de ácido y bicarbonato

Producción de dióxido de carbono y bicarbonato

Producción de ácidos fijos o no volátiles y bases

Cálculo del pH

Regulación del pH

Sistemas amortiguadores químicos

Mecanismos de control respiratorios

Mecanismos de control renales

Pruebas de laboratorio

Niveles de dióxido de carbono y bicarbonato

Exceso o déficit de base

Intervalo aniónico

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Trastornos acidobásicos metabólicos o respiratorios

Mecanismos compensatorios

Trastornos acidobásicos simples o mixtos

Acidosis metabólica

Etiología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Alcalosis metabólica

Etiología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Acidosis respiratoria

Etiología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Alcalosis respiratoria

Etiología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

La necesidad de que el equilibrio del ion hidrógeno (H^+) esté regulado de manera precisa es similar en muchas maneras a la de otros iones en el cuerpo. La excitabilidad de la membrana, los sistemas enzimáticos y las reacciones químicas dependen de la concentración de H^+ que se regula dentro de un estrecho rango fisiológico para funcionar de modo óptimo. Muchas afecciones, patológicas o de otro tipo, pueden alterar la concentración de H^+ y el equilibrio acidobásico. Este capítulo está organizado en 2 secciones: mecanismos de equilibrio acidobásico y trastornos del equilibrio acidobásico.



MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las 3 formas de transporte de dióxido de carbono y su contribución al equilibrio acidobásico.
- Describir los mecanismos intracelulares y extracelulares para amortiguar cambios en el pH corporal.
- Comparar funciones de los riñones y el sistema respiratorio en la regulación del equilibrio acidobásico.

En condiciones normales, la concentración de ácidos y bases corporales está regulada para que el pH de los líquidos corporales extracelulares se mantenga dentro de un intervalo muy estrecho de 7,35 a 7,45. Este equilibrio se mantiene por medio de mecanismos que generan, amortiguan y eliminan ácidos y bases. Esta sección del capítulo se centra en la química acidobásica, la producción y regulación de ácidos metabólicos y bicarbonato, el cálculo del pH y las pruebas de laboratorio del equilibrio acidobásico.

Química acidobásica

Un *ácido* es una molécula que puede liberar un H^+ y una *base* es un ion o molécula que puede aceptar o combinarse con un H^+ ^{1 a 3}. Por ejemplo, el ácido clorhídrico (HCl) se disocia en agua para formar iones hidrógeno (H^+) y cloruro (Cl^-). Una base, como el ion bicarbonato (HCO_3^-), es una base porque puede combinarse con H^+ para formar ácido carbónico (H_2CO_3). Casi todos los ácidos y bases del cuerpo son ácidos y bases débiles, el más importante de los cuales es H_2CO_3 , que es un ácido débil derivado de dióxido de carbono (CO_2) y *bicarbonato* (HCO_3^-) que es una base débil.

Los ácidos y bases existen como pares de soluciones amortiguadores o sistemas: una mezcla de ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Cuando se agrega un ácido (HA) al agua, se disocia de modo reversible para formar H^+ y su anión conjugado (A^-). Un ejemplo de esto es $HA \times H^+ + A^-$. El grado al que se disocia un ácido y actúa como un donador de H^+ determina si es un ácido fuerte o débil. Los *ácidos fuertes*, como el sulfúrico, se disocian por completo. Los *ácidos débiles*, como el acético, se disocian sólo a un grado limitado. Lo mismo es cierto de una base y su capacidad para disociarse y aceptar un H^+ .

La concentración de H^+ en los líquidos corporales es baja en comparación con otros iones¹. Por ejemplo, el ion sodio (Na^+) se presenta en una concentración aproximada de 3,5 millones de veces la de H^+ . Como es difícil trabajar con tal número pequeño, la concentración de H^+ suele expresarse en términos del *pH*. Específicamente, el pH representa el logaritmo negativo (\log_{10}) de la concentración de H^+ expresada en miliequivalentes por litro (mEq/l)¹. Así, un valor de pH de 7,0 significa una concentración de H^+ de 10^{-7} (0,0000001 mEq/l). Puesto que el valor de pH se relaciona de modo inverso con la concentración de H^+ , un pH bajo indica una concentración alta de H^+ y un pH

alto señala una concentración baja.

La *constante de disociación* (K) se emplea para describir el grado al que se disocia un ácido o una base en un sistema amortiguador^{1, 2}. El símbolo pK se refiere al \log_{10} negativo de la constante de disociación de un ácido y representa el pH al que un ácido está el 50% disociado³. La utilización de un \log_{10} negativo para la constante de disociación permite que el pH se exprese con un valor positivo. Cada ácido en una solución acuosa tiene un pK característico que varía de forma ligera con la temperatura y el pH. A temperatura corporal normal, el pK para el sistema amortiguador de bicarbonato del compartimiento del líquido extracelular (LEC) es 6,1^{1, 3}.

PUNTOS CLAVE

MECANISMOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

- El pH se regula mediante sistemas extracelulares (ácido carbónico [H₂CO₃]/bicarbonato [HCO₃⁻]) e intracelulares (proteínas) que amortiguan cambios de pH que de otro modo tendrían lugar como resultado de la producción metabólica de ácidos volátiles (CO₂) y no volátiles (es decir, sulfúrico y fosfórico).

Producción metabólica de ácido y bicarbonato

Los ácidos se generan continuamente como subproductos de procesos metabólicos (figura 40-1). En términos fisiológicos, estos ácidos caen en 2 grupos: el *ácido volátil* H₂CO₃ y los otros *ácidos no volátiles* o *fijos*. La diferencia entre los 2 tipos de ácidos surge de que H₂CO₃ está en equilibrio con CO₂ (H₂CO₃ ↔ CO₂ + H₂O), que es no volátil y sale del organismo por los pulmones. Por lo tanto, los pulmones y su capacidad para exhalar CO₂ determinan la concentración de H₂CO₃. Los pulmones no eliminan *ácidos fijos* o *no volátiles* (p. ej., sulfúrico, clorhídrico, fosfórico). En cambio, son amortiguados por proteínas corporales o soluciones amortiguadoras extracelulares, como HCO₃⁻, y luego eliminados por el riñón.

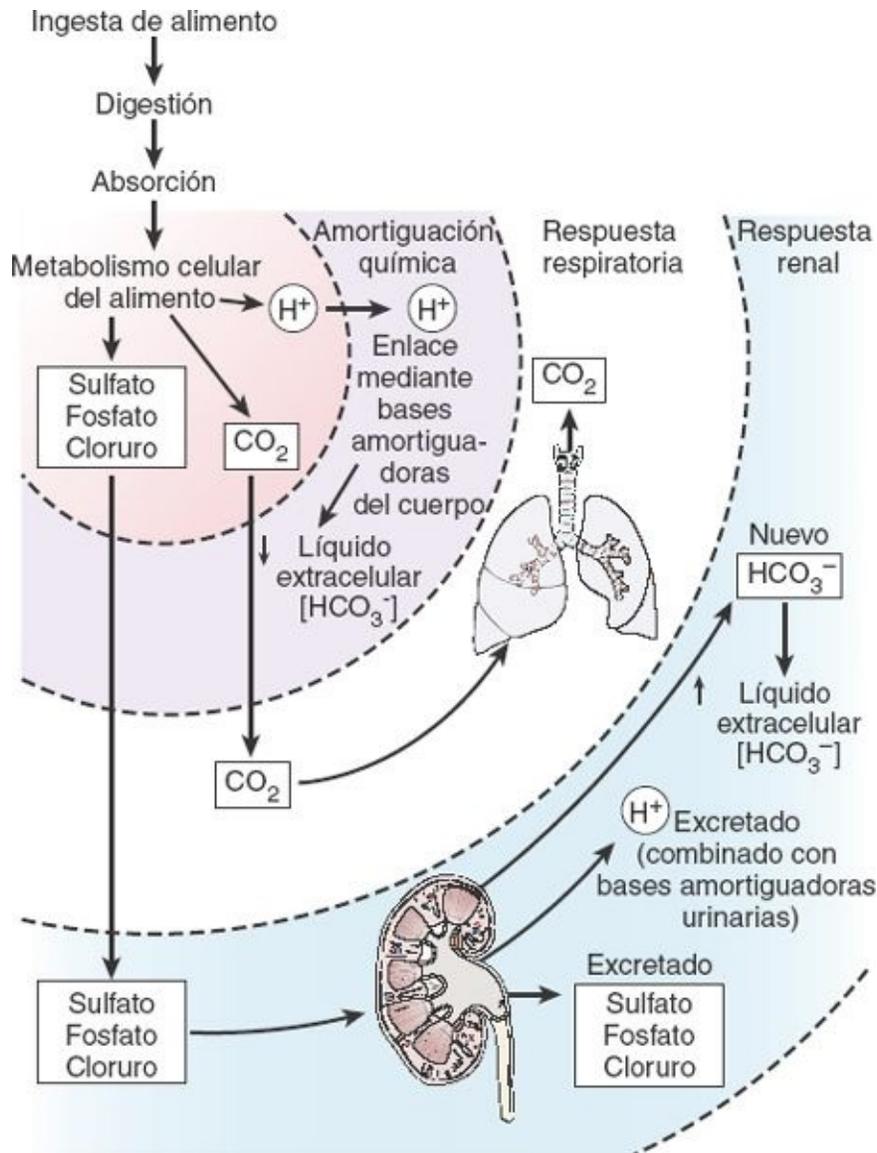


FIGURA 40-1 • Mantenimiento del pH sanguíneo normal por medio de soluciones amortiguadoras químicas, el sistema respiratorio y los riñones. En una dieta mixta, el pH es amenazado por la producción de ácidos fuertes (sulfúrico, clorhídrico y fosfórico) principalmente como resultado del metabolismo de proteínas. Estos ácidos fuertes se amortiguan en el cuerpo mediante bases amortiguadoras químicas, como el bicarbonato (HCO_3^-) del líquido extracelular (LEC). El sistema respiratorio elimina el dióxido de carbono (CO_2). Los riñones eliminan iones hidrógeno (H^+) combinados con amortiguadores urinarios y aniones en la orina. Al mismo tiempo, agregan nuevo HCO_3^- al LEC para reemplazar el HCO_3^- consumido en la amortiguación de ácidos fuertes (de Rhodes RA, Tanner GA. (2003). *Medical physiology* (2ª ed., p. 429). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Producción de dióxido de carbono y bicarbonato

El metabolismo corporal produce alrededor de 15 000 mmol de CO_2 cada día⁴.

El dióxido de carbono se transporta en la circulación en 3 formas:

1. Como un gas disuelto.
2. Como bicarbonato.
3. Como carbaminohemoglobina (v. «Comprensión: Transporte de dióxido de carbono»).

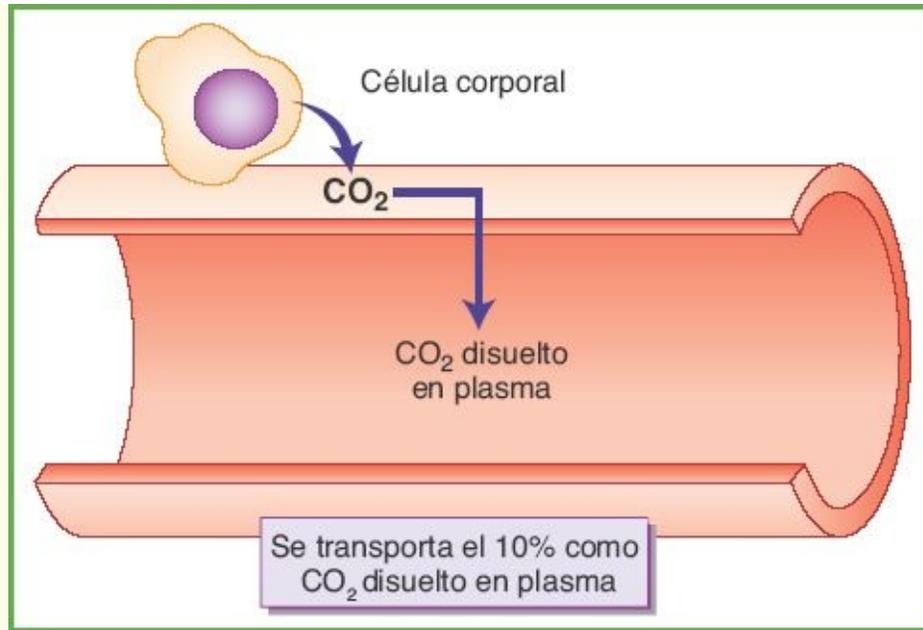
Comprensión

Transporte de dióxido de carbono

El metabolismo corporal da como resultado una producción continua de dióxido de carbono (CO_2). Cuando el CO_2 se forma durante el proceso metabólico, se difunde fuera de las células corporales a los espacios tisulares y luego a la circulación. Se transporta en la circulación en 3 formas: 1) disuelto en plasma, 2) como bicarbonato y 3) unido a hemoglobina.

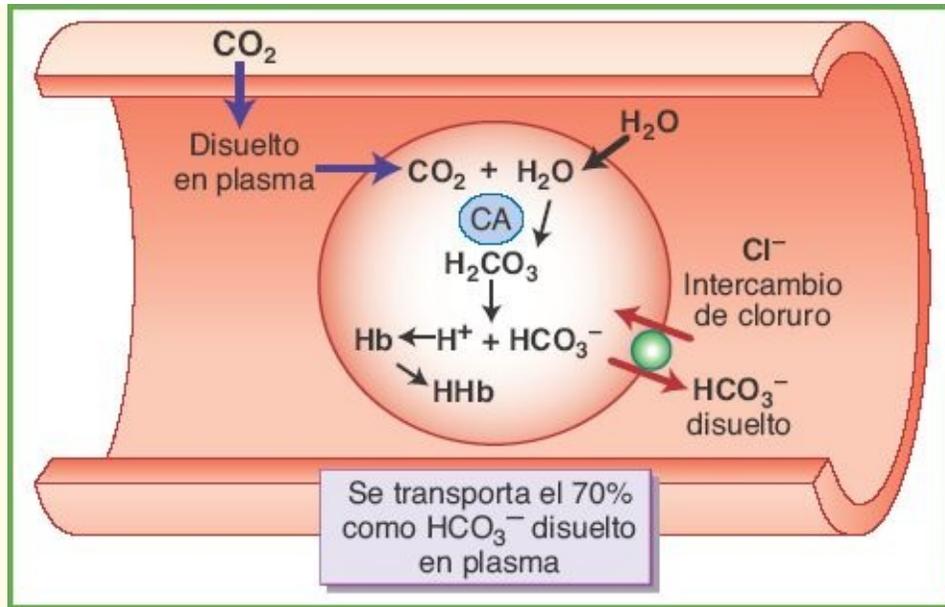
Plasma

Una pequeña porción (cerca del 10%) del CO_2 que las células corporales producen se transporta en estado disuelto a los pulmonares y luego se exhala. La cantidad de CO_2 disuelto que puede transportarse en el plasma está determinada por la presión parcial del gas (PCO_2) y su coeficiente de solubilidad (0,03 ml/100 ml de plasma por cada 1 mm Hg de PCO_2). Por lo tanto, cada 100 ml de sangre arterial con PCO_2 de 40 mm Hg contendrían 1,2 ml de CO_2 disuelto. El ácido carbónico (H_2CO_3) formado de la hidratación de CO_2 disuelto es el que contribuye al pH de la sangre.



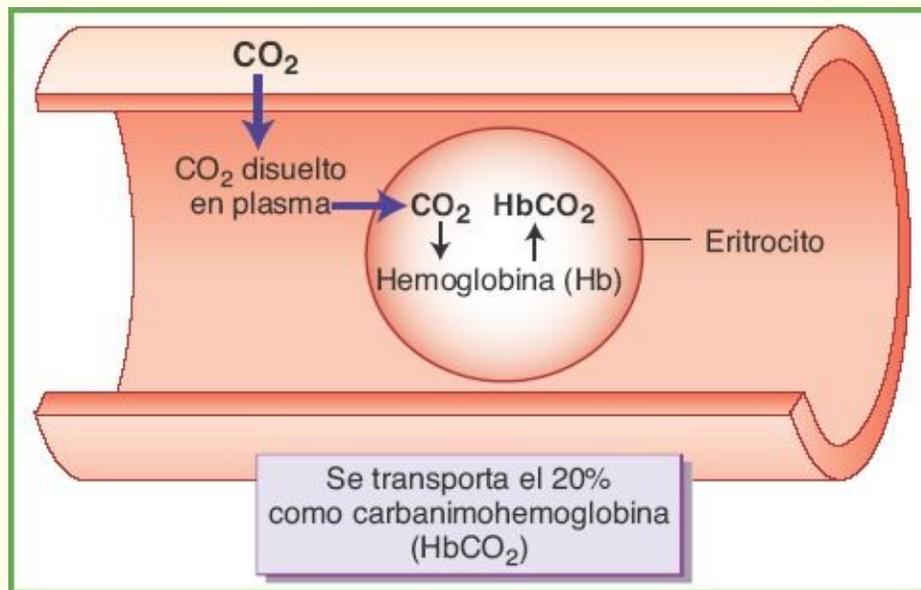
Bicarbonato

El dióxido de carbono que excede el que puede transportarse en el plasma se mueve hacia los eritrocitos, donde la enzima anhidrasa carbónica (AC) cataliza su conversión en ácido carbónico (H_2CO_3). El H_2CO_3 , a su vez, se disocia en iones hidrógeno (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-). H^+ se combina con hemoglobina y HCO_3^- se difunde hacia el plasma, donde participa en la regulación acidobásica. El movimiento de HCO_3^- hacia el plasma es posible mediante un sistema de transporte especial en la membrana del eritrocito en la que los iones HCO_3^- se intercambian por iones cloruro (Cl^-).



Hemoglobina

El CO_2 remanente en los eritrocitos se combina con hemoglobina para formar carbaminohemoglobina (HbCO_2). La combinación de CO_2 con hemoglobina es una reacción reversible caracterizada por un enlace débil, de modo de CO_2 puede liberarse con facilidad en los capilares alveolares y exhalarse por el pulmón.



De modo colectivo, CO_2 disuelto y HCO_3^- dan cuenta de alrededor del 77% del CO_2 que se transporta en el LEC; el CO_2 restante viaja como carbaminohemoglobina (CO_2 unido a aminoácidos y hemoglobina)¹. Aunque el CO_2 es un gas y no un ácido, un pequeño porcentaje del gas se combina con agua para formar H_2CO_3 . La reacción que genera H_2CO_3 de CO_2 y agua es catalizada por una enzima llamada *anhidrasa carbónica*, que se presenta en grandes cantidades en eritrocitos, células tubulares renales y otros tejidos corporales. La presencia de anhidrasa carbónica incrementa aproximadamente 5000 veces la tasa de la reacción entre CO_2 y agua. Si no fuera por esta enzima, la reacción se realizaría con demasiada lentitud para tener alguna importancia en el mantenimiento del equilibrio acidobásico.

Ya que es casi imposible medir H_2CO_3 , las mediciones de CO_2 por lo común se emplean cuando se calcula el pH. El contenido de H_2CO_3 de la sangre puede determinarse multiplicando la presión parcial de CO_2 (PCO_2) por su coeficiente de solubilidad, que es 0,03. Esto significa que la concentración de H_2CO_3 en la sangre arterial, que normalmente tiene una PCO_2 aproximada de 40 mm Hg, es 1,20 mEq/l ($40 \times 0,03 = 1,20$), y la de la sangre venosa, que por lo general tiene una PCO_2 cercana a 45 mm Hg, es 1,35 mEq/l.

Producción de ácidos fijos o no volátiles y bases

El metabolismo de las proteínas dietéticas y otros nutrientes genera ácidos fijos o no volátiles y bases^{2, 4, 5}. La oxidación de aminoácidos que contienen azufre (p. ej., metionina, cisteína) da como resultado la producción de ácido sulfúrico. La oxidación de arginina y lisina produce ácido clorhídrico y la oxidación de ácidos nucleicos que contienen fósforo produce ácido fosfórico. La oxidación incompleta de glucosa da lugar a la formación de ácido láctico y la oxidación incompleta de grasas, a la producción de cetoácidos. La fuente principal de base es el metabolismo de aminoácidos como aspartato y glutamato y de ciertos aniones orgánicos (p. ej., citrato, lactato, acetato). En condiciones normales, la producción de ácido excede la producción de bases durante la descomposición de los alimentos consumidos². Una dieta normal produce 50 mEq a 100 mEq de H^+ cada día como ácido sulfúrico no volátil⁴. El resultado del consumo de una dieta vegetariana, que contiene grandes cantidades de aniones orgánicos, es la producción neta de base.

Cálculo del pH

El pH plasmático puede calcularse con una ecuación llamada la *ecuación de Henderson-Hasselbalch*^{1, 2}. Esta ecuación utiliza el pK del sistema amortiguador de bicarbonato, que es 6,1, y \log_{10} de la relación entre HCO_3^- y CO_2 disuelto (H_2CO_3):

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} (\text{HCO}_3^- / \text{PCO}_2 \times 0,03)$$

La designación de pH se creó para expresar el valor bajo de H^+ con más facilidad². Debe notarse que es la relación y no los valores absolutos de bicarbonato y CO_2 disuelto la que determina el pH (p. ej., cuando la relación es 20:1, $\text{pH} = 7,4$). El pH plasmático disminuye cuando la relación es menor que 20:1 y se incrementa cuando la relación es mayor que 20:1 (figura 40-2). Como la relación y no los valores absolutos de HCO_3^- o CO_2 es la que determina el pH, éste puede permanecer dentro de un intervalo hasta cierto punto normal siempre que los cambios en HCO_3^- se acompañen de cambios similares en CO_2 , o viceversa. Por ejemplo, el pH permanecerá en 7,4 cuando el HCO_3^- plasmático se haya incrementado de 24 mEq/l a 48 mEq/l siempre que los niveles de CO_2 se hayan duplicado. Del mismo modo, el pH permanecerá en 7,4 cuando el HCO_3^- plasmático haya disminuido de 24 mEq/l a 12 mEq/l siempre que los niveles de CO_2 se hayan reducido a la mitad. El pH plasmático sólo indica el equilibrio o relación y no dónde se originan los problemas⁶.

Regulación del pH

El pH de los líquidos corporales (o cambio en la concentración de H^+) está regulado por 3 mecanismos principales:

1. Los sistemas amortiguadores químicos de los líquidos corporales, que se combinan de inmediato con excesos de ácidos o bases para evitar cambios grandes de pH
2. Los pulmones, que controlan la eliminación de CO_2 .
3. Los riñones, que eliminan H^+ y reabsorben y generan nuevo HCO_3^- .

Sistemas amortiguadores químicos

La regulación momento a momento del pH depende de sistemas amortiguadores químicos de los líquidos intracelular (LIC) y extracelular (LEC). Según el análisis anterior, un *sistema amortiguador* consta de una base débil y su par ácido conjugado o un ácido débil y su par base conjugada. En el proceso de impedir grandes cambios de pH, el sistema intercambia un ácido fuerte por un ácido débil o una base fuerte por una base débil.

Los 3 sistemas amortiguadores principales que protegen el pH de los líquidos corporales son

1. El sistema amortiguador de bicarbonato.
2. Proteínas.
3. El sistema de intercambio de H^+/K^+ transcelular^{1, 3, 7, 8}.

Estos sistemas amortiguadores actúan de inmediato para combinarse con ácidos o bases en exceso y evitar que ocurran grandes cambios de pH durante el tiempo que los mecanismos respiratorios y renales toman para volverse efectivos. Aun cuando estos sistemas amortiguadores actúen de inmediato, tienen un efecto limitado en el pH y no pueden corregir cambios grandes o de largo plazo⁷.

El hueso representa una fuente adicional de amortiguación acidobásica⁵. Los iones H^+ en exceso pueden intercambiarse por Na^+ y K^+ en la superficie ósea, y la disolución de los minerales óseos con liberación de compuestos como bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y carbonato de calcio ($CaCO_3$) en el LEC puede emplearse para amortiguar el exceso de ácidos. Se estima que el 40% de la amortiguación de una carga aguda de ácido tiene lugar en el hueso. La función de las soluciones amortiguadoras óseas es aun mayor en presencia de acidosis crónica. Las consecuencias de la amortiguación ósea incluyen desmineralización del hueso y predisposición al desarrollo de cálculos renales por incremento de la excreción urinaria de calcio. Las personas con enfermedad renal crónica están en riesgo particular de pérdida de calcio óseo por retención de ácido.

Sistema amortiguador de bicarbonato. El sistema amortiguador de HCO_3^- , que es la solución amortiguadora de LEC más poderosa, utiliza H_2CO_3 como su ácido débil y una sal de bicarbonato como el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) como su base débil^{1, 2}. Sustituye el H_2CO_3 débil por un ácido fuerte como el ácido clorhídrico ($HCl + NaHCO_3 \times H_2CO_3 + NaCl$) o la base de bicarbonato débil por una base fuerte como el hidróxido de sodio ($NaOH + H_2CO_3 \times NaHCO_3 + H_2O$). El sistema amortiguador de bicarbonato es un sistema con

eficiencia particular porque sus componentes pueden agregarse o eliminarse fácilmente del cuerpo^{1 a 3}. El metabolismo proporciona un suministro amplio de CO₂ que puede reemplazar cualquier H₂CO₃ que se haya perdido cuando se agrega base en exceso y el CO₂ puede eliminarse con facilidad cuando se agrega ácido en exceso. Del mismo modo, el riñón es capaz de conservar o formar nuevo HCO₃⁻ cuando se agrega ácido en exceso y puede excretar HCO₃⁻ cuando se agrega base en exceso.

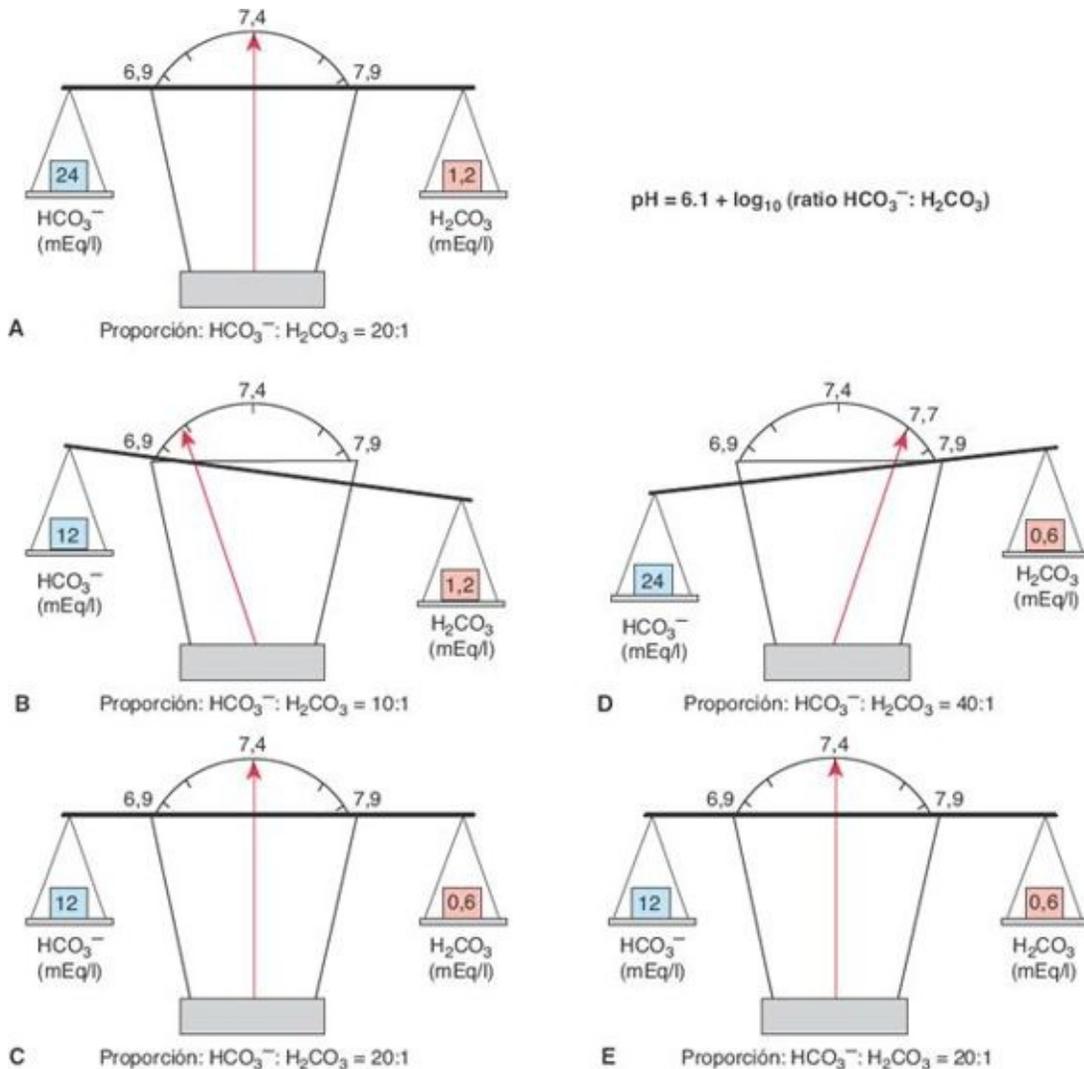


FIGURA 40-2 • Estados normales y compensados de pH y equilibrio acidobásico representados como una balanza. (A) Cuando la proporción entre bicarbonato (HCO₃⁻) y ácido carbónico (H₂CO₃, CO₂ arterial × 0,03) = 20:1, el pH = 7,4 (B) Acidosis metabólica con una proporción HCO₃⁻:H₂CO₃ de 10:1 y un pH de 7,1. (C) La compensación respiratoria disminuye el H₂CO₃ a 0,6 mEq/l y regresa la proporción HCO₃⁻:H₂CO₃ 20:1 y el pH a 7,4. (D) Alcalosis respiratoria con una proporción HCO₃⁻:H₂CO₃ de 40:1

y un pH de 7,7. (E) La compensación renal elimina HCO_3^- , lo que reduce los niveles séricos a 12 mEq/l y regresa la proporción $\text{HCO}_3^-:\text{H}_2\text{CO}_3$ a 20:1 y el pH a 7,4. En condiciones normales, estos mecanismos compensatorios son capaces de amortiguar grandes cambios de pH pero no devuelven el pH por completo a lo normal como se ilustra aquí (de Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.) (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3ª ed., p. 445). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Sistemas amortiguadores de proteína. Las proteínas son los sistemas amortiguadores corporales más grandes^{1, 2}. Las proteínas son **anfotéricas**, lo que significa que pueden funcionar como ácidos o bases. Contienen muchos grupos ionizables que pueden liberar o unirse a H^+ . Las soluciones amortiguadoras de proteína se localizan en gran medida en las células y los iones H^+ y el CO_2 se difunden por las membranas celulares para ser amortiguados por proteínas intracelulares. La albúmina y las globulinas plasmáticas son las principales soluciones amortiguadoras en el compartimiento vascular.

Intercambio hidrógeno-potasio. El intercambio transcompartimental de H^+ y iones potasio (K^+) constituye otro importante sistema para regular el equilibrio acidobásico. Ambos iones tienen cargas positivas y ambos se mueven libremente entre los compartimientos de LIC y LEC. Cuando hay exceso de H^+ en el LEC, se mueve hacia el LIC en intercambio por K^+ , y cuando hay exceso de K^+ en el LEC, se mueve hacia el LIC en intercambio por H^+ . Así, las alteraciones de los niveles de potasio pueden afectar el equilibrio acidobásico y es posible que los cambios en el equilibrio acidobásico afecten los niveles de potasio. Los cambios de potasio tienden a ser más pronunciados en la acidosis metabólica que en la acidosis respiratoria³. Además, la acidosis metabólica causada por acumulación de ácidos no orgánicos (p. ej., ácido clorhídrico en la diarrea, ácido fosfórico en la enfermedad renal crónica) produce un mayor incremento de los niveles extracelulares de K^+ que la acidosis ocasionada por una acumulación de ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico, cetoacidosis).

Mecanismos de control respiratorios

La segunda línea de defensa contra las alteraciones acidobásicas es el control de CO_2 extracelular por los pulmones. La ventilación incrementada disminuye la PCO_2 , mientras que la ventilación reducida la incrementa. La PCO_2 sanguínea y el pH son reguladores importantes de la ventilación. Los quimiorreceptores en el tronco encefálico y los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeo y aórtico detectan cambios en la PCO_2 y el pH, y alteran la frecuencia ventilatoria.

Cuando la concentración de H^+ excede lo normal, el sistema respiratorio se

estimula para incrementar la ventilación. Este control de pH es rápido, tiene lugar en minutos y es máximo en 12 h a 24 h. Aunque la respuesta respiratoria es rápida, no regresa por completo el pH a la normalidad. Su efectividad como sistema amortiguador es del 50% al 75%^{1, 2}. Esto significa que si el pH cae de 7,4 a 7,0, el sistema respiratorio puede regresar el pH a un valor cercano a 7,2 a 7,3¹. Sin embargo, al actuar con rapidez evita que se presenten grandes cambios de pH mientras se espera que los riñones, mucho más lentos en reaccionar, respondan.

Aunque el CO₂ cruza de modo fácil la barrera hematoencefálica, hay un retraso para el ingreso de HCO₃⁻. Así, los niveles sanguíneos de HCO₃⁻ cambian más rápido que los niveles de líquido cefalorraquídeo. En la acidosis metabólica, por ejemplo, a menudo hay una disminución primaria de pH de los líquidos cerebrales y una reducción más lenta de HCO₃⁻. Cuando los trastornos metabólicos acidobásicos se corrigen rápidamente, la respuesta respiratoria podría persistir como resultado de un retraso en el ajuste de los niveles de HCO₃⁻ del líquido cefalorraquídeo.

Mecanismos de control renales

Los riñones desempeñan 3 funciones principales en la regulación del equilibrio acidobásico^{2, 4}. La primera es a través de la excreción de H⁺ desde ácidos fijos resultantes del metabolismo de proteínas y lípidos. La segunda se realiza mediante la reabsorción del HCO₃⁻ que se filtra en el glomérulo, de modo que esta solución amortiguadora importante no se pierda en la orina. La tercera es la producción de HCO₃⁻ nuevo que se libera de nuevo hacia la sangre¹. Los mecanismos renales para la regulación del equilibrio acidobásico no pueden ajustar el pH en minutos, como sí lo hacen los mecanismos respiratorios, sino que comienzan a ajustarlo en horas y continúan funcionando durante días hasta que el pH vuelve al intervalo normal o casi normal.

Eliminación de ion hidrógeno y conservación de bicarbonato. Los riñones regulan el pH excretando el exceso de H⁺, reabsorbiendo HCO₃⁻ y produciendo nuevo HCO₃⁻. El bicarbonato se filtra libremente en el glomérulo (alrededor de 4300 mEq/día) y se reabsorbe en los túbulos¹. La pérdida de incluso cantidades pequeñas de HCO₃⁻ afecta la capacidad del cuerpo para amortiguar su carga diaria de ácidos metabólicos. Ya que la cantidad de H⁺ que puede filtrarse en los glomérulos es relativamente pequeña en comparación con HCO₃⁻, su

eliminación depende de la secreción de H^+ de la sangre hacia el filtrado urinario en los túbulos.

La mayor parte (85% al 90%) de la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- se lleva a cabo en el túbulo proximal⁴. El proceso comienza con un sistema de transporte Na^+/H^+ acoplado en el que H^+ se secreta en el líquido tubular y Na^+ se reabsorbe en la célula tubular (figura 40-3). El H^+ secretado se combina con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 . El H_2CO_3 se descompone en CO_2 y H_2O , catalizado por una anhidrasa carbónica del borde en cepillo. CO_2 y H_2O se combinan para formar una nueva molécula de H_2CO_3 en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica. El H_2CO_3 a su vez se disocia en HCO_3^- y H^+ . HCO_3^- se reabsorbe después en la sangre junto con Na^+ y el H^+ recién generado se secreta hacia el líquido tubular para comenzar otro ciclo. Normalmente, sólo unos cuantos de los iones H^+ secretados permanecen en el líquido tubular porque la secreción de H^+ es casi equivalente al número de iones HCO_3^- filtrados en el glomérulo.

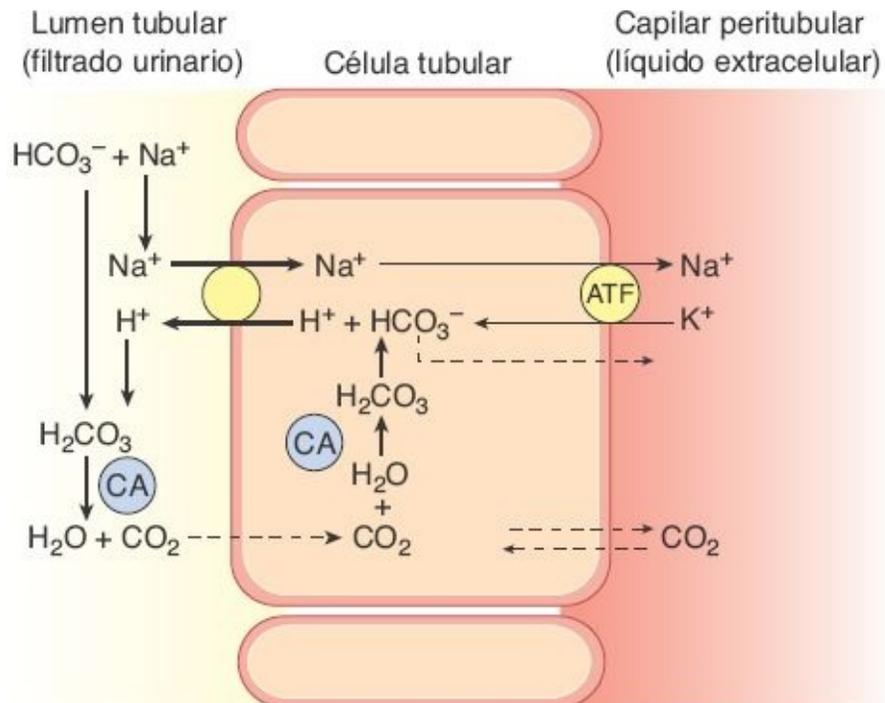


FIGURA 40-3 • Secreción de iones hidrógeno y bicarbonato (HCO_3^-) en una célula tubular renal. El dióxido de carbono (CO_2) se difunde desde el filtrado de la sangre o la orina hacia la célula tubular, donde se combina con agua en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica (CA) que produce ácido carbónico (H_2CO_3). H_2CO_3 se disocia para formar H^+ y HCO_3^- . H^+ se secreta en el líquido tubular en

intercambio por Na^+ . Na^+ y HCO_3^- entran al LEC (ATP, trifosfato de adenosina).

Sistemas amortiguadores tubulares. Puesto que un filtrado urinario en extremo ácido sería lesivo para las estructuras de las vías urinarias, el pH mínimo de la orina es cercano a 4,5^{1, 2}. Una vez que el pH de la orina alcanza este nivel de acidez, la secreción de H^+ cesa. Esto limita la cantidad de H^+ no amortiguado que puede eliminarse por el riñón. Cuando la cantidad de H^+ libre secretado en el líquido tubular amenaza con ocasionar que el pH de la orina se vuelva demasiado ácido, debe transportarse de otra forma. Esto se efectúa combinando iones H^+ con soluciones amortiguadoras intratubulares antes que sean excretados en la orina. Hay 2 sistemas amortiguadores intratubulares importantes: los sistemas amortiguadores de fosfato y amoníaco^{1, 9}. El HCO_3^- que se genera mediante estos 2 sistemas amortiguadores es bicarbonato nuevo, lo que demuestra una de las maneras en que el riñón es capaz de reabastecer los depósitos de HCO_3^- del LEC.

El *sistema amortiguador de fosfato* utiliza HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- que están presentes en el filtrado tubular. Ambas formas de fosfato se vuelven concentradas en el líquido tubular como resultado de su absorción relativamente insuficiente y de la reabsorción de agua del líquido tubular. Otro factor que hace el fosfato tan efectivo como solución amortiguadora urinaria es el hecho de que el pH de la orina es cercano al pK del sistema amortiguador de fosfato. El proceso de secreción de H^+ en los túbulos es el mismo que el empleado para la reabsorción de HCO_3^- . Siempre que hay un exceso de HCO_3^- en el líquido tubular, la mayor parte del H^+ secretado se combina con HCO_3^- . Sin embargo, una vez que todo el HCO_3^- se ha absorbido y ya no está disponible para combinarse con H^+ , cualquier exceso de H^+ se combina con HPO_4^{2-} para formar H_2PO_4^- (figura 40-4). Una vez que H^+ se combina con HPO_4^{2-} , puede excretarse como NaH_2PO_4 , llevándose el exceso de H^+ con él.

Otro sistema amortiguador importante pero más complejo es el *sistema amortiguador de amoníaco*. La excreción de H^+ y la generación de HCO_3^- por el sistema amortiguador de amoníaco se producen en 3 pasos principales:

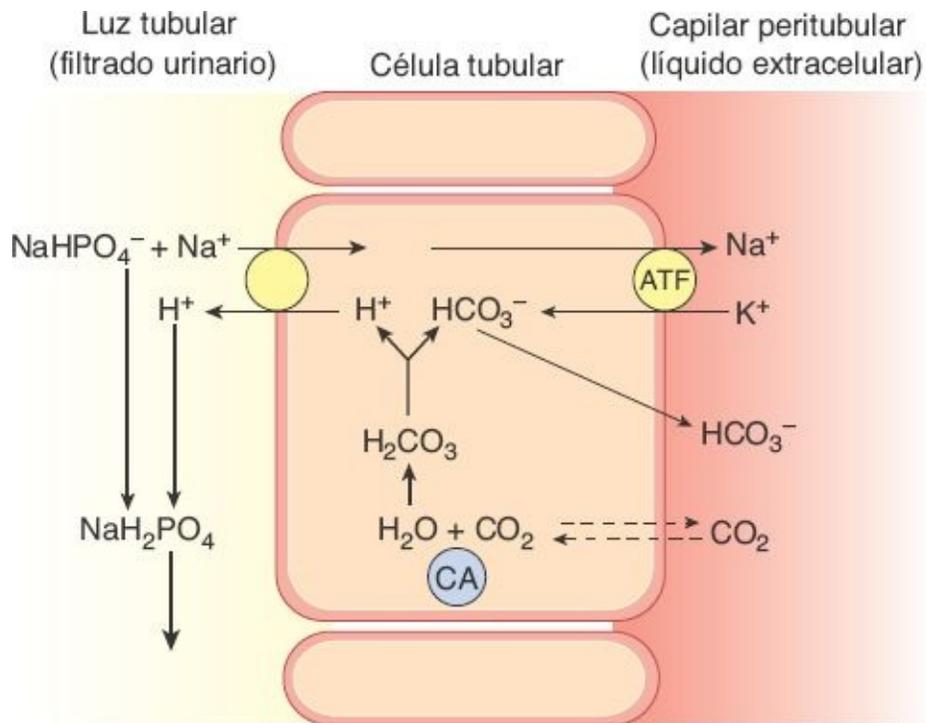


FIGURA 40-4 • Sistema amortiguador de fosfato renal. El ion fosfato monohidrógeno (HPO_4^{2-}) entra al líquido tubular renal en el glomérulo. Un H^+ se combina con HPO_4^{2-} para formar $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ y luego se excreta en la orina en combinación con Na^+ . HCO_3^- se mueve hacia el LEC junto con el Na^+ que se intercambia durante la secreción de H^+ (ATP, trifosfato de adenosina; CA, anhidrasa carbónica).

1. Síntesis de amoníaco (NH_4^+) de la glutamina de aminoácido en el túbulo proximal.
2. Reabsorción y reciclado de NH_4^+ dentro de la porción medular del riñón.
3. Amortiguación de iones H^+ por NH_3 en los túbulos recolectores^{1, 3}.

El resultado del metabolismo del glutamato en el túbulo proximal es la formación de dos iones NH_4^+ y dos iones HCO_3^- ^{1, 3} (figura 40-5). Los 2 iones NH_4^+ son secretados en el líquido tubular por un mecanismo de contratransporte en intercambio por Na^+ . Los 2 iones HCO_3^- salen de la célula tubular junto con el Na^+ reabsorbido para entrar al sistema capilar peritubular. Así, por cada molécula de glutamina que se metaboliza en el túbulo proximal, se secretan 2 iones NH_4^+ en el filtrado tubular y se reabsorben 2 iones HCO_3^- en la sangre. El HCO_3^- generado por este proceso constituye el nuevo HCO_3^- .

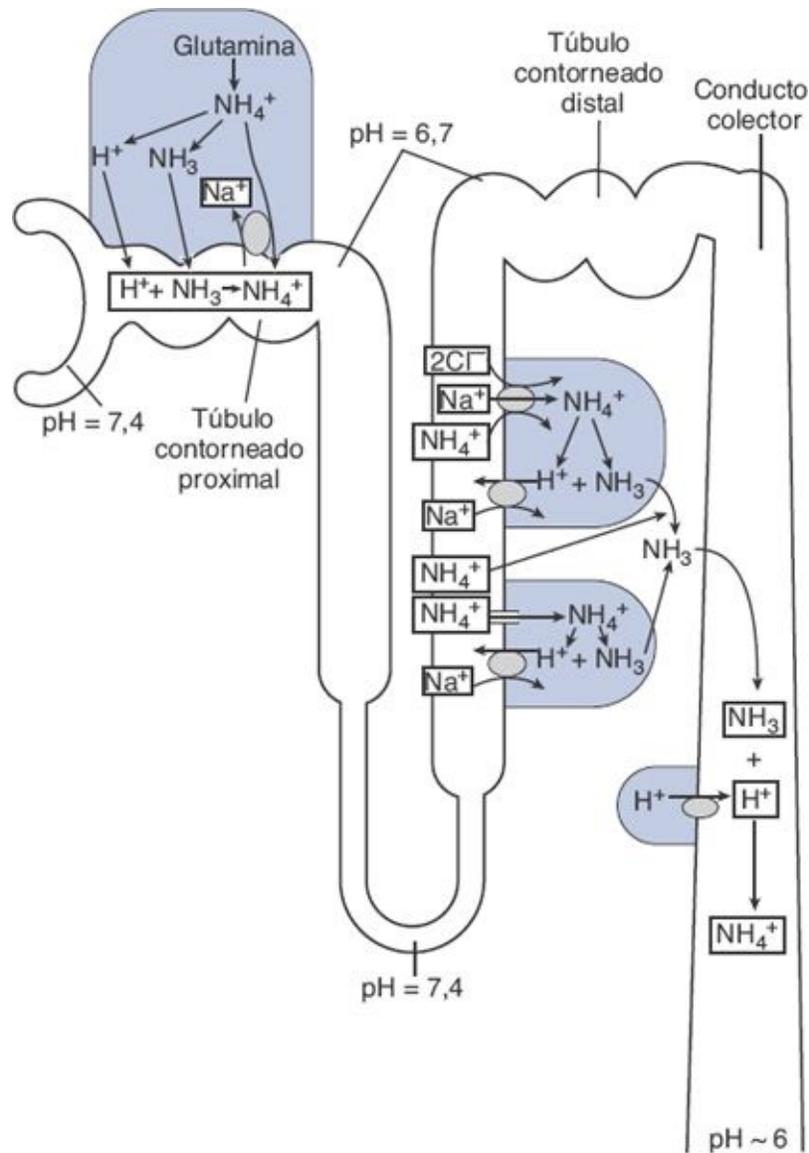


FIGURA 40-5 • Acidificación a lo largo de la nefrona. El pH de la orina tubular disminuye a lo largo del túbulo contorneado proximal, sube por el extremo descendente del asa de Henle, cae a lo largo del extremo ascendente y alcanza sus valores mínimos en los conductos colectores. El amoníaco ($\text{NH}_3 + \text{NH}_4$) se produce principalmente en las células del túbulo proximal y se secreta hacia la orina tubular. NH_4 se reabsorbe en el extremo ascendente grueso y se acumula en la médula del riñón. NH_3 se difunde hacia la orina ácida del conducto colector, donde es atrapado como NH_4 (de Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.) (2009). *Medical physiology: Principles for clinical medicine* (3ª ed., p. 450). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Una porción significativa del NH_4^+ secretado por las células tubulares proximales se reabsorbe en la asa de Henle ascendente gruesa, donde NH_4^+ sustituye a K^+ en el cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ ⁹. El NH_4^+ que es reabsorbido

por el asa de Henle ascendente gruesa se acumula en el intersticio medular del riñón, donde existe en equilibrio con NH_3 (figura 40-5). Aunque tanto NH_4^+ como NH_3 están presentes en el líquido intersticial medular, sólo NH_3 es liposoluble y puede difundirse por las células del conducto colector hacia el líquido tubular. Una vez en el líquido tubular, NH_3 se combina con el H^+ secretado para formar NH_4^+ . NH_4^+ no es liposoluble y, por lo tanto, queda atrapado en el líquido tubular y se excreta en la orina. Nótese que la fuente del H^+ secretado por las células de los túbulos recolectores es CO_2 y H_2O . Así, por cada H^+ que se produce en las células y se secreta, un nuevo HCO_3^- adicional se genera y agrega a la sangre.

Una de las características más importantes del sistema amortiguador de amoníaco es que está sujeto a control fisiológico. En condiciones normales, la cantidad de H^+ eliminado por el sistema amortiguador de amoníaco es cerca del 50% del ácido acético excretado y el 50% del nuevo HCO_3^- regenerado¹. Sin embargo, con la acidosis crónica, puede volverse el mecanismo dominante para la excreción de H^+ y la generación de nuevo HCO_3^- . El intervalo aniónico de la orina, que es un método indirecto para determinar los niveles de NH_4^+ de la orina, puede emplearse para valorar la función renal en términos de eliminación de H^+ .

Intercambio potasio-hidrógeno. Los niveles de K^+ plasmático influyen en la eliminación renal de H^+ y viceversa. La hipopotasemia es un potente estímulo para la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- . Cuando los niveles plasmáticos de K^+ bajan, hay movimiento de K^+ del LIC al compartimiento del LEC y un movimiento recíproco de H^+ del LEC hacia el compartimiento de LIC. Un proceso similar tiene lugar en los túbulos distales del riñón, donde la bomba de intercambio de H^+/K^+ -adenosín trifosfato (ATPasa) reabsorbe de forma activa K^+ y secreta H^+ ^{1, 3}. Una elevación de los niveles plasmáticos de K^+ tiene el efecto opuesto. El equilibrio acidobásico altera de modo similar los niveles plasmáticos de K^+ . Por lo tanto, la acidosis tiende a incrementar la eliminación de H^+ y a disminuir la eliminación de K^+ , con un incremento resultante de los niveles plasmáticos de potasio, mientras que la alcalosis tiende a disminuir la eliminación de H^+ y a incrementar la eliminación de K^+ , con una disminución resultante de los niveles de K^+ ⁵ plasmáticos.

La aldosterona también influye en la eliminación renal de H^+ . Actúa en el

conducto colector para estimular la secreción de H^+ de manera indirecta, al tiempo que incrementa la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ . Así, el hipertiroidismo tiende a conducir a una disminución de los niveles plasmáticos de K^+ y a un incremento del pH debido a la mayor secreción de H^+ , en tanto que el hipoadosteronismo tiene el efecto contrario.

Intercambio cloruro-bicarbonato. Otro mecanismo que los riñones utilizan para regular el HCO_3^- es el intercambio de aniones cloruro-bicarbonato que tiene lugar en asociación con la reabsorción de Na^+ . En condiciones normales, el Cl^- se absorbe junto con Na^+ en los túbulos. En situaciones de agotamiento de volumen por vómito y agotamiento de cloruro, los riñones son forzados a sustituir HCO_3^- por el anión Cl^- , incrementando así su absorción de HCO_3^- . *Alcalosis hipoclorémica* se refiere a un incremento de pH inducido por la reabsorción excesiva de HCO_3^- debida a disminución de los niveles de Cl^- y *acidosis hiperclorémica* designa una disminución de pH como resultado de la reabsorción de HCO_3^- secundaria a incremento de los niveles de Cl^- .

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio que se utilizan para valorar el equilibrio acidobásico incluyen gases sanguíneos arteriales y pH, contenido de CO_2 y niveles de HCO_3^- , exceso o déficit de base e intervalos aniónicos sanguíneos y urinarios. Aunque son útiles para determinar si hay acidosis o alcalosis, las mediciones del pH sanguíneo brindan poca información de la causa del trastorno acidobásico.

Niveles de dióxido de carbono y bicarbonato

El PCO_2 de la medición de gas sanguíneo arterial proporciona un medio para valorar el componente respiratorio del equilibrio acidobásico. Los gases sanguíneos arteriales se utilizan porque los gases sanguíneos venosos son muy variables, dependiendo de las demandas metabólicas de los distintos tejidos que confluyen en la vena de la que se extrae la muestra. Los niveles de H_2CO_3 puede determinarse a partir de las mediciones de gases sanguíneos arteriales por medio de la PCO_2 y el coeficiente de solubilidad de CO_2 (la PCO_2 arterial normal es 35 mm Hg a 45 mm Hg). Los gases sanguíneos arteriales proveen también una medida de los niveles de oxígeno sanguíneo (PO_2). Esta medida puede ser importante para la valorar la función respiratoria.

El contenido de CO₂ se refiere al CO₂ total en la sangre, incluido el CO₂ disuelto, que está contenido en HCO₃⁻, y que se une a hemoglobina (carbaminohemoglobina [CO₂HHb]). El intervalo normal de valores para la concentración venosa de HCO₃⁻ es 24 mEq/l a 31 mEq/l (24 mmol/l a 31 mmol/l) y para la arterial es 22 mEq/l a 26 mEq/l.

Exceso o déficit de base

El exceso o déficit total de base, llamado también *base amortiguador sanguínea total* mide el nivel de todos los sistemas amortiguadores de la sangre: hemoglobina, proteína, fosfato y HCO₃⁻. El exceso o déficit de base describe la cantidad de ácido fijo o base que debe agregarse a una muestra de sangre para alcanzar un pH de 7,4 (normal: ± 2 mEq/l)¹⁰. Para propósitos clínicos, el exceso o déficit de base puede considerarse una medida del exceso o déficit de bicarbonato e indica un cambio no respiratorio en el equilibrio acidobásico. Un exceso de base indica alcalosis metabólica y un déficit de base, acidosis metabólica.

Intervalo aniónico

Intervalo aniónico (IA), un concepto diagnóstico, describe la diferencia entre la concentración plasmática del catión principal medido (Na⁺) y la suma de los aniones medidos (Cl⁻ y HCO₃⁻)^{1, 11}. Esta diferencia representa la concentración de aniones no medidos, como fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos y proteínas (figura 40-6). Normalmente, el IA medido por espectrometría de emisión atómica de llama varía entre 8 mEq/l y 16 mEq/l (un intervalo de 12 mEq/l a 20 mEq/l es normal cuando se incluye el potasio en el cálculo)^{1, 12, 13}. Como la albúmina es un anión, a menudo se mide y emplea para determinar el IA en personas con niveles reducidos de albúmina. Por cada disminución de 1 g/dl en la concentración plasmática de albúmina, debe añadirse un factor de corrección al intervalo que se calcula con la fórmula: $IA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ ^{7, 14}. Por lo general, el intervalo aniónico se utiliza para diagnosticar las causas de acidosis metabólica^{4, 15}. En afecciones como acidosis láctica y cetoacidosis secundarias a concentraciones altas de ácidos metabólicos se encuentra un nivel incrementado^{1, 13}. Un IA bajo se observa en padecimientos que producen una disminución de los aniones no medidos (sobre todo albúmina) o un aumento de los cationes no medidos. Esto último puede presentarse en hiperpotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, intoxicación por litio o mieloma múltiple, en

el que se produce una cantidad anómala de inmunoglobulina¹⁰.

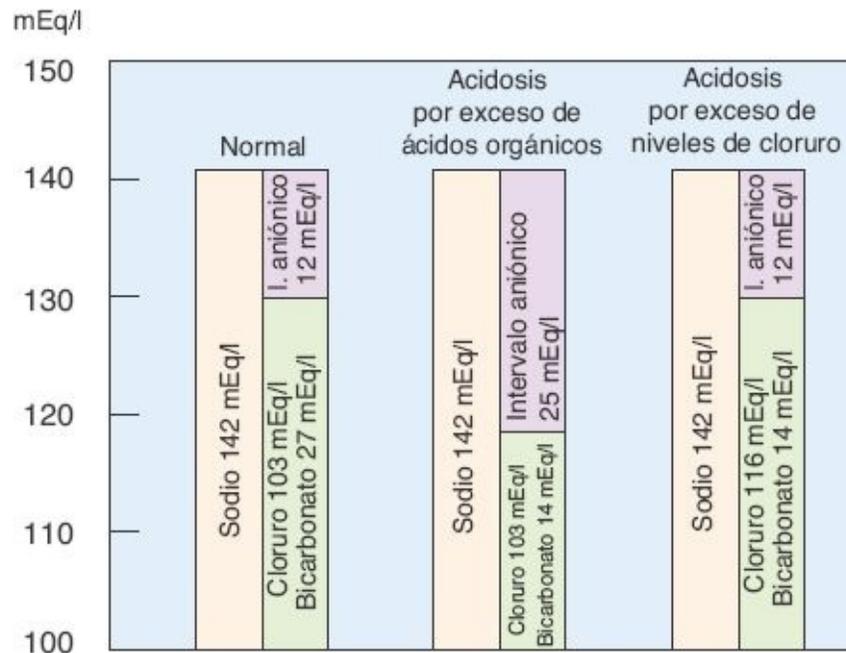


FIGURA 40-6 • Intervalo aniónico en la acidosis debida a exceso de ácidos metabólicos y exceso de niveles de cloruro plasmático. Los aniones no medidos como fosfatos, sulfatos y ácidos orgánicos incrementan el intervalo aniónico porque reemplazan bicarbonato. Esto asume que no hay ningún cambio en el contenido de sodio.

El intervalo aniónico de la orina es útil como herramienta diagnóstica¹³. Las determinaciones urinarias de electrolito no incluyen bicarbonato. En su lugar, el intervalo aniónico de la orina emplea la diferencia entre los cationes (Na^+ y K^+) y aniones (Cl^-) mensurables para proporcionar un estimado de la excreción de ion amonio (NH_4^-)¹³. Ya que el amonio es un catión, el valor del intervalo aniónico se vuelve más negativo cuando el nivel de ion amonio se incrementa. En personas normales que secretan 20 mmol a 40 mmol de amonio por litro, el intervalo aniónico de la orina es cercano a cero, lo que representa electroneutralidad. En la acidosis metabólica, la cantidad medida de NH_4^- debe aumentar si la excreción renal de H^+ está intacta; como resultado, el intervalo aniónico de la orina se vuelve más negativo.



La función corporal normal depende de la regulación precisa del equilibrio acidobásico. El pH del LEC normalmente se mantiene dentro del intervalo fisiológico estrecho de 7,35 a 7,45. Los procesos metabólicos producen ácidos metabólicos fijos o no volátiles que deben amortiguarse y eliminarse del organismo. El ácido no volátil, H_2CO_3 , está en equilibrio con el CO_2 disuelto, que se elimina a través de los pulmones. Los ácidos metabólicos no volátiles, que se derivan sobre todo del metabolismo de proteínas y el metabolismo incompleto de carbohidratos y grasas, se excretan por los riñones. Es la relación de la concentración entre HCO_3^- y CO_2 disuelto (concentración de H_2CO_3) la que determina el pH de los LEC. Cuando esta relación es 20:1, el pH es 7,4.

La capacidad del cuerpo para mantener el pH dentro del intervalo fisiológico normal depende de los mecanismos respiratorios y renales, y de

las soluciones amortiguadoras químicas en el LIC y el LEC, de los que el más importante es el sistema amortiguador HCO_3^- . La regulación respiratoria del pH es rápida pero no regresa el pH por completo a su valor normal. Los riñones contribuyen a la regulación del pH al eliminar iones H^+ , conservar iones HCO_3^- y producir nuevos iones HCO_3^- . En el proceso de eliminación de H^+ , se utilizan los sistemas amortiguadores fosfato y amoníaco. La distribución de cationes intercambiables (K^+ y H^+) y aniones (Cl^- y HCO_3^-) también afecta el pH corporal.

Las pruebas de laboratorio que se emplean para valorar el equilibrio acidobásico incluyen mediciones de gas sanguíneo arterial, contenido de CO_2 y niveles de HCO_3^- , exceso o déficit de base y el intervalo aniónico. El exceso o déficit de base describe la cantidad de un ácido fijo o base que debe agregarse a una muestra de sangre para

alcanzar un pH de 7,4. El intervalo aniónico describe la diferencia entre la concentración plasmática del catión principal medido (Na^+) y la suma de los aniones (Cl^- y HCO_3^-). Esta diferencia representa la concentración de aniones no medidos, como fosfatos, sulfatos y ácidos orgánicos, que están presentes. El intervalo aniónico de la orina utiliza la diferencia entre los cationes (Na^+ y K^+) y los aniones (Cl^-) mensurables para proporcionar un estimado de la excreción de ion amonio (NH_4^+) y la capacidad renal para eliminar el exceso de H^+ .



TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir *acidosis metabólica, alcalosis metabólica, acidosis respiratoria y alcalosis respiratoria.*
- Describir las causas frecuentes de acidosis metabólica y respiratoria, y alcalosis metabólica y respiratoria.
- Contrastar y comparar las manifestaciones clínicas y tratamientos de acidosis metabólica y respiratoria, y alcalosis metabólica y respiratoria.

Los términos *acidosis* y *alcalosis* describen los padecimientos clínicos que

surgen como resultado de cambios en las concentraciones de CO_2 y HCO_3^- disueltos. Un álcali representa una combinación de uno o más metales alcalinos como sodio o potasio con un ion muy básico como un ion hidroxilo (OH^-). El bicarbonato de sodio es el álcali principal en el LEC. Aunque las definiciones difieren un poco, los términos *álcali* y *base* a menudo se emplean de modo intercambiable. Por consiguiente, el término *alcalosis* significa lo opuesto a *acidosis*. De ordinario, los desequilibrios acidobásicos producen acidosis. La alcalosis suele ser compensatoria⁶.

TABLA 40-1 RESUMEN DE TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES Y SUS RESPUESTAS COMPENSATORIAS

DESEQUILIBRIO ACIDOBÁSICO	TRASTORNO PRIMARIO	COMPENSACIÓN RESPIRATORIA Y RESPUESTA PREDICHA*	COMPENSACIÓN RENAL Y RESPUESTA PREDICHA†
Acidosis metabólica	↓ pH y HCO_3^- $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$	↑ ventilación y ↓ PCO_2 $1 \text{ mEq/l } \downarrow \text{HCO}_3^- \rightarrow$ $1 \text{ a } 1,2 \text{ mm Hg } \downarrow \text{PCO}_2$	↑ excreción de H^+ ↑ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal
Alcalosis metabólica	↑ pH y HCO_3^- $\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mEq/l}$	↓ ventilación y ↑ PCO_2 1 $\text{mEq/l } \uparrow \text{HCO}_3^- \rightarrow 0,7 \text{ mm}$ $\text{Hg } \uparrow \text{PCO}_2$	↓ excreción de H^+ y ↓ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal
Acidosis respiratoria	↓ pH y ↑ PCO_2 $\text{PCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$	Ninguna	↑ excreción de H^+ ↑ reabsorción de HCO_3^- si no hay enfermedad renal <i>Aguda: 1 mm Hg ↑ $\text{PCO}_2 \rightarrow 0,1 \text{ mEq/l } \uparrow \text{HCO}_3^-$</i> <i>Crónica: 1 mm Hg ↑ $\text{PCO}_2 \rightarrow 0,3 \text{ mEq/l } \uparrow \text{HCO}_3^-$</i>
Alcalosis respiratoria	↑ pH y ↓ PCO_2 $\text{PCO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$	Ninguna	↓ excreción de H^+ y ↓ reabsorción de HCO_3^- <i>Aguda: 1 mm Hg ↓ $\text{PCO}_2 \rightarrow 0,2 \text{ mEq/l } \downarrow \text{HCO}_3^-$</i> <i>Crónica: 1 mm Hg ↓ $\text{PCO}_2 \rightarrow 0,4 \text{ mEq/l } \downarrow \text{HCO}_3^-$</i>

Nota: las respuestas compensatorias predichas están en *cursivas*.

*Si los valores sanguíneos son los mismos que los valores compensatorios predichos, está presente un trastorno acidobásico simple; si los valores son diferentes, está presente un trastorno mixto acidobásico⁶.

†Compensación renal aguda se refiere a una duración de minutos a varias horas; compensación renal crónica designa una duración de varios días⁶.

Trastornos acidobásicos metabólicos o respiratorios

Hay 2 tipos de trastornos acidobásicos: metabólico y respiratorio (tabla 40-1). Los *trastornos metabólicos* producen una alteración en la concentración plasmática de HCO_3^- y son resultado de la adición o pérdida de ácido o álcali no volátil del LEC. Una reducción de pH debida a una disminución de HCO_3^- se llama *acidosis metabólica* y una elevación del pH secundaria a niveles incrementados de HCO_3^- se denomina *alcalosis metabólica*. Los *trastornos respiratorios* conllevan una alteración de la PCO_2 , que refleja incremento o disminución de la ventilación alveolar. La *acidosis respiratoria* se caracteriza por un descenso del pH, que refleja una disminución de la ventilación y un incremento de PCO_2 . La *alcalosis respiratoria* implica un incremento de pH que

es consecuencia de un aumento de la ventilación alveolar y una disminución de PCO_2 .

Mecanismos compensatorios

Por lo general, acidosis y alcalosis implican un *fenómeno primario* o *iniciador* y un *estado compensatorio* o *adaptativo* que se deriva de mecanismos homeostáticos que intentan corregir o evitar grandes cambios de pH. Por ejemplo, una persona podría tener acidosis metabólica primaria como resultado de sobreproducción de cetoácidos y alcalosis respiratoria debida a un incremento compensatorio de la ventilación (tabla 40-1).

Los mecanismos compensatorios constituyen un medio para controlar el pH cuando la corrección es imposible o no puede lograrse de inmediato. Con frecuencia, los mecanismos compensatorios son medidas temporales que permiten la supervivencia mientras el cuerpo intenta corregir el trastorno primario. La compensación requiere el empleo de mecanismos que son diferentes de los que causaron el trastorno primario. Por ejemplo, los pulmones no pueden compensar la acidosis respiratoria ocasionada por enfermedad pulmonar ni los riñones pueden compensar la acidosis metabólica resultante de enfermedad renal crónica. No obstante, el cuerpo puede emplear mecanismos renales para compensar cambios de pH inducidos por problemas respiratorios y puede emplear mecanismos respiratorios para compensar los cambios inducidos por el metabolismo en el equilibrio acidobásico. Como los mecanismos compensatorios se vuelven más efectivos con el tiempo, a menudo hay diferencias entre el nivel de cambio de pH que se presenta en los trastornos acidobásicos agudos y crónicos. Existe una distinción entre trastornos acidobásicos respiratorios crónicos, pero no para trastornos acidobásicos metabólicos³. Esta diferencia se debe al hecho de que la compensación renal para un trastorno respiratorio podría tomar días, pero la compensación respiratoria para un trastorno metabólico se da dentro de minutos a horas³.

Trastornos acidobásicos simples o mixtos

Hasta aquí se han analizado los trastornos acidobásicos como si existieran como un solo trastorno primario como la acidosis metabólica, que se acompaña de una respuesta compensatoria predicha (es decir, hiperventilación y alcalosis respiratoria). Sin embargo, no es infrecuente que las personas experimenten más de un trastorno primario o un trastorno mixto^{3, 16}. Por ejemplo, una persona podría presentarse con una baja concentración plasmática de HCO_3^- debida a

acidosis metabólica y una PCO_2 alta secundaria a enfermedad pulmonar crónica. Los valores para las respuestas compensatorias renales o respiratorias predichas pueden emplearse en el diagnóstico de estos trastornos acidobásicos mixtos³ (tabla 40-1). Si los valores para la respuesta compensatoria caen fuera de los valores plasmáticos predichos, puede concluirse que hay más de un trastorno (es decir, un trastorno mixto). Ya que la respuesta respiratoria a cambios de HCO_3^- tiene lugar casi de inmediato, hay sólo una respuesta compensatoria predicha para los trastornos acidobásicos metabólicos primarios. Esto contrasta con los trastornos respiratorios primarios, que tienen 2 intervalos de valores predichos, uno para la respuesta aguda y otro para la respuesta crónica. La compensación renal toma varios días para ser por completo efectiva. La respuesta compensatoria aguda representa los niveles de HCO_3^- antes que la compensación renal se presente y la respuesta crónica después de que ocurrió. Así, los valores para el pH plasmático tienden a ser más normales en la fase crónica.

PUNTOS CLAVE

DESEQUILIBRIO METABÓLICO ACIDOBÁSICO

- La acidosis metabólica puede definirse como una disminución plasmática de HCO_3^- y pH que es causada por exceso de producción o acumulación de ácidos fijos o pérdida de ion HCO_3^- . Las respuestas compensatorias incluyen incremento de la ventilación y eliminación de CO_2 , y reabsorción y generación de bicarbonato por el riñón.
- La alcalosis metabólica puede definirse como un incremento plasmático de HCO_3^- y pH que es iniciado por pérdida excesiva de ion H^+ o ganancia de HCO_3^- y mantenido por padecimientos que deterioran la capacidad renal para excretar el exceso de ion HCO_3^- . Las respuestas compensatorias incluyen reducción de la frecuencia respiratoria con retención de PCO_2 e incremento de la eliminación de HCO_3^- por el riñón.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica conlleva un descenso de la concentración plasmática de HCO_3^- junto con una disminución de pH. En la acidosis metabólica, el cuerpo compensa la disminución de pH incrementando la frecuencia respiratoria en un esfuerzo por disminuir los niveles de PCO_2 y H_2CO_3 . Puede esperarse que la PCO_2 disminuya 1 mm Hg a 1,5 mm Hg por cada disminución de 1 mEq/l de HCO_3^- ^{3, 17}.

Etiología

La acidosis metabólica puede deberse a uno o más de los siguientes mecanismos:

1. Mayor producción de ácidos metabólicos fijos o ingestión de ácidos fijos como el ácido salicílico.
2. Incapacidad renal para excretar los ácidos fijos producidos por el metabolismo normal.
3. Pérdida excesiva de bicarbonato a través de los riñones o el tubo digestivo.
4. Incremento de la concentración plasmática del ion cloruro⁵ (Cl^-).

El intervalo aniónico es útil para determinar la causa de la acidosis metabólica (recuadro 40-1). La presencia de ácidos metabólicos en exceso produce un incremento del intervalo aniónico cuando la sal sódica del ácido ofensor (p. ej., lactato de sodio) reemplaza el bicarbonato. La diarrea es la causa más frecuente de acidosis metabólica con IA normal¹. Cuando la acidosis es resultado de incremento de las concentraciones plasmáticas de Cl^- (p. ej., acidosis hiperclorémica), el intervalo aniónico permanece también dentro de los niveles normales. La regla nemotécnica MUDPILES puede emplearse para recordar las causas más comunes de acidosis con IA alto (metanol, uremia, cetoacidosis diabética, paraldehído, isoniácida, ácido láctico, etanol [etilenglicol] y salicilatos [inanición])¹⁸. Las causas de la acidosis metabólica se resumen en la tabla 40-2.

Acidosis láctica. La acidosis láctica aguda es el tipo más común de acidosis metabólica en personas hospitalizadas y se desarrolla cuando hay producción excesiva o eliminación reducida de ácido láctico de la sangre⁷. El ácido láctico se produce mediante el metabolismo anaeróbico de la glucosa. La mayoría de casos de acidosis láctica se debe a aporte inadecuado de oxígeno, como en el *shock* o el paro cardíaco^{7, 19}. Tales padecimientos no sólo incrementan la producción de ácido láctico, sino que tienden a deteriorar su eliminación como resultado de perfusión hepática y renal insuficiente. Las tasas de mortalidad son

altas para personas con acidosis láctica debido a *shock* o hipoxia tisular²⁰. A menudo, la septicemia grave también se relaciona con acidosis láctica²¹. La acidosis láctica puede presentarse durante períodos de ejercicio intenso en los que las necesidades metabólicas de los músculos exceden su capacidad aeróbica para producir ATF, lo que causa que reviertan el metabolismo anaeróbico y la producción de ácido láctico¹⁹.

RECUADRO 40-1

EL INTERVALO ANIÓNICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ACIDOSIS METABÓLICA

Intervalo aniónico reducido (< 8 mEq/l)¹³

Hipoalbuminemia (disminución de aniones no medidos).
Mieloma múltiple (incrementos de aniones no medidos).
Incremento de cationes no medidos (hiperpotasemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, intoxicación con litio).

Intervalo aniónico incrementado (< 16 mEq/l)¹³

Presencia de anión metabólico no medido.
Cetoacidosis diabética.
Acidosis láctica.
Inanición.
Insuficiencia renal.
Presencia de fármaco o anión químico.
Envenenamiento por salicilato.
Envenenamiento por metanol.
Envenenamiento por etilenglicol.

Intervalo aniónico normal (8 mEq/l-16 mEq/l)¹³

Pérdida de bicarbonato.
Diarrea.
Pérdida de líquido pancreático.
Ileostomía (no adaptada).

Retención de cloruro.
 Acidosis tubular renal.
 Vejiga ileal.
 Nutrición parenteral (arginina, histidina y lisina).

TABLA 40-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ACIDOSIS METABÓLICA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Exceso de ácidos metabólicos (intervalo aniónico incrementado)	pH sanguíneo, HCO_3^- , CO_2 pH disminuido
Producción excesiva de ácidos metabólicos	HCO_3^- (primario) disminuido
Acidosis láctica (p. ej., ejercicio extenuante)	PCO_2 (compensatoria) disminuida
Cetoacidosis diabética	Función gastrointestinal
Cetoacidosis alcohólica	Anorexia
Ayuno e inanición	Náuseas y vómito
Envenenamiento (p. ej., isoniácida, salicilato, metanol, paraldehído, etilenglicol)	Dolor abdominal
Eliminación deteriorada de ácidos metabólicos	Función neural
Insuficiencia renal o disfunción	Debilidad
Acidosis urémica (p. ej., insuficiencia renal grave)	Letargo
Pérdida excesiva de bicarbonato (intervalo aniónico normal)	Malestar general
Pérdida de secreciones intestinales	Confusión
Diarrea (grave)	Estupor
Succión intestinal	Coma
Fístula intestinal o biliar	Depresión de las funciones vitales
Pérdidas renales incrementadas	Función cardiovascular
Acidosis tubular renal	Vasodilatación periférica
Tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica	Frecuencia cardíaca disminuida
Hipoaldosteronismo	Arritmias cardíacas
Niveles incrementados de cloruro (intervalo aniónico normal)	Piel
Reabsorción excesiva de cloruro por el riñón	Caliente y ruborizada
Infusiones de cloruro de sodio	Sistema esquelético
Tratamiento con cloruro de amonio	Enfermedad ósea (p. ej., acidosis crónica)
Hiperalimentación parenteral	Signos de compensación
	Frecuencia incrementada y profundidad de respiración (es decir, respiración de Kussmaul)
	Hiperpotasemia
	Orina ácida
	Incremento de amoníaco en la orina

La acidosis láctica se relaciona con trastornos en los que la hipoxia tisular no parece estar presente. Se ha descrito en personas con leucemia, linfomas y otros cánceres; aquellas con diabetes mal controlada; y en quienes tienen insuficiencia hepática grave⁷. Los mecanismos que causan acidosis láctica en estas afecciones se entienden muy poco. Algunos padecimientos como las neoplasias pueden producir incrementos locales del metabolismo tisular y la producción de lactato, o interferir con el flujo sanguíneo a células no cancerosas.

Diversos fármacos producen acidosis láctica mortal al inhibir la función mitocondrial. Estos medicamentos incluyen los antidiabéticos biguanida (metformina)^{19, 22} y los inhibidores nucleósidos antirretrovirales de la transcriptasa inversa (NRTI, por siglas en inglés) (p. ej., zidovudina [AZT]) que se emplean para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)¹⁹.

Una forma relativamente rara de acidosis láctica, llamada acidosis láctica-D, puede presentarse en personas con trastornos intestinales que implican la generación y absorción de ácido láctico-d (el ácido láctico l es la causa usual de acidosis láctica)²³ Se observa más comúnmente en personas sometidas a intervención quirúrgica de derivación yeyunoileal para el tratamiento de la obesidad o quienes tienen síndrome de intestino corto, en el que la absorción de carbohidratos en el intestino delgado está afectada²³. En estos casos, el carbohidrato no absorbido se libera al colon, donde se convierte en ácido láctico-d mediante un crecimiento excesivo de anaeróbicos grampositivos. Las personas con acidosis láctica-D experimentan períodos episódicos de acidosis metabólica que a menudo surgen al ingerir una comida con alto contenido de carbohidratos. Las manifestaciones neurológicas incluyen confusión, ataxia cerebelosa, habla inarticulada y pérdida de memoria. Es posible que se quejen de que se sienten (o parecen) intoxicados. El tratamiento incluye la administración de agentes antimicrobianos para disminuir el número de microorganismos productores de ácido láctico-d en el intestino junto con una dieta baja en carbohidratos.

Cetoacidosis. Los cetoácidos (es decir, ácido acetoacético y β -hidroxibutírico), que se producen en el hígado a partir de ácidos grasos, son la fuente de combustible para muchos tejidos corporales. Una sobreproducción de cetoácidos tiene lugar cuando las reservas de carbohidratos son inadecuadas o cuando el cuerpo no puede utilizar los carbohidratos disponibles como combustible. En estas condiciones, los ácidos grasos se movilizan del tejido adiposo y se liberan en el hígado, donde se convierten en cetonas. La cetoacidosis se desarrolla cuando la producción de cetona en el hígado excede el empleo tisular⁴.

La causa más común de cetoacidosis es la diabetes mellitus no controlada, en la que una insuficiencia de insulina conduce a la liberación de ácidos grasos de células adiposas con producción subsecuente de exceso de cetoácidos^{2, 7}. La cetoacidosis también puede desarrollarse como resultado de ayuno o privación de alimento, durante la cual la falta de carbohidratos produce un estado autolimitado de cetoacidosis^{4, 12}.

Las cetonas se forman durante la oxidación de alcohol, un proceso que se efectúa en el hígado. Una afección llamada *cetoacidosis alcohólica* puede

desarrollarse en personas que consumen alcohol en exceso y puede ser clínicamente mortal^{4, 24}. Por lo general, sigue a la ingesta prolongada de alcohol, en particular si se acompaña de baja ingesta alimentaria y vómito, cuyo resultado es el empleo de ácidos grasos como fuente de energía. La hipoglucemia secundaria a inhibición de la síntesis de glucosa inducida por el alcohol (es decir, gluconeogénesis) y la eliminación deteriorada de cetonas por los riñones como resultado de la deshidratación pueden intensificar la formación de cetonas. Un déficit de volumen de LEC causado por vómito e ingesta reducida de líquidos a menudo contribuye a la acidosis. Muchos otros factores, como incrementos de las concentraciones de cortisol, hormona del crecimiento, glucagon y catecolaminas, median la liberación de ácidos grasos libres y, por lo tanto, contribuyen al desarrollo de cetoacidosis alcohólica.

Toxicidad por salicilatos. Los salicilatos son otra fuente potencial de ácidos metabólicos. El ácido acetilsalicílico (aspirina) se absorbe fácilmente en el estómago y el intestino delgado, y luego se convierte con rapidez en ácido salicílico en el cuerpo^{4, 24}. Aunque el ácido acetilsalicílico es la causa más común de toxicidad por salicilatos, otras preparaciones de salicilatos como salicilato de metilo, salicilato de sodio y ácido salicílico podrían producir efectos similares. La sobredosis de salicilatos causa efectos tóxicos graves, incluso la muerte. La ingestión aguda, con base en el peso, de 150 mg/kg o 6,5 g de ácido acetilsalicílico requiere enviar al paciente a la sala de urgencias para evitar una fatalidad²⁵.

Diversas alteraciones acidobásicas se presentan con la toxicidad por salicilatos. Los salicilatos cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan de modo directo el centro respiratorio, causando hiperventilación y alcalosis respiratoria. Los riñones compensan mediante la secreción de mayores cantidades de HCO_3^- , K^+ y Na^+ , lo que contribuye al desarrollo de acidosis metabólica. Los salicilatos también interfieren con el metabolismo de carbohidratos, con producción de ácidos metabólicos resultante.

Uno de los tratamientos para la toxicidad por salicilatos es la *alcalinización* del plasma. El ácido salicílico, un ácido débil, existe en equilibrio con el anión salicilato alcalino. El ácido salicílico es tóxico debido a su capacidad para cruzar membranas celulares y entrar a las células del cerebro. El anión salicilato cruza las membranas de forma insuficiente y es menos tóxico. Con la alcalinización del LEC, la relación entre ácido salicílico y salicilato se reduce en gran medida. Esto permite que el ácido salicílico salga de las células hacia el LEC a lo largo de un gradiente de concentración. La eliminación renal de salicilatos sigue un

patrón similar cuando la orina se alcaliniza.

Toxicidad por metanol y etilenglicol. La ingestión de metanol y etilenglicol da lugar a la producción de ácidos metabólicos y causa acidosis metabólica. Ambos producen un intervalo osmolar debido a su tamaño pequeño y propiedades osmóticas. El metanol (alcohol de madera) es un componente de la goma laca, el barniz, las soluciones de descongelación y otros productos comerciales. Una persona adicta al alcohol a veces lo consume como sustituto del etanol⁴. El metanol puede absorberse por la piel o el tubo digestivo, o inhalarse a través de los pulmones. Una dosis tan pequeña como 10 ml es tóxica¹⁸. Además de acidosis metabólica, el metanol causa toxicidad grave al nervio óptico y el sistema nervioso central. El daño al sistema orgánico se presenta después de un período de 24 h en el que el metanol se convierte en formaldehído y ácido fórmico.

El *etilenglicol* es un disolvente que se encuentra en productos que van desde anticongelantes y soluciones descongelantes hasta limpiadores de alfombras y telas. Tiene un sabor dulce y es embriagador, factores que contribuyen a su abuso potencial. El etilenglicol es la causa principal de muerte por un agente químico en Estados Unidos¹². Se absorbe con rapidez desde el intestino, lo que hace que el tratamiento con lavado gástrico y jarabe de ipecacuana sea ineficaz. La acidosis tiene lugar conforme el etilenglicol se convierte en ácido oxálico y láctico. Las manifestaciones de toxicidad por etilenglicol se presentan en 3 etapas:

1. Síntomas neurológicos que van desde borrachera hasta coma, los cuales aparecen durante las primeras 12 h.
2. Trastornos cardiorrespiratorios como taquicardia y edema pulmonar.
3. Dolor abdominal e insuficiencia renal aguda causada por taponamiento de túbulos con cristales de oxalato (del exceso de producción de ácido oxálico)¹².

La enzima *deshidrogenasa de alcohol* metaboliza metanol y etilenglicol hacia sus metabolitos tóxicos. Ésta es la misma enzima que se utiliza en el metabolismo del etanol. Debido a que la deshidrogenasa tiene una mayor afinidad por el etanol que por el metanol o el etilenglicol, el etanol intravenoso u oral se emplea como antídoto para la intoxicación por metanol y etilenglicol. También se emplean la expansión del volumen extracelular y la hemodiálisis. La U. S. Food and Drug Administration aprobó femepizol como antídoto para la intoxicación por metanol y etilenglicol²⁶. De manera similar al etanol, se cree

que actúa como inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol, con lo que previene la formación de metabolitos tóxicos de etilenglicol.

Función renal disminuida. La enfermedad renal crónica es la causa más común de acidosis metabólica crónica. En condiciones normales, los riñones conservan HCO_3^- y secretan iones H^+ hacia la orina como medio para regular el equilibrio acidobásico. En la enfermedad renal crónica, hay pérdida de la función glomerular y tubular, con retención de residuos de nitrógeno y ácidos metabólicos. El efecto más notable de estos cambios se observa en el sistema musculoesquelético. En un padecimiento llamado *acidosis tubular renal*, la función glomerular es normal, pero la secreción tubular de H^+ o la reabsorción de HCO_3^- son anómalas²⁷.

Pérdidas de bicarbonato incrementadas. Las pérdidas incrementadas de HCO_3^- tienen lugar con la pérdida de líquidos corporales ricos en bicarbonato o el deterioro de la conservación de HCO_3^- por el riñón. Las secreciones intestinales tienen una alta concentración de HCO_3^- . En consecuencia, la pérdida excesiva de HCO_3^- se presenta en la diarrea grave; drenaje de intestino delgado, pancreático o de fístula biliar; drenaje de ileostomía; y succión intestinal. En la diarrea de origen microbiano, HCO_3^- también se secreta en el intestino como una forma de neutralizar los ácidos metabólicos producidos por los microorganismos que causan la diarrea. La creación de una vejiga ileal, que se efectúa para afecciones como vejiga neurógena o extirpación quirúrgica de la vejiga por cáncer, implica la implantación de uréteres en un asa aislada y corta del íleo que sirve como un conducto para la acumulación de orina. Con este procedimiento, el tiempo de contacto entre la orina y la vejiga ileal suele ser demasiado corto para el intercambio significativo de aniones y HCO_3^- se pierde en la orina²⁸.

Acidosis hiperclorémica. La acidosis hiperclorémica se observa cuando los niveles de Cl^- se incrementan. Como Cl^- y HCO_3^- son aniones intercambiables, el HCO_3^- plasmático disminuye cuando hay un incremento de Cl^- . La acidosis hiperclorémica puede desarrollarse como resultado de tratamiento con fármacos que contienen cloruro (es decir, cloruro de sodio, soluciones de hiperalimentación de aminoácidos-cloruro y cloruro de amonio). El cloruro de amonio se descompone en NH_4^+ y Cl^- . El ion amonio se convierte en urea en el

hígado, dejando el Cl^- libre para reaccionar con H^+ y formar HCl . La administración de cloruro de sodio intravenoso o soluciones de hiperalimentación parenteral que contienen una combinación de aminoácidos-cloruro pueden causar acidosis de una manera similar¹⁵. En la acidosis hiperclorémica, el intervalo aniónico permanece dentro de la normalidad, mientras que los niveles plasmáticos de Cl^- se incrementan y los de HCO_3^- disminuyen.

Manifestaciones clínicas

La acidosis metabólica se caracteriza por la disminución del pH ($< 7,35$) y los niveles de HCO_3^- (< 22 mEq/l) debida a ganancia de H^+ o pérdida de HCO_3^- . Por lo general, la acidosis produce un incremento compensatorio de la frecuencia respiratoria con una disminución de PCO_2 .

Las manifestaciones clínicas de la acidosis metabólica caen en 3 categorías:

1. Signos y síntomas del trastorno que causan acidosis.
2. Cambios en la función corporal relacionados con el reclutamiento de mecanismos compensatorios.
3. Alteraciones de la función cardiovascular, neurológica y musculoesquelética resultantes de la disminución de pH (tabla 40-2).

Los signos y síntomas de la acidosis metabólica suelen comenzar a aparecer cuando la concentración plasmática de HCO_3^- cae a 20 mEq/l o menos. Una caída de pH a menos de 7,1 a 7,2 puede reducir el gasto cardíaco y predisponer a arritmias cardíacas potencialmente mortales⁷.

La acidosis metabólica pocas veces es un trastorno primario. Casi siempre se desarrolla durante el curso de otra enfermedad⁴. Las manifestaciones de acidosis metabólica a menudo se superponen a los síntomas del problema de salud contribuyente. Con cetoacidosis diabética, que es una causa común de acidosis metabólica, hay un incremento de la glucosa en la sangre y la orina, y un olor característico de cetonas en el aliento. En la acidosis metabólica que acompaña a la enfermedad renal crónica, los niveles de nitrógeno ureico en sangre se elevan y otras pruebas de la función renal dan resultados anómalas.

Las manifestaciones clínicas relacionadas con los mecanismos respiratorio y renal compensatorios suelen verse en etapas tempranas de la acidosis metabólica. En situaciones de acidosis metabólica aguda, el sistema respiratorio compensa la disminución de pH incrementando la ventilación para reducir la PCO_2 . Esto se realiza por medio de respiraciones profundas y rápidas. En la

cetoacidosis diabética, este patrón de respiración se denomina *respiración de Kussmaul*. Para fines descriptivos, puede decirse que la respiración de Kussmaul se asemeja a la hiperapnea del ejercicio: la persona respira como si hubiese estado corriendo. Podría haber quejas de dificultad para respirar o disnea con el esfuerzo. Con la acidosis grave, la disnea puede presentarse aun en reposo. La compensación respiratoria de la acidosis aguda tiende a ser un poco mayor que la de la acidosis crónica. Cuando la función renal es normal, la excreción de H^+ se incrementa de inmediato en respuesta a la acidosis y la orina se vuelve más ácida.

Los cambios de pH tienen un efecto directo en la función corporal que puede producir signos y síntomas comunes para la mayoría de los tipos de acidosis metabólica, sin importar la causa. Las personas con acidosis metabólica a menudo refieren debilidad, fatiga, malestar general y cefalea intensa. También pueden tener anorexia, náuseas, vómito y dolor abdominal. La turgencia tisular se afecta y la piel se seca cuando el déficit de líquido acompaña a la acidosis. En personas con diabetes mellitus no diagnosticada, náuseas, vómito y síntomas abdominales pueden malinterpretarse como secundarios a gripe gastrointestinal u otra enfermedad abdominal, como apendicitis. La acidosis deprime la excitabilidad neuronal y disminuye el enlace de calcio a proteínas plasmáticas, así que más calcio libre está disponible para disminuir la actividad neuronal. Conforme la acidosis avanza, el nivel de conciencia disminuye y se manifiestan estupor y coma. Con frecuencia, la piel se calienta y ruboriza porque los vasos sanguíneos en la piel se vuelven menos sensibles a la estimulación del sistema nervioso simpático y pierden su tono.

Cuando el pH cae a 7,1 a 7,2, la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco disminuyen, el corazón se vuelve menos sensible a las catecolaminas (es decir, adrenalina y noradrenalina) y pueden presentarse arritmias, aun arritmias ventriculares mortales. La disminución de la función ventricular puede ser en particular importante para perpetuar la acidosis láctica inducida por *shock* y es posible que se requiera corrección parcial de la acidemia antes que la perfusión tisular pueda restablecerse¹².

La acidemia crónica, como en la insuficiencia renal crónica, puede causar diversos problemas musculoesqueléticos, algunos de los cuales son resultado de la liberación de calcio y fosfato durante el amortiguamiento óseo del exceso de iones H^+ ¹⁷. De particular importancia es la alteración del desarrollo de los niños. En lactantes y niños, la acidemia puede relacionarse con diversos síntomas inespecíficos como anorexia, pérdida de peso, debilidad muscular y apatía. Es posible que la debilidad muscular y la apatía sean consecuencia de alteraciones

en el metabolismo muscular.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica se centra en corregir la afección que causó el trastorno y restablecer los líquidos y electrolitos que salieron del cuerpo. El consumo de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) complementario es el pilar del tratamiento para algunas formas de acidosis con intervalo aniónico normal¹⁷. Sin embargo, su administración para tratar la acidosis metabólica con intervalo aniónico incrementado es controversial¹⁷. En la mayoría de las personas con *shock* circulatorio, paro cardíaco o septicemia, la provisión de oxígeno deteriorada es la causa principal de acidosis láctica. En estas situaciones, la administración de grandes cantidades de NaHCO_3 no mejora el aporte de oxígeno. Con acidosis láctica, se requieren medidas terapéuticas para mejorar la perfusión tisular, y con acidosis relacionada con septicemia, el tratamiento de la infección es esencial¹⁷.

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica es un trastorno sistémico causado por un incremento del pH plasmático debido a un exceso primario de HCO_3^- ^{1, 8, 15}. Se informa como el segundo trastorno acidobásico más frecuente en adultos hospitalizados, que explica cerca del 32% de los trastornos acidobásicos⁷.

Etiología

La alcalosis metabólica puede deberse a factores que generan una pérdida de ácidos fijos o una ganancia de bicarbonato y a los que mantienen la alcalosis al interferir con la excreción del exceso de bicarbonato (tabla 40-3). Incluyen:

1. Ganancia de base por vía oral o intravenosa.
2. Pérdida de ácidos fijos desde el estómago.
3. Mantenimiento de los niveles incrementados de bicarbonato por contracción del volumen de LEC, hipopotasemia e hipocloremia.

Carga de exceso de base. Puesto que el riñón normal es en extremo eficiente para excretar bicarbonato, la ingesta de exceso de base rara vez causa alcalosis metabólica crónica importante. Por otro lado, la alcalosis aguda transitoria es una ocurrencia bastante común durante o justo después de la ingesta oral excesiva de antiácidos que contienen bicarbonato (p. ej., Alka-Seltzer®) o de la

infusión intravenosa de NaHCO_3 o equivalente de base (p. ej., acetato en soluciones de hiperalimentación, lactato en Ringer con lactato y citrato en transfusiones sanguíneas). Un padecimiento denominado *síndrome de leche y alcalinos* es una afección en la que la ingestión crónica de leche o antiácidos de carbonato de calcio produce hipercalcemia y alcalosis metabólica. En este caso, los antiácidos elevan la concentración plasmática de HCO_3^- , mientras que la hipercalcemia impide la excreción urinaria de HCO_3^- . La causa más común en el presente es la administración de carbonato de calcio como aglutinante de fosfato para personas con enfermedad renal crónica²⁹.

TABLA 40-3 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ALCALOSIS METABÓLICA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Ganancia excesiva de bicarbonato o álcali	pH sanguíneo, HCO_3^- , CO_2 pH incrementado
Ingestión o administración de NaHCO_3	HCO_3^- (primario) incrementado
Administración de soluciones de hiperalimentación que contienen acetato	PCO_2 (compensatoria) incrementada
Administración de soluciones parenterales que contienen lactato	Función neural
Administración de transfusiones sanguíneas que contienen citrato	Confusión
	Reflejos hiperactivos
	Tetania
	Convulsiones
Pérdida excesiva de iones hidrógeno	Función cardiovascular
Vómito	Hipotensión
Succión gástrica	Arritmias
Bulimia nerviosa	Función respiratoria
Déficit de potasio (grave)	Acidosis respiratoria debido a frecuencia respiratoria reducida
Terapia diurética	Signos compensatorios
Hiperaldosteronismo	Frecuencia reducida y profundidad de respiración
Síndrome de leche y alcalinos	pH de orina incrementado
Retención incrementada de bicarbonato	
Pérdida de cloruro con retención de bicarbonato	
Contracción de volumen	
Pérdida de líquidos corporales	
Terapia diurética	

Pérdida de ácido fijo. La pérdida de ácidos fijos ocurre de modo principal a través de la pérdida de ácido del estómago y de cloruro en la orina. El vómito y la eliminación de secreciones gástricas por succión nasogástrica son causas frecuentes de alcalosis metabólica en personas muy enfermas u hospitalizadas.

Las secreciones gástricas contienen altas concentraciones de HCl y concentraciones más bajas de cloruro de potasio (KCl). Cuando Cl^- es tomado de la sangre y secretado hacia el estómago, es sustituido por HCO_3^- . Así, la pérdida de secreciones gástricas a través de vómito o succión gástrica es una causa frecuente de alcalosis metabólica. El agotamiento del volumen de LEC acompañante, la hipocloremia y la hipopotasemia sirven para mantener la alcalosis metabólica incrementando la absorción de HCO_3^- por los riñones (figura 40-7).

Los diuréticos de asa (p. ej., furosemida) y tiacídicos (p. ej., hidroclorotiacida) suelen relacionarse con alcalosis metabólica, cuya gravedad varía de forma directa con el grado de diuresis. La contracción de volumen y la pérdida de H^+ en la orina contribuyen al problema. Esta última se debe sobre todo a secreción incrementada de H^+ en el túbulo distal resultante de una interacción entre el incremento inducido por diuréticos del aporte de Na^+ al túbulo distal y el conducto colector, donde la excreción acelerada de H^+ y K^+ tiene lugar, y un aumento de la secreción de aldosterona que es consecuencia de la contracción de volumen. Aunque la aldosterona aminora la pérdida de Na^+ , también acelera la secreción de K^+ y H^+ . La pérdida resultante de K^+ también intensifica la pérdida de HCO_3^- .

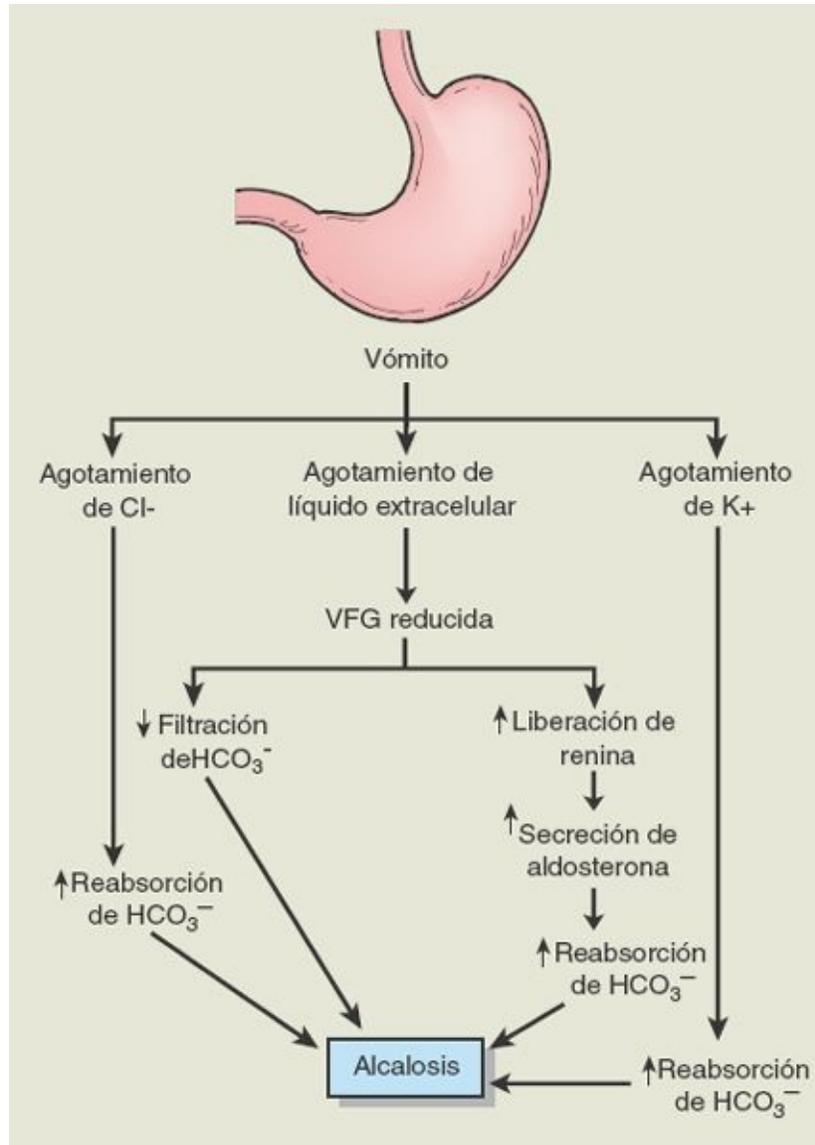


FIGURA 40-7 • Mecanismos renales para la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) y el mantenimiento de la alcalosis metabólica después del agotamiento de volumen de LEC, cloruro (Cl^-) y potasio (K^+) debido a vómito (VFG, velocidad de filtración glomerular).

Asimismo, la alcalosis metabólica puede presentarse con la corrección abrupta de la acidosis respiratoria en personas con acidosis respiratoria crónica. La acidosis respiratoria crónica se relaciona con una pérdida compensatoria de H^+ y Cl^- en la orina junto con retención de HCO_3^- . Cuando la acidosis respiratoria se corrige de modo abrupto, como con la ventilación mecánica, puede surgir alcalosis metabólica «poshipercápnic» porque, si bien la PCO_2 cae rápido, la concentración plasmática de HCO_3^- , que debe eliminarse a través del

riñón, permanece elevada.

Mantenimiento de la alcalosis metabólica. El mantenimiento de la alcalosis metabólica reside dentro del riñón y su capacidad para eliminar el exceso de HCO_3^- . Muchos de los padecimientos que acompañan al desarrollo de alcalosis metabólica, como contracción del volumen de LEC, hipocloremia e hipopotasemia, incrementan también la reabsorción de HCO_3^- por el riñón y contribuyen así a su mantenimiento.

El agotamiento del LEC causa una disminución de la velocidad de filtración glomerular con incremento subsecuente de Na^+ y reabsorción de H_2O . Cuando hay un agotamiento de Cl^- por pérdida de HCl , el anión disponible para la reabsorción con Na^+ es HCO_3^- . La hipopotasemia, que suele acompañar a la alcalosis metabólica, también contribuye a su mantenimiento. Esto se debe en parte al efecto directo de la alcalosis en la excreción de potasio por el riñón y en parte a la hiperaldosteronismo secundario resultante del agotamiento de volumen. En la hipopotasemia, la reabsorción tubular distal de K^+ se acompaña de un incremento de la secreción de H^+ ³⁰. El hiperaldosteronismo secundario a su vez promueve la reabsorción extensa de Na^+ desde los túbulos distales y colectores, y al mismo tiempo estimula la secreción de H^+ desde las células de los túbulos colectores. La hipopotasemia inducida de esta manera empeora además la alcalosis metabólica al incrementar la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal y la secreción de H^+ en el túbulo distal.

Manifestaciones clínicas

La alcalosis metabólica se caracteriza por pH superior a 7,45, HCO_3^- mayor de 26 mEq/l (26 mmol/l) y exceso de base por arriba de 2 mEq/l (2 mmol/l; tabla 40-3). Las personas con alcalosis metabólica a menudo están asintomáticas o tienen signos vinculados con agotamiento del volumen de LEC o hipopotasemia. Los signos y síntomas neurológicos (p. ej., hiperexcitabilidad) se observan con menos frecuencia en la alcalosis metabólica que en otros trastornos acidobásicos porque HCO_3^- entra al LEC más lentamente que CO_2 . Cuando las manifestaciones neurológicas tienen lugar, como en la alcalosis aguda y grave, incluyen confusión mental, reflejos hiperactivos, tetania y espasmo carpopedal. La alcalosis metabólica también conduce a hipoventilación compensatoria con desarrollo de varios grados de hipoxemia y acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica grave (pH >7,55) causa morbilidad significativa, la cual incluye insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas, convulsiones y coma.

Tratamiento

El tratamiento de la alcalosis metabólica suele dirigirse a corregir la causa de la afección. El déficit de cloruro requiere corrección. El cloruro de potasio casi siempre es el tratamiento elegido cuando hay un déficit acompañante de K^+ . Cuando el KCl se emplea como tratamiento, el anión Cl^- reemplaza al anión HCO_3^- y K^+ corrige el déficit de potasio, lo que permite que los riñones retengan H^+ mientras eliminan K^+ . La restitución de líquido con solución salina normal o solución salina media normal a menudo se emplea en el tratamiento de la alcalosis por contracción de volumen.

Acidosis respiratoria

La acidosis respiratoria se presenta en padecimientos que deterioran la ventilación alveolar y causan un incremento de la PCO_2 plasmática, lo que también se conoce como **hipercapnia**, junto con una disminución de pH. La acidosis respiratoria puede desarrollarse como un trastorno agudo o crónico, pero con más frecuencia es consecuencia de reducción de la ventilación¹⁵. La insuficiencia respiratoria aguda se relaciona con una elevación rápida de la PCO_2 arterial con incremento mínimo de HCO_3^- plasmático y disminución notable de pH. La acidosis respiratoria crónica se caracteriza por un incremento sostenido de la PCO_2 arterial, que ocasiona adaptación renal con aumento más marcado de HCO_3^- plasmático y menor descenso de pH.

Etiología

La acidosis respiratoria se ve en afecciones agudas o crónicas que deterioran la ventilación alveolar efectiva y producen acumulación de PCO_2 (tabla 40-4). La ventilación puede deteriorarse como resultado de impulso respiratorio reducido, enfermedad pulmonar o trastornos de la pared torácica y los músculos respiratorios. Menos a menudo es consecuencia de sobreproducción de CO_2 .

Trastornos agudos de la ventilación La acidosis respiratoria aguda puede deberse al deterioro de la función del centro respiratorio en la médula (como en la sobredosis de narcóticos), enfermedad pulmonar, lesión torácica, debilidad de los músculos respiratorios u obstrucción de las vías respiratorias. Casi todas las personas con acidosis respiratoria aguda son hipoxémicas si están respirando aire del ambiente. En muchos casos, los signos de hipoxemia se desarrollan antes que

los de la acidosis respiratoria porque el CO_2 se difunde a través de la membrana capilar alveolar 20 veces más rápido que el oxígeno¹.

Trastornos crónicos de la ventilación. La acidosis respiratoria crónica es una alteración relativamente común en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En ellas, la elevación persistente de la PCO_2 estimula la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^- renales. A menudo, la efectividad de estos mecanismos compensatorios puede regresar el pH a valores casi normales siempre que los niveles de oxígeno se mantengan dentro de un rango que no supriman de modo exagerado el control quimiorreceptor de las respiraciones.

TABLA 40-4 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ACIDOSIS RESPIRATORIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Depresión del centro respiratorio	pH sanguíneo, CO_2 , HCO_3^-
Sobredosis de fármacos	pH reducido
Lesión cefálicas	PCO_2 (primaria) incrementada
Enfermedad pulmonar	HCO_3^- (compensatorio) incrementado
Asma bronquial	Función neural
Enfisema	Dilatación de vasos cerebrales y depresión de la función neural
Bronquitis crónica	Cefalea
Neumonía	Debilidad
Edema pulmonar	Cambios de conducta
Síndrome de dificultad respiratoria	Confusión
Obstrucción de vías respiratorias, trastornos de pared torácica y músculos respiratorios	Depresión
Parálisis de músculos respiratorios	Paranoia
Lesiones torácicas	Alucinaciones
Cifoescoliosis	Temblores
Obesidad extrema	Parálisis
Tratamiento con fármacos paralíticos	Estupor y coma
Respirar aire con alto contenido de CO_2	Piel
	Piel cálida y ruborizada
	Signos compensatorios
	Orina ácida

Las personas con enfermedad pulmonar crónica que reciben oxigenoterapia a un flujo que es suficiente para elevar su PO_2 a un nivel que produce un descenso de la ventilación pueden desarrollar un episodio agudo de acidosis respiratoria. En estas personas, el centro respiratorio medular se adaptó ya a los niveles altos de CO_2 y no responde a incrementos de PCO_2 . En su lugar, una

disminución de la PO_2 se vuelve el estímulo principal de la respiración. Si se administra oxígeno a un flujo que es suficiente para suprimir este estímulo, la frecuencia y la profundidad de la respiración disminuyen, y la PCO_2 aumenta. Cualquier individuo que necesite oxígeno adicional debe recibirlo, aunque a un flujo que no deprima el impulso respiratorio.

Producción incrementada de dióxido de carbono. El dióxido de carbono es un producto de los procesos metabólicos corporales y genera una cantidad sustancial de ácido que los pulmones y riñones deben excretar para evitar la acidosis. La producción de CO_2 puede incrementarse como resultado de numerosos procesos, incluidos ejercicio, fiebre, septicemia y quemaduras. La nutrición también afecta la producción de dióxido de carbono. Una dieta rica en carbohidratos produce cantidades más grandes de CO_2 que una que contiene cantidades razonables de proteína y grasa. Aunque la sobreproducción de CO_2 puede causar un incremento de la PCO_2 , pocas veces sucede. En personas sanas, un incremento de CO_2 suele corresponder a un aumento de la eliminación de CO_2 por los pulmones. En contraste, las personas con enfermedades respiratorias podrían ser incapaces de eliminar el exceso de CO_2 .

Manifestaciones clínicas

La acidosis respiratoria se relaciona con un pH menor de 7,35 y una PCO_2 superior a 45 mm Hg (tabla 40-4). Las manifestaciones clínicas de la acidosis respiratoria dependen de la rapidez del inicio y de si la afección es aguda o crónica. Como la acidosis respiratoria a menudo se acompaña de hipoxemia, las manifestaciones de la acidosis respiratoria con frecuencia se mezclan con las del déficit de oxígeno. El dióxido de carbono cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y ejerce sus efectos al cambiar el pH de los líquidos cerebrales. Los niveles elevados de CO_2 producen vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales, la cual causa cefalea, visión borrosa, irritabilidad, espasmo muscular y alteraciones psicológicas. Si la afección es grave y prolongada, puede ocasionar incremento de la presión del LCR y papiledema. El deterioro de la conciencia, que va desde letargo hasta coma, se presenta cuando la PCO_2 sube a niveles extremos. La parálisis de las extremidades es posible, lo mismo que la depresión respiratoria. Las formas más graves de acidosis a menudo se acompañan de piel caliente y rubor, debilidad y taquicardia.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis respiratoria aguda y crónica se dirige a mejorar la ventilación. En casos graves podría requerirse ventilación mecánica.

PUNTOS CLAVE

DESEQUILIBRIO ACIDOBÁSICO RESPIRATORIO

- La acidosis respiratoria, o hipercapnia, representa un incremento de PCO_2 y una disminución de pH plasmático, resultantes de reducción de la ventilación alveolar efectiva. Los mecanismos compensatorios incluyen conservación y generación incrementadas de HCO_3^- y eliminación de H^+ por el riñón.
- La alcalosis respiratoria, o hipocapnia, constituye un descenso de PCO_2 y un aumento de pH plasmático, secundarios a mayor ventilación alveolar. Los mecanismos compensatorios comprenden eliminación incrementada de HCO_3^- y conservación de H^+ por el riñón.

Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria es un trastorno sistémico caracterizado por disminución primaria de la PCO_2 plasmática, denominada también **hipocapnia**, que produce una elevación de pH y una disminución subsecuente de HCO_3^- . Como la alcalosis respiratoria puede iniciar de modo repentino, es posible que la disminución compensatoria del nivel de bicarbonato no se presente antes que la corrección respiratoria ocurra.

Etiología

La alcalosis respiratoria es causada por hipoventilación o frecuencia respiratoria mayor de la necesaria para mantener niveles plasmáticos normales de PCO_2 (tabla 40-5). Puede deberse a estimulación central del centro respiratorio medular o de las vías periféricas (p. ej., quimiorreceptor carotídeo) del centro respiratorio medular, pero rara vez es resultado de una afección patológica física¹.

Es posible que la ventilación mecánica produzca alcalosis respiratoria si se establecen la frecuencia y el volumen corriente, de modo que la eliminación de

CO₂ excede la producción de CO₂. El dióxido de carbono cruza la membrana alveolar 20 veces más rápido que el oxígeno. Por lo tanto, puede ser necesario un incremento de la ventilación por minuto para mantener niveles adecuados de oxígeno mientras se produce una disminución concurrente de los niveles de CO₂. La alcalosis respiratoria se ve como un tratamiento con el ventilador para personas intubadas que experimentan presión intracraneal (PIC) alta con el fin de intentar bajarla.

La estimulación central del centro respiratorio medular se presenta con ansiedad, dolor, embarazo, estados febriles, septicemia, encefalitis y toxicidad por salicilatos. La alcalosis respiratoria se reconoce desde hace mucho como un trastorno acidobásico en personas críticamente enfermas y es un hallazgo consistente en el embolismo pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva⁸. Las mujeres pueden manifestar hipocapnia sustancial durante el embarazo, de modo más notable durante el último trimestre³¹.

TABLA 40-5 CAUSAS Y MANIFESTACIONES DE ALCALOSIS RESPIRATORIA	
CAUSAS	MANIFESTACIONES
Ventilación excesiva	pH sanguíneo, CO ₂ , HCO ₃ ⁻
Ansiedad e hiperventilación psicógena	pH incrementado
Hipoxia y estimulación refleja de la ventilación	PCO ₂ (primaria) reducida
Enfermedad pulmonar que causa estimulación refleja de la ventilación	HCO ₃ ⁻ (compensatorio) reducido
Estimulación del centro respiratorio	Función neural
Concentración alta de amoníaco en sangre	Constricción de vasos cerebrales y excitabilidad neuronal incrementada
Toxicidad por salicilato	Desvanecimiento, pánico, mareo
Encefalitis	Tetania
Fiebre	Entumecimiento y hormigueo de los dedos de manos y pies
Ventilación mecánica	Signos de Chvostek y Trousseau positivos
	Convulsiones
	Función cardiovascular
	Aritmias cardíacas

Una de las causas más comunes de la alcalosis respiratoria es la hiperventilación, que se caracteriza por episodios recurrentes de respiración excesiva a menudo relacionados con la ansiedad⁸. Las personas que experimentan ataques de pánico con frecuencia se presentan en la sala de urgencias con manifestaciones de alcalosis respiratoria aguda.

Un tipo fisiológico de alcalosis respiratoria puede observarse cuando una

persona escala grandes altitudes¹. El menor contenido de oxígeno en el aire estimula la frecuencia respiratoria. Esta mayor frecuencia causa pérdida de CO₂ y da como resultado una forma leve de alcalosis respiratoria. Por lo general, el cuerpo compensará lo anterior por medio de los riñones incrementando la excreción de HCO₃⁻.

La hipoxemia desempeña su efecto en el pH mediante los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeos. La estimulación de los quimiorreceptores periféricos tiene lugar en padecimientos que causan hipoxemia con transporte de CO₂ relativamente deteriorado, como la exposición a grandes alturas.

Manifestaciones clínicas

La alcalosis respiratoria se manifiesta con un descenso de PCO₂ y un déficit de H₂CO₃ (tabla 40-5). En la alcalosis respiratoria, el pH excede 7,45, la PCO₂ es menor de 35 mm Hg y los niveles de HCO₃⁻ suelen estar debajo de 22 mEq/l (22 mmol/l).

Los signos y síntomas de la alcalosis respiratoria se relacionan con hiperexcitabilidad del sistema nervioso y disminución del flujo sanguíneo cerebral. La alcalosis incrementa el enlace de proteína del calcio extracelular. Eso reduce los niveles de calcio ionizado, lo que ocasiona un incremento de la excitabilidad neuromuscular. La reducción del contenido de CO₂ de la sangre causa constricción de los vasos sanguíneos cerebrales. Ya que el CO₂ cruza la barrera hematoencefálica muy rápido, las manifestaciones de alcalosis respiratoria aguda suelen ser de inicio repentino. A menudo la persona experimenta mareo, hormigueo y adormecimiento de los dedos de manos y pies. Transpiración, palpitations, pánico, falta de aire y disnea pueden acompañar estas manifestaciones. Los signos de Chvostek y Trousseau tal vez sean positivos, y la tetania y las convulsiones son posibles. Como el CO₂ proporciona el estímulo para la regulación de corto plazo de la respiración, personas con episodios agudos de hiperventilación pueden presentar períodos cortos de apnea.

Tratamiento

Puesto que la alcalosis respiratoria casi siempre es un estado compensatorio, no debe tratarse de modo directo⁶. Así, el tratamiento de la alcalosis respiratoria se centra en medidas para corregir la causa subyacente. La hipoxia puede corregirse con la administración de oxígeno complementario. Podría recurrirse a ajustes cambiantes del ventilador para evitar o tratar la alcalosis respiratoria en quienes

reciben ventilación mecánica. Las personas con hiperventilación podrían beneficiarse si se les tranquiliza, respiran de una bolsa de papel durante ataques sintomáticos y se presta atención al estrés psicológico.

EN

RESUMEN

Acidosis describe una disminución de pH y alcalosis, un incremento del mismo. Los trastornos acidobásicos pueden ser ocasionados por alteraciones en los ácidos volátiles corporales (es decir, acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria) o ácidos no volátiles o fijos (es decir, acidosis metabólica o alcalosis metabólica). La acidosis y la alcalosis por lo general incluyen un fenómeno primario, o iniciador, y un estado compensatorio, o adaptativo, resultante de mecanismos homeostáticos que intentan prevenir o corregir grandes cambios de pH. Un trastorno acidobásico mixto es en el que hay un cambio primario y uno compensatorio en el equilibrio acidobásico.

La acidosis metabólica se define como una

disminución de pH por descenso del nivel de HCO_3^- , y la alcalosis metabólica como un incremento del nivel de HCO_3^- . Esto es causado por sobreproducción de ácidos metabólicos no volátiles como ácido láctico o cetoácidos, reducción de excreción de ácidos por el riñón, pérdida excesiva de HCO_3^- como en la diarrea o incremento de Cl^- . La acidosis metabólica puede presentarse con un intervalo aniónico incrementado en el que el bicarbonato de sodio es reemplazado por la sal de sodio del anión problemático o con un intervalo aniónico normal cuando HCO_3^- es sustituido por Cl^- . La alcalosis metabólica implica generación de niveles incrementados de pH y HCO_3^- por pérdida de H^+ o ganancia de HCO_3^- , y mantenimiento del estado de alcalosis por insuficiencia renal para eliminar el exceso de HCO_3^- debido a contracción del volumen de LEC acompañante, niveles aumentados de aldosterona

y niveles reducidos de Cl^- y K^+ .

La acidosis respiratoria refleja un incremento de los niveles de PCO_2 y es causada por afecciones que deterioran la ventilación alveolar. Se presenta como un trastorno agudo en el que hay un aumento rápido de PCO_2 , un incremento mínimo del HCO_3^- plasmático y una gran disminución de pH. La alcalosis respiratoria es ocasionada por padecimientos que causan hiperventilación y reducción de los niveles de PCO_2 . Ya que la alcalosis respiratoria con frecuencia inicia de modo repentino, es posible que no ocurra una disminución compensatoria de los niveles de HCO_3^- antes de que las correcciones se realicen.

Los signos y síntomas de acidosis y alcalosis reflejan alteraciones de la función corporal relacionadas con el trastorno que causa la alteración acidobásica, el efecto del cambio de pH en la función corporal y el intento del organismo para

corregir y mantener el pH dentro de un intervalo fisiológico normal. En general, la excitabilidad neuromuscular se reduce en la acidosis y se incrementa en la alcalosis.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 34 años de edad con diabetes es admitida a la sala de urgencias en un estado de estupor. Su piel está ruborizada y cálida, su respiración tiene un olor dulce, su pulso es rápido y débil, y sus respiraciones son rápidas y profundas. Sus pruebas de laboratorio iniciales indican concentración de azúcar de 320 mg/dl, HCO_3^- sérico de 12 mEq/l (normal, 22 mEq/l a 26 mEq/l) y pH de 7,1 (normal, 7,35 a 7,45).
 - A. *¿Cuál es la causa más probable de sus niveles bajos de pH y bicarbonato?*
 - B. *¿Cómo explicaría sus respiraciones rápidas y profundas?*
 - C. *Con base en la ecuación de Henderson-Hassel-bach y el coeficiente de solubilidad para CO_2 presentados en este capítulo, ¿cuál se esperaría que fuese su PCO_2 ?*
 - D. *¿Cómo explicaría su piel cálida y ruborizada y el estado mental de estupor?*
2. Explique el empleo del intervalo aniónico de la orina para determinar la capacidad del riñón para compensar los trastornos acidobásicos mediante la secreción y eliminación de iones H^+ .
3. Una muchacha de 16 años de edad es vista por su médico de atención primaria debido al interés de sus padres por su bulimia y su reciente descubrimiento de que se induce el vómito. Se establece un diagnóstico tentativo de bulimia nerviosa. Las pruebas iniciales de laboratorio revelan una concentración plasmática de K^+ de 3 mEq/l (normal: 3,5 mEq/l a 5,0 mEq/l) y una concentración de Cl^- de 93 mEq/l (normal, 98 mEq/l a 106 mEq/l).

A. Explique sus concentraciones bajas de K^+ y Cl^- .

B. ¿Qué tipo de anomalía acidobásica se esperaría que tuviera?

4. Un varón de 65 años de edad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha estado bajo oxigenoterapia con flujo bajo debido a la dificultad para mantener la oxigenación sanguínea adecuada. Hace poco tiempo padeció una infección grave del tracto respiratorio y dificultad para respirar. Fue admitido a la sala de urgencias porque cada vez está más letárgico y su esposa tiene problemas para despertarlo. Sus respiraciones son 12 por minuto. Ella informa que él «ha aumentado su consumo de oxígeno» debido a su dificultad para respirar.

A. ¿Cuál es la causa más probable del problema de este hombre?

B. ¿Cómo explicaría el letargo y la dificultad para despertar?

C. Los gases sanguíneos arteriales, extraídos en la admisión a la sala de urgencias, indicaron una PO_2 de 85 mm Hg (normal, 90 mm Hg a 95 mm Hg) y una PCO_2 de 90 mm Hg (normal, 40 mm Hg). Su HCO_3^- sérico fue de 34 mEq/l (normal, 22 mEq/l a 26 mEq/l).

¿Cuál es su pH?

D. ¿Cuál sería el objetivo principal del tratamiento para este hombre en términos de equilibrio acidobásico?

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 361–362, 379–504). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Sherwood L. (2010). *Human physiology: From cells to systems* (7th ed., pp. 569–587). Belmont, CA: Brooks/Cole.
3. Tanner G. A. (2009). Acid-base balance. In Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.), *Medical physiology principles for clinical medicine* (3rd ed., pp. 442–462). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Liamis G., Milionis H. J., Elisaf M. (2010). Pharmacologically-induced metabolic acidosis: A review. *Drug Safety* 33, 371–391.
5. Pizzorno J., Frassetto L. A., Katzinger J. (2010). Diet-induced acidosis: Is it real and clinically relevant? *British Journal of Nutrition* 103, 1185–1194. doi:10.1017/S0007114509993047.
6. Woodrow P. (2010). Essential principles: Blood gas analysis. *Nursing in Critical Care* 15, 152–156.
7. Lawes R. (2009). Understanding metabolic acidosis and alkalosis. *Nursing* 2009 11(11), 50–54.
8. Rhoda K. M., Porter M. J. (2011). Developing a plan of care for fluid and electrolyte management. *Support Line* 33(3), 7–14.
9. Wagner C. A., Devuyst O., Belge H., et al. (2011). The rhesus protein RhCG: A new perspective in ammonium transport and distal urinary acidification. *Kidney International* 79, 154–161. doi:10.1038/ki.2010.386.
10. Kee J. L. (2010). *Laboratory and diagnostic tests with nursing implications* (8th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson.

11. Fischbach F., Dunning M. B. (2008). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
12. Oh U. K. (2010). Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Pressure* 8, 66–71. doi:10.5049/EBP.2010.2.66.
13. Reddy P., Mooradian A. D. (2009). Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. *International Journal of Clinical Practice* 63, 1516–1525. doi:10.1111/j.1742–1241.2009.02000.x.
14. Feldman M., Soni N., Kickson B. (2005). Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 146, 318–320. doi:10.1016/j.lab.2005.07.008.
15. Brantley S. L., Langdon J. R. (2011). The ABCs of ABGs. *Support Line* 33(3), 12–18.
16. Androque H. J., Gennari F. J., Galla J. H., et al. (2009). Assessing acid-base disorders. *Kidney International* 76, 1239–1247. doi:10.1038/ki.2009.359.
17. Kraut J. A., Madias M. E. (2010). Metabolic acidosis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology* 6, 274–285. doi:10.1038/nrneph.2010.33.
18. Crane E., Clark J. (2009). Integrative basic sciences: Change in mental status. *Clinical Pediatrics* 48, 284–290. doi:10.1177/0009922808324953.
19. Vernon C., LeTourneau J. L. (2010). Lactic acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Critical Care Clinics* 26, 255–283. doi:10.1016/j.ccc.2009.12.007.
20. Gunnerson K. J., Saul M., He S., et al. (2006). Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: A retrospective outcome evaluation of critically patients. *Critical Care* 10, R22–R32. doi:10.1186/cc3987.
21. Jansen T. C., van Bommel J., Bakker J. (2009). Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Critical Care Medicine* 37, 2827–2839.
22. Seidowsky A., Nseir S., Houdret N., et al. (2009). Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Critical Care Medicine* 37, 2191–2196. doi:10.1097/CCM.0b013e3181a02490.
23. Petersen C. (2005). D-lactic acidosis. *Nutrition in Clinical Practice* 20, 634–645.
24. Yanagawa Y., Sakamoto T., Okada, Y. (2008). Six cases of sudden cardiac arrest in alcoholic ketoacidosis. *Internal Medicine* 47, 113–117. doi:10.2169/internalmedicine.47.0264.
25. Chyka P.A., Erdman A. R., Christianson G., et al. (2007). Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 47, 95–131. doi:10.1080/15563650600907140.
26. Velez L. I., Shepherd G., Lee Y. Ch., et al. (2007). Ethylene glycol ingestion treated only with fomepizole. *Journal of Medical toxicology* 3, 125–128.
27. Sharma A. P., Singh R. N., Yang C., et al. (2009). Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology* 24, 1509–1516. doi:10.1007/s00467–009–1169y.
28. Van der Aa F., Joniau S., Ban Den Braden M., et al. (2011). Metabolic changes after urinary diversion. *Advances in Urology* 2011, 764325 (5 pages). doi:10.1155/2011/764325.
29. Medarov B. I. (2009). Milk-alkali syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 84, 261–267.
30. Harvey S., Jordan S. (2010). Diuretic therapy: Implications for nursing practice. *Nursing Standard* 24, 40–49.
31. Considine R. V. (2009). Fertilization, pregnancy, and fetal development. In Rhoades R. A., Bell D. R. (Eds.), *Medical physiology principles for clinical medicine* (3rd ed., pp. 442–462). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función renal

41

Sheila Grossman

TRASTORNOS CONGÉNITOS Y HEREDADOS DE LOS RIÑONES

Trastornos congénitos de los riñones

Agénesis e hipoplasia

Displasia renal

Alteraciones en la posición y forma del riñón

Enfermedades renales quísticas heredadas

Enfermedad renal poliquística dominante autosómica

Enfermedad renal poliquística recesiva autosómica

Complejo de nefronoptisis enfermedad quística medular

Quistes renales simples y adquiridos

TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS

Mecanismos de daño renal

Hidronefrosis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Cálculos renales

Causas y patogénesis

Tipos de cálculos

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Causas y patogénesis

Interacciones huésped-agente

Obstrucción y reflujo

Infección inducida por catéter

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Infecciones en poblaciones especiales

Infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas

Infecciones de vías urinarias en niños

Infecciones de vías urinarias en adultos mayores

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR

Causas y patogénesis de la lesión glomerular

Tipos de enfermedad glomerular

Síndrome nefrítico agudo

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Síndrome nefrótico

Hematuria asintomática o proteinuria

Síndrome de Alport

Glomerulonefritis crónica

Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedad sistémica

Glomerulonefritis por lupus eritematoso sistémico

Glomeruloesclerosis diabética

Enfermedad glomerular hipertensiva

TRASTORNOS TUBULOINTERSTICIALES

Acidosis tubular renal

Acidosis tubular renal proximal

Acidosis tubular renal distal

Pielonefritis

Pielonefritis aguda

Pielonefritis crónica

Nefropatías relacionadas con fármacos

TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN

Tumor de Wilms

Carcinoma celular renal

Causas y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

La enfermedad renal continúa siendo la causa principal de pérdida del trabajo, visitas al médico y hospitalización entre varones y mujeres. En América, los cálculos renales explican medio millón de visitas a la sala de urgencias cada año¹. Aproximadamente, 1 de cada 10 estadounidenses tienen un cálculo renal en el algún momento de su vida¹. Las infecciones de vías urinarias (IVU) producen casi 10 millones de visitas cada año¹. Los riñones filtran sangre de todas las partes del cuerpo. Aunque muchas formas de enfermedad renal se originan en los riñones, otras se desarrollan secundarias a trastornos tales como hipertensión, diabetes mellitus y lupus eritematoso sistémico (LES). El contenido de este capítulo se centra en los trastornos congénitos de los riñones, trastornos obstructivos, IVU, trastornos de la función glomerular, trastornos tubulointersticiales y neoplasmas de los riñones.



TRASTORNOS CONGÉNITOS Y HEREDADOS DE LOS RIÑONES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir los términos agénesis, hipoplasia y disgénesis, y analizarlos en lo que respecta al desarrollo del riñón.
- Describir la herencia, patología y manifestaciones de los diferentes tipos de enfermedad renal poliquística.

Trastornos congénitos de los riñones

El riñón comienza a desarrollarse al inicio en la quinta semana de gestación y comienza a funcionar en las semanas 9 a 12 de gestación. En la semana 32, la producción fetal de orina alcanza 28 ml/h, aproximadamente². La orina que se produce se excreta en la cavidad amniótica y es el constituyente principal del líquido amniótico. Así, la cantidad relativa de líquido amniótico puede proporcionar información acerca del estado de la función renal fetal. En embarazos que afectan a lactantes con riñones no funcionales u obstrucción de flujo de orina desde los riñones, la cantidad de líquido amniótico es pequeña. Esta afección se llama *oligohidramnios*. Causa compresión del feto en desarrollo y se relaciona con frecuencia con el desarrollo afectado de los pulmones y otras estructuras fetales³.

Las anomalías de forma y posición son los problemas renales congénitos más comunes. Menos comunes son los trastornos relacionados con una disminución de la masa renal (p. ej., agénesis e hipogénesis) o un cambio de la estructura renal (p. ej., displasia renal). Los riñones pueden verse tan pronto como a las 12 semanas de gestación mediante ultrasonografía, permitiendo que muchas anomalías urinarias fetales se detecten antes del nacimiento³.

Agénesis e hipoplasia

El término **disgénesis** se refiere al fallo de un órgano para desarrollarse normalmente. *Agénesis* se refiere al fallo de un órgano para desarrollarse en absoluto. La agénesis renal lateral es relativamente común. Ocurre en cerca de 1 de 1 000 a 2 000 lactantes recién nacidos. Los niños son afectados con mayor frecuencia que las niñas². La agénesis unilateral normalmente no causa síntomas. En muchos casos no se descubre durante la infancia porque el otro riñón experimenta normalmente hipertrofia compensatoria y realiza la función del riñón faltante.

La agénesis total de ambos riñones es incompatible con la vida extrauterina. Los lactantes son mortinatos o mueren poco después del nacimiento por hipoplasia pulmonar. Los recién nacidos con agénesis renal, con frecuencia, tienen rasgos faciales característicos, algunas veces llamados *síndrome de Potter*, que resultan de los efectos de oligohidramios³. Los ojos están ampliamente separados y tienen pliegues epicánticos, los oídos están abajo de su lugar, la nariz es ancha y plana, la barbilla es plana y los defectos de las extremidades con frecuencia están presentes².

En la *hiperplasia renal*, los riñones no se desarrollan al tamaño normal. Al igual que la agénesis, la hipoplasia afecta con más frecuencia sólo un riñón. Cuando ambos riñones son afectados, hay desarrollo progresivo de insuficiencia renal. Se ha sugerido que la hipoplasia verdadera es en extremo rara. La mayoría de los casos representan probablemente nefroesclerosis adquirida debido a enfermedades vasculares, infecciosas u otras enfermedades renales en vez de una insuficiencia del desarrollo subyacente^{2, 4}.

Displasia renal

La displasia renal es causada por una anomalía en la diferenciación de las estructuras del riñón durante el desarrollo embrionario. Se caracteriza por estructuras tubulares no diferenciadas rodeadas por tejido embriónico primitivo^{3, 5}. El trastorno podría dar como resultado riñones aplásicos pequeños o quistes que se forman de los túbulos anómalos. Si los quistes están presentes, la afección

se denomina *displasia quística*^{5, 6}. Uno o ambos riñones podrían estar afectados y el riñón afectado podría ser irregularmente grande o pequeño. Muchas formas de displasia van acompañadas de anomalías de las vías urinarias, en particular los trastornos que causan obstrucción al flujo de orina (p. ej., agénesia uretral o atresia, obstrucción de la unión ureteropélvica).

Un riñón multiquístico es aquél en el que el riñón se reemplaza por quistes y no funciona. El riñón no tiene la forma usual, sino que es, además, una masa de quistes. La displasia renal multiquística unilateral es la causa más común de una masa abdominal en recién nacidos⁵. La función del riñón opuesto es, por lo común, normal y estos niños tienen un excelente pronóstico después de la remoción quirúrgica del riñón afectado. La displasia renal bilateral causa oligohidramnios y los rasgos faciales de Potter resultantes, hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal.

Alteraciones en la posición y forma del riñón

El desarrollo de los riñones a lo largo de la vida embrionaria puede dar como resultado *riñones ectópicos* que yacen fuera de su posición normal. Uno o ambos riñones podrían estar en posición anómala. La mayoría de riñones ectópicos se localizan justo arriba del borde pélvico o dentro de la pelvis, pero algunos yacen en la parte inferior del abdomen³. Debido a la posición anómala, podría ocurrir retorcimiento de los uréteres y obstrucción del flujo urinario.

Una de las alteraciones más comunes en la forma del riñón es una anomalía llamada *riñón en forma de herradura*. Esta anomalía ocurre en, aproximadamente, 1 de cada 500 a 1 000 personas⁷. En este trastorno, los polos superior e inferior de los riñones se fusionan, produciendo una estructura en forma de herradura que es continua a lo largo de la línea media del cuerpo anterior a los grandes vasos (figura 41-1). La afección normalmente no causa problemas, a menos que haya un defecto relacionado en la pelvis renal u otras estructuras urinarias que obstruya el flujo urinario.

Enfermedades renales quísticas heredadas

Las enfermedades renales quísticas heredadas, que son trastornos de un solo gen y son heredadas como rasgos mendelianos, incluyen la enfermedad renal dominante autosómica y poliquística recesiva, y la enfermedad quística de nefronoptosis-medular. Las enfermedades renales poliquísticas son un grupo de trastornos del riñón caracterizados por sacos llenos de líquido o segmentos que tienen su origen en las estructuras tubulares del riñón. Los quistes podrían ser

uno solo o varios y pueden variar de tamaño desde microscópicos hasta varios centímetros de diámetro. Aunque podrían surgir como una anomalía del desarrollo o ser adquiridos después en la vida, la mayoría de las formas son hereditarias. En la forma dominante autosómica de la enfermedad renal poliquística (ERPQ), miles de quistes grandes se derivan de cada segmento de la nefrona (figura 41-2). La pared tubular, que está revestida por una sola capa de células tubulares, expande y luego se cierra rápidamente el quiste desde el túbulo de origen. En la forma recesiva autosómica de la enfermedad renal poliquística (ERPQ), pequeños quistes alargados se forman en los conductos recolectores y mantienen contacto con la nefrona de origen (figura 41-2). En la nefronoptosis, enfermedad renal quística medular, los quistes están restringidos al borde corticomedular³. Los quistes simples son quistes adquiridos que se desarrollan en el riñón como una consecuencia del envejecimiento, diálisis u otras afecciones que afectan la función tubular.



FIGURA 41-1 • Riñón de herradura. Los riñones se fusionan en los polos inferiores (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., pp. 757).



¿Recuerda el caso del Sr. Reterez, el varón con enfermedad renal poliquística que se presentó en el capítulo 30. Es muy probable que el tenga la ERPQ puesto que su madre, tíos maternos y abuelo materno murieron de esta enfermedad. Cuando tantas personas en una familia mueren de un problema similar o de múltiples problemas relacionados a una parte específica del cuerpo humano, esa persona, o sus hijos, deben buscar asesoría y detección genética.

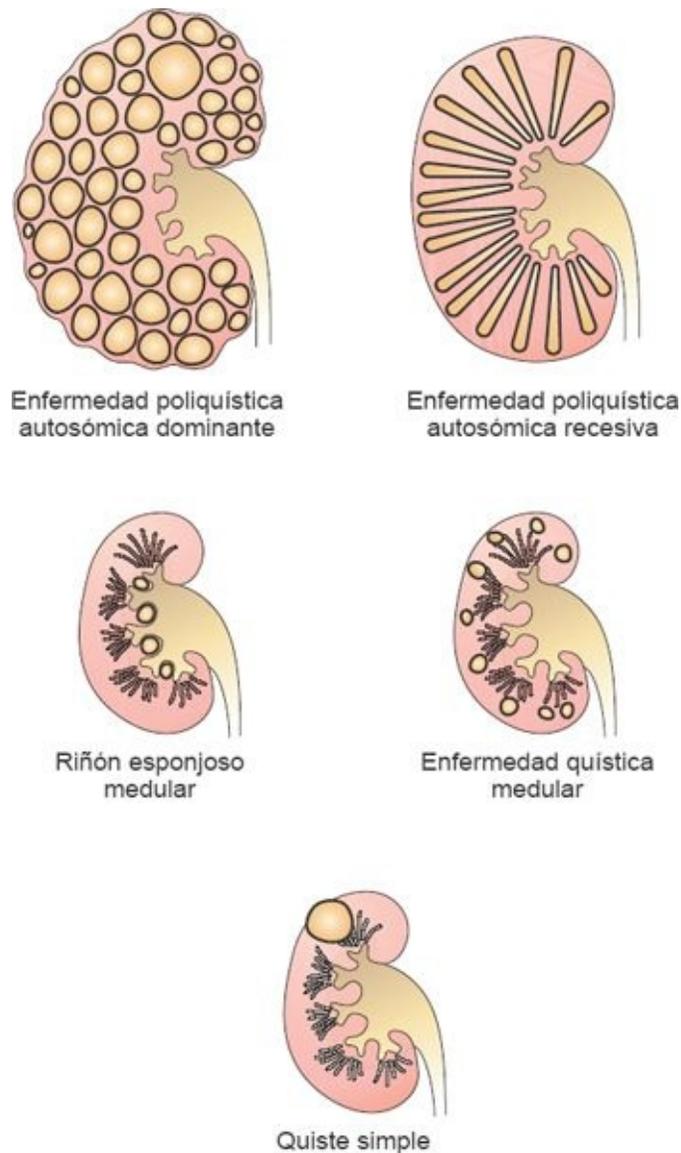


FIGURA 41-2 • Enfermedades renales poliquísticas. Las enfermedades renales poliquísticas incluyen 5 trastornos del riñón con segmentos llenos de líquido que se originan en las estructuras tubulares del riñón

(de Rubin R., Strayer D.S. (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 759, figura 16-9). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins).

Enfermedad renal poliquística dominante autosómica

La enfermedad renal poliquística dominante autosómica, conocida también como *enfermedad poliquística del adulto*, es la forma más común de enfermedad quística renal. El trastorno, que es heredado como un rasgo autosómico, da como resultado la formación de quistes destructivos llenos de líquido en el riñón y otros órganos. La ERPQ afecta a más de 1:4 00 a 1:1 000 personas en Estados Unidos. La mitad de estas personas desarrollan finalmente la enfermedad renal de etapa terminal (ERET)³. La enfermedad explica el 5% de todos los casos de enfermedad renal crónica que requieren diálisis o trasplante³.

Hay 2 tipos de ERPQ:

1. Tipo I, causada por mutaciones en el gen *PKD1*, y explica el 85% de los casos.
2. Tipo II, causada por mutaciones en el gen *PKD2*, y explica la mayor parte del 15% restante de los casos³.

Los productos de estos genes, policistina-1 y policistina-2, se encuentran en los cilios primarios que revisten la superficie apical del epitelio tubular. Se cree que estos cilios primarios actúan como sensores del flujo urinario y como transductores de señal para la proliferación celular tubular, diferenciación y apoptosis.

Causas y patogénesis. Aunque la patogénesis de la ERPQ no es clara, se cree que los quistes surgen en segmentos de los túbulos renales de unas cuantas células epiteliales³. Las células epiteliales que revisten los quistes de la ERPQ tienen una alta tasa de proliferación y son relativamente no diferenciados. De modo concurrente, una membrana basal defectuosa inmediatamente subyacente al epitelio anómalo permite la dilatación y formación del quiste. Los quistes se desprenden frecuentemente de las células del revestimiento epitelial. Históricamente, se pensaba que la enfermedad renal crónica resultaba de la presión ejercida por los quistes en expansión sobre el tejido renal circundante normal. Sin embargo, se reconoce ahora que los quistes surgen en menos de 2% de las nefronas y que factores distintos a la compresión de los quistes en expansión explican la pérdida de tejido renal funcional³. En la actualidad, se piensa que la pérdida apoptótica de las células tubulares renales y la acumulación de mediadores inflamatorios contribuyen a la destrucción del tejido

renal normal³. Adicionalmente, los factores de crecimiento angiogénicos se relacionan con la gravedad de la enfermedad, en particular en personas jóvenes que tienen ERPQ⁸. Las mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2* producen enfermedad renal y extrarrenal idéntica, pero el avance de la enfermedad es, por lo general, más rápido en personas con enfermedad tipo I³.

Manifestaciones clínicas. Normalmente, el avance de la enfermedad renal es lento y la ERET es poco común para adultos antes de los 40 años de edad. Inicialmente, los quistes son, por lo general, asintomáticos y la función (renal y) hepática es normal.

Conforme avanza la enfermedad del riñón, las manifestaciones de la ERPQ incluyen dolor por agrandamiento de los quistes que podrían alcanzar niveles debilitantes, episodios de hematuria macroscópica de hemorragia hacia un quiste, quistes infectados de ITU ascendente e hipertensión que resulta de la compresión de vasos sanguíneos intrarrenales con activación del mecanismo renina-angiotensina.

Por lo general, los riñones están agrandados en personas con ERPQ y pueden alcanzar tamaños enormes (figura 41-3). Los contornos externos de los riñones son distorsionados por numerosos quistes, algunos tan grandes como 5 cm de diámetro, que están llenos de líquido color paja³. Los quistes podrían hallarse en el hígado y, con menor frecuencia, en el páncreas y el bazo.

A medida que la enfermedad continúa avanzando, las manifestaciones extrarrenales tales como aneurismas son frecuentes, enfatizando la naturaleza sistémica de la enfermedad. Aproximadamente 20% de las personas con enfermedad renal poliquística tienen un aneurisma relacionado, y la hemorragia subaracnoidea es una causa frecuente de muerte⁹.



El Sr. Reterez está experimentando malestar abdominal y lumbar, que podría ser causado por agrandamiento o quistes hemorrágicos o por una infección de las vías urinarias. Su perímetro abdominal es desproporcionadamente grande, reflejando la presencia de múltiples quistes llenos de líquido. Él tiene evidencia también de disfunción renal significativa (ERET inminente), que incluye edema pedal 1+, náuseas, anorexia, fatiga e hipertensión (tensión sanguínea, 140/92 mm HG).

La muerte de las nefronas del Sr. Reterez reduce la producción de eritropoyetina (EPO) por los riñones. La EPO promueve la producción de eritrocitos por la médula ósea, así que la insuficiencia de EPO causa anemia. Por lo tanto, el Sr. Reterez podría sufrir de anemia crónica por insuficiencia

renal, que se caracteriza por eritrocitos normocíticos y normocrómicos, y una concentración de hemoglobina menor que 12 g/dl.

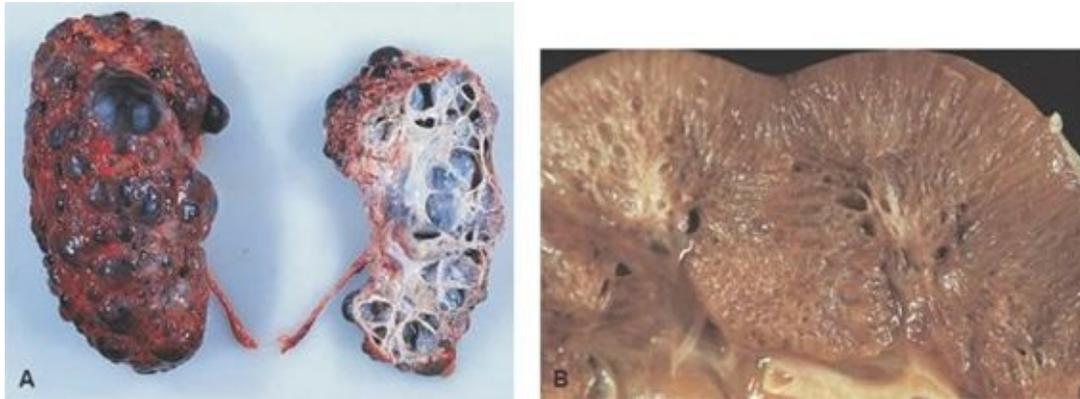


FIGURA 41-3 • (A) Enfermedad poliquística de adulto. Los riñones están agrandados, y el parénquima está casi reemplazado por completo por quistes de diversos tamaños. (B). Enfermedad poliquística infantil. Los conductos recolectores corticales y medulares dilatados están dispuestos radialmente y la superficie externa es lisa (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., pp. 759–760). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. No se ha hallado aún que los niveles de creatinina sérica sean un marcador efectivo del empeoramiento de la ERPQ, pero se ha determinado que la excreción de albúmina en la orina (EAO) es un factor predisponente confiable, así como el incremento de electrolitos y la hematuria.¹⁰ La ultrasonografía es el técnica preferida para diagnóstico de ERPQ en personas sintomáticas y para detección de miembros de la familia asintomáticos. La tomografía computarizada (TC) podría utilizarse para la detección de quistes pequeños. Los estudios de ligamiento genético se utilizan para el diagnóstico de ERPQ, pero, por lo general, se reservan para casos en los que la imagen radiográfica es negativa y es esencial la necesidad de un diagnóstico definitivo, tal como cuando se selecciona a los miembros de la familia para posible donación de riñón.



Las pruebas de orina y sangre proporcionan evidencia de la destrucción del tejido renal del Sr. Reterez. Él tiene altas concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (NUS) y sodio, y albúmina y eritrocitos están presentes en su orina. Estos indicadores de la función del riñón empeorarán probablemente a medida que se mueve a lo largo del continuo hacia la insuficiencia renal completa. El hallazgo de hematuria (sangre en la orina) requerirá un estudio diagnóstico completo, debido a que puede indicar

también problemas no relacionados con su enfermedad renal.

El tratamiento de la ERPQ es, en gran medida, de apoyo y va dirigido a retardar el avance de la enfermedad. El fármaco, Tolvaptan, que es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V_2 , ha sido estudiado y se halló que inhibe el desarrollo quístico y conserva la función del riñón¹¹. El control de la hipertensión y prevención de las IVU son importantes. El dolor es una queja común de las personas con ERPQ. Por lo tanto, se necesita un enfoque sistémico para diferenciar la causa del dolor y Definir un método para el control¹². La diálisis y trasplante de riñón se reservan para quienes avanzan hacia la insuficiencia renal. Sin embargo, es importante observar que la diálisis prolongada incrementará la formación de quistes incluso en personas con ERPQ³.

Enfermedad renal poliquística recesiva autosómica

La enfermedad renal poliquística recesiva autosómica se caracteriza por dilatación quística de los túbulos recolectores corticales y medulares³ (figura 41-2). Es rara en comparación con la ERPQ. La ERPQ es causada por mutaciones en el gen *PKHD1*. El producto del gen, fibrocistina, se encuentra en el riñón, hígado y páncreas, y al parecer participa en la regulación de la proliferación y adhesión celular³.

Manifestaciones clínicas. El lactante típico con ERPQ se presenta con masas bilaterales en el flanco, acompañado por insuficiencia renal grave, signos de desarrollo pulmonar deteriorado y grados variables de fibrosis hepática e hipertensión portal^{3, 13}. Las facies de Potter y otros defectos relacionados con oligohidramnios podrían estar presentes. La hipertensión se observa normalmente dentro de las primeras semanas de vida y, con frecuencia, es grave. Muchos lactantes mueren durante el período perinatal, a menudo de hipoplasia pulmonar¹⁴. Los casos excepcionales de ERPQ se manifiestan en niños y adultos.

Tratamiento. El tratamiento de la ERPQ es, en gran medida, de apoyo. El soporte ventilatorio dinámico es, a menudo, necesario en el período neonatal debido a la hipoplasia e hipoventilación pulmonar. Las modernas técnicas respiratorias neonatales y el tratamiento de reemplazo renal han incrementado la tasa de supervivencia de 10 años que sobreviven más allá del primer año de vida. La morbilidad y mortalidad en niños mayores se relaciona con complicaciones

de insuficiencia renal crónica y enfermedad hepática.

Complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular

El complejo de nefronoptosis-enfermedad quística medular es un grupo de trastornos renales que tienen su inicio en la infancia. Las características comunes son riñones pequeños y encogidos y la presencia de un número variable de quistes concentrados, por lo general, en la unión corticomedular⁶. El ataque inicial es en los túbulos distales, con perturbación de la membrana basal tubular seguida de atrofia tubular crónica y progresiva que afecta la médula y la corteza. Aunque la presencia de quistes medulares es importante, el daño cortical y tubular es la causa eventual de enfermedad e insuficiencia renal crónica⁶.

Como un complejo, los trastornos explican, del 19% al 25% de la insuficiencia renal en la infancia⁶. Los niños afectados presentan primero poliuria, polidipsia y enuresis (incontinencia nocturna), lo cual refleja la capacidad afectada de los riñones para concentrar orina. Otras manifestaciones de los trastornos incluyen pérdida de sal, retardo del crecimiento, anemia e insuficiencia renal progresiva. Algunas formas juveniles de nefronoptosis tienen complicaciones extrarrenales, incluso anomalías motoras oculares, retinitis pigmentosa, fibrosis hepática y anomalías cerebelares. La azoemia progresiva y la insuficiencia renal siguen, por lo general, en 5 a 10 años⁶.

Quistes renales simples y adquiridos

Los quistes simples son un trastorno común del riñón. Éstos podrían ser simples o múltiples, unilaterales o bilaterales y, por lo general, son menores que 1 cm de diámetro, aunque podrían crecer más grandes. La mayoría de quistes simples no producen signos o síntomas, o comprometen la función renal. Cuando son asintomáticos, los quistes podrían causar dolor lumbar, hematuria, infección e hipertensión relacionados con la estimulación producida por isquemia del sistema renina-angiotensina. Son los más comunes en adultos mayores. Aunque los quistes son benignos, podrían confundirse con carcinoma celular renal.

Una forma adquirida de enfermedad quística renal ocurre en personas con insuficiencia renal de etapa terminal (IRET) que han experimentado tratamiento prolongado con diálisis³. Aunque la afección es en gran medida asintomática, los quistes podrían sangrar, causando hematuria. Los tumores, por lo general adenomas pero ocasionalmente adenosarcomas, podrían desarrollarse en las paredes de estos quistes.

EN

RESUMEN

Aproximadamente, el 10% de los lactantes nacen con malformaciones potencialmente significativas del sistema urinario. Estas anomalías pueden variar desde agénesis renal bilateral, que es compatible con la vida, hasta hipogénesis de un riñón que, por lo general, no causa problemas a menos que se deteriore el funcionamiento del riñón restante. La displasia renal es provocada por una anomalía en la diferenciación de las estructuras del riñón durante el desarrollo embrionario. Un riñón multiquístico displásico es aquél en el que los quistes reemplazan al riñón y no funciona. El riñón en forma de herradura, es un trastorno del desarrollo en el que se funden los polos superior e inferior de los 2 riñones, produciendo una estructura en forma de herradura.

La enfermedad

quística renal es una afección en la que hay dilatación de las estructuras tubulares con formación de quistes. Los quistes podrían ser uno solo o varios. La enfermedad renal poliquística es una forma heredada de la enfermedad quística renal; puede ser heredada como un rasgo autosómico dominante o recesivo. La forma dominante autosómica de la enfermedad (ERPQ) da como resultado la formación de numerosos quistes llenos de líquido en las estructuras tubulares de ambos riñones con el riesgo de avance a insuficiencia renal crónica. Otras manifestaciones de la enfermedad son: hipertensión, anomalías cardiovasculares, aneurismas cerebrales y quistes en otros órganos, tales como el hígado y el páncreas. La ERPQ se caracteriza por la transformación quística de los conductos recolectores. Es rara comparada con la ERPQ y, por lo general, se presenta como una disfunción renal grave durante la infancia. El complejo nefronoptisis-

enfermedad quística medular es un grupo de trastornos heredados que, normalmente, tienen su inicio durante la infancia y se caracterizan por la presencia de quistes en la porción medular del riñón, atrofia renal y, finalmente, insuficiencia renal. Los quistes renales simples solos o múltiples ocurren con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años.

TRASTORNOS OBSTRUCTIVOS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Hacer una lista de las causas comunes de la obstrucción de las vías urinarias.
- Definir el término hidronefrosis y relacionarlo con los efectos destructivos de la obstrucción de las vías urinarias.
- Describir el rol de la supersaturación de orina, nucleación e inhibidores de la formación de cálculos en el desarrollo de cálculos renales.

La obstrucción urinaria puede ocurrir en personas de cualquier edad y puede afectar cualquier nivel de las vías urinarias, desde la uretra hasta la pelvis renal (figura 41-4). La obstrucción puede ser repentina o insidiosa, parcial o completa, y unilateral o bilateral. Las afecciones que causan obstrucción de las vías urinarias incluyen anomalías congénitas, cálculos urinarios (es decir, piedras), embarazo, hiperplasia prostática benigna, tejido cicatrizante que resulta de infección e inflamación, tumores y trastornos neurológicos tales como lesión de la médula espinal. Las causas de las obstrucciones de vías urinarias se resumen en la tabla 41-1.

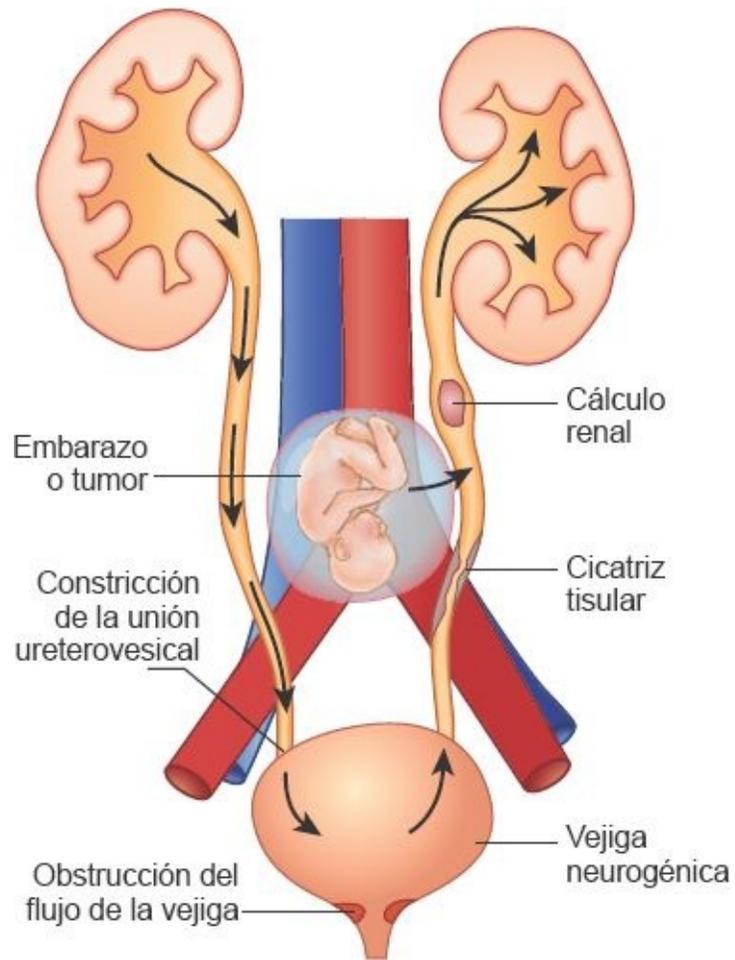


FIGURA 41-4 • Ubicaciones y causas de obstrucción de vías urinarias.

TABLA 41-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE VÍAS URINARIAS

NIVEL DE OBSTRUCCIÓN	CAUSA
Pelvis renal	Cálculos renales Necrosis papilar
Uréter	Cálculos renales Embarazo Tumores que comprimen el uréter Constricción ureteral Trastornos congénitos de la unión uretero-vesical y constricciones de la unión uteropélvica
Vejiga y uretra	Cáncer de vejiga Vejiga neurogénica Cálculos renales Hiperplasia prostática o cáncer Constricciones uretrales Defectos uretrales congénitos

La uropatía obstructiva se clasifica, por lo general, de acuerdo con el sitio, grado y duración de la obstrucción. Las obstrucciones de vías urinarias inferiores se localizan debajo de la unión ureterovesical y son de naturaleza bilateral. Las obstrucciones de las vías urinarias superiores se localizan arriba de la unión ureterovesical y son normalmente unilaterales. La afección que causa la obstrucción puede causar oclusión completa o parcial del flujo de orina. Cuando la obstrucción es de corta duración (es decir, menor que unos cuantos días), se dice que es aguda y se debe, por lo general, a afecciones tales como cálculos renales. Una obstrucción que se desarrolla de manera lenta y dura largo tiempo, se dice que es crónica y se debe, normalmente, a afecciones tales como anomalías ureterovesicales congénitas. La obstrucción bilateral aguda de vías urinarias causa insuficiencia renal aguda. Debido a que muchas causas de la obstrucción aguda son reversibles, es importante el reconocimiento inmediato. Cuando se dejan sin tratamiento, un riñón obstruido experimenta atrofia y, en el caso de la obstrucción bilateral, se produce insuficiencia renal crónica.

Mecanismos del daño renal

Los efectos destructivos de la obstrucción urinaria en las estructuras del riñón se determinan por el grado y duración de la obstrucción. Los 2 efectos más dañinos de la obstrucción urinaria son:

1. Estasis de la orina, que predispone a infección y formación de cálculos.
2. Dilatación progresiva de los conductos recolectores renales y estructuras tubulares renales, lo cual causa destrucción y atrofia del tejido renal.

Una complicación común de la obstrucción de las vías urinarias es la infección. El estancamiento de orina predispone a infección, la cual podría diseminarse por las vías urinarias. Una vez establecida, la infección es difícil de tratar. Los organismos separadores de urea (p. ej., *Proteus*, estafilococos) que incrementan la producción de amoníaco y causa que la orina se vuelva alcalina con frecuencia causan infección³. Cuando están presentes, los cálculos urinarios sirven como cuerpos extraños y contribuyen a la infección. Las sales de calcio precipitan más fácilmente en orina alcalina estancada; por consiguiente, las obstrucciones de las vías urinarias predisponen también a la formación de cálculos.

En situaciones de obstrucción grave parcial o completa, el impedimento del flujo de orina causa dilatación de la pelvis renal y cálices relacionados con la atrofia progresiva del riñón. Incluso con obstrucción completa, la filtración glomerular continúa durante algún tiempo. Como resultado de la filtración continua, los cálices y la pelvis del riñón afectado se dilatan, con frecuencia de manera muy marcada. La presión alta en la pelvis renal se retransmite por los conductos recolectores del riñón, comprimiendo los vasos sanguíneos y causando atrofia renal. Inicialmente, las alteraciones funcionales son en gran medida tubulares, manifestadas principalmente por la capacidad deteriorada de concentrar orina. Sólo después la tasa de filtración glomerular (TFG) comienza a disminuir.

Hidronefrosis

Hidronefrosis se refiere a la dilatación llena de orina de la pelvis renal y los cálices relacionados con la atrofia progresiva del riñón debido a obstrucción del flujo de orina. El grado de hidronefrosis depende de la duración, grado y nivel de obstrucción. En casos bastante avanzados, el riñón podría transformarse en una estructura quística de pared delgada con atrofia perenquimotasa, obliteración total de las pirámides y adelgazamiento de la corteza (figura 41-5). La afección es normalmente unilateral. La hidronefrosis bilateral ocurre sólo cuando la

obstrucción está por debajo del nivel de la unión ureterovesical. Cuando la obstrucción afecta el flujo de orina desde el uréter distal, la presión incrementada dilata el uréter, una afección llamada *hidrouréter* (figura 41-6). El hidrouréter bilateral podría desarrollarse como una complicación de la obstrucción de flujo de la vejiga debido a hiperplasia prostática.



FIGURA 41-5 • Hidronefrosis. La obstrucción de las vías urinarias bilaterales ha conducido a dilatación obvia de los uréteres, pelvis y cálices. El riñón de la derecha muestra atrofia cortical grave (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 801). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la obstrucción urinaria dependen del sitio de obstrucción, la causa y la rapidez con la que se desarrolla la afección. El proceso patológico subyacente produce la mayoría de los primeros síntomas. La obstrucción de las vías urinarias alienta el crecimiento de microorganismos y debe sospecharse en personas con IVU recurrente.

La hidronefrosis unilateral completa o parcial podría permanecer en silencio durante períodos largos debido a que el riñón no afectado puede mantener la función renal adecuada. La obstrucción podría provocar dolor debido a la distensión del sistema recolector y la cápsula renal. La obstrucción supravesical aguda, tal como la que se debe un cálculo renal alojado en el uréter, se relaciona con dolor agudísimamente grave. En contraste, las causas más insidiosas de obstrucción, tales como el estrechamiento de la unión ureteropélvica, producen por lo general poco dolor pero destruyen totalmente el

riñón.

La obstrucción bilateral completa produce oliguria y anuria, e insuficiencia renal. La obstrucción bilateral aguda podría imitar el fallo prerrenal. Con obstrucción bilateral parcial, la manifestación más temprana es una incapacidad para concentrar orina, reflejada por poliuria y nicturia. La hipertensión es una complicación ocasional de la obstrucción del tracto urinario. Es más común en casos de obstrucción unilateral en los que se incrementa la secreción de renina, probablemente secundaria al flujo sanguíneo renal afectado. En estas circunstancias, la eliminación de la obstrucción conduce, con frecuencia, a reducción de la TS. Cuando la hipertensión acompaña a la obstrucción bilateral, se relaciona con el volumen. El alivio de la obstrucción bilateral lleva a pérdida de volumen y disminución de la TS. En ciertos casos, aliviar la obstrucción no corrige la hipertensión.

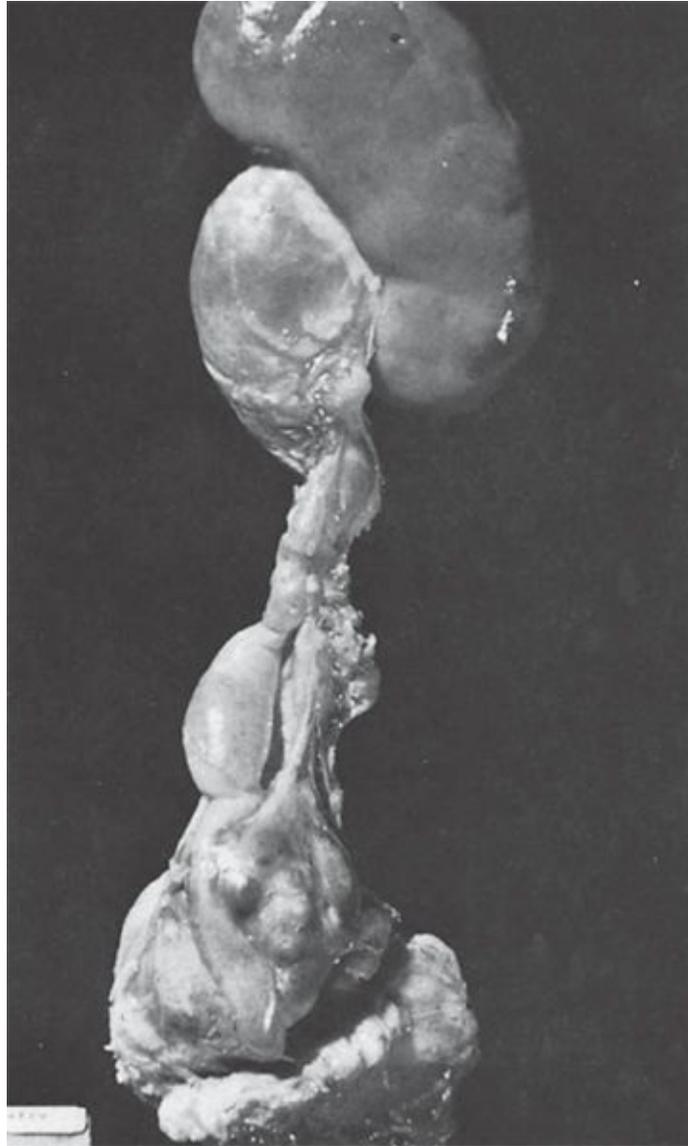


FIGURA 41-6 • Hidroureter causado por obstrucción ureteral en una mujer con cáncer del útero.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico oportuno de la obstrucción de las vías urinarias es importante porque la afección normalmente es tratable y un retraso en el tratamiento podría ocasionar daño permanente a los riñones. Los métodos de diagnóstico varían con los síntomas. La ultrasonografía ha demostrado ser la modalidad de diagnóstico simple no invasivo más útil para la obstrucción urinaria. Los métodos radiológicos, exploraciones por TC y urografía intravenosa podrían utilizarse también¹². Otros métodos de diagnóstico, tales como el análisis de orina, se utilizan para determinar el grado de afectación renal y la presencia de infección.

El tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias depende de la causa.

La remoción de cálculos urinarios podría ser necesaria o el tratamiento quirúrgico de defectos estructurales podría ser indicado. El tratamiento de una IVU complicada debido a estasis urinaria es también importante.

Cálculos renales

La casusa más común de obstrucción de las vías urinarias superiores son los cálculos urinarios. Aunque los cálculos pueden formarse en cualquier parte de las vías urinarias, la mayoría se forman en los riñones. Los cálculos renales o piedras del riñón son un diagnóstico común que ocurre en las vías urinarias, superado sólo por las IVU y trastornos de próstata. Las piedras del riñón son agregados policristalinos compuestos de materiales que los riñones excretan normalmente en la orina.

Causas y patogénesis

Las causas de la formación de cálculos urinarios son complejas. Se cree que abarca varios factores, que incluyen incrementos en las concentraciones sanguíneas y urinarias de los componentes de los cálculos e interacciones entre los componentes, cambios anatómicos en las estructuras de las vías urinarias, influencias metabólicas y endocrinas, factores dietéticos de absorción intestinales e IVU³. Varios factores se emplean para explicar la formación de cálculos, entre otros una orina supersaturada, presencia de un núcleo en la formación del cristal y insuficiencia de inhibidores de formación de cálculos³.

La formación de cálculos en el riñón requiere una orina supersaturada y un ambiente que permite el crecimiento del cálculo. El riesgo de la formación de cálculos se incrementa cuando la orina se supersatura con componentes de los cálculos (p. ej., sales de calcio, ácido úrico, fosfato de magnesio, amonio y cistina). La supersaturación depende del pH de la orina, concentración del soluto, fuerza iónica y complejidad. Mientras mayor sea la concentración de iones, mayores son las probabilidades de que precipiten. La complejidad influye en la disponibilidad de iones específicos. Por ejemplo, el oxalato forma un complejo con el sodio y disminuye la disponibilidad de su forma iónica libre que participa en la formación de cálculos¹⁵.

Además de la orina supersaturada, la formación de cálculos renales requiere un nido o núcleo que facilite la agregación de cristales. En la orina supersaturada, la formación de cálculos comienza con pequeños grupos de cristales, tales como el oxalato de calcio. La mayor parte de los grupos tiende a dispersarse porque las fuerzas internas que los mantienen juntos son demasiado

débiles para vencer la tendencia aleatoria de los iones a apartarse. Los grupos de iones más grandes forman núcleos y permanecen estables debido a que las fuerzas de atracción equilibran las pérdidas superficiales. Una vez que están estables, los núcleos pueden crecer a niveles de supersaturación abajo de los necesarios para su creación^{15, 16}.

El hecho de que muchas personas experimenten supersaturación de su orina sin desarrollo de cálculos renales se cree que es un resultado de la presencia de inhibidores naturales, entre otros el citrato y el magnesio. El citrato de la orina reduce la supersaturación al unirse al calcio e inhibir la nucleación y crecimiento de cristales de calcio. El citrato es un subproducto normal del ciclo del ácido cítrico en las células renales. Los estímulos metabólicos que consumen este producto (como con la acidosis metabólica por ayuno o hipopotasemia) reducen la concentración urinaria del citrato. La complementación con citrato (citrato de potasio) podría utilizarse en el tratamiento de algunas formas de cálculos renales hipocitrátúricos¹².

PUNTOS CLAVE

CÁLCULOS RENALES

- Los cálculos requieren un nido para formarse y un ambiente urinario que soporte la cristalización continua de los componentes del cálculo.
- El desarrollo de cálculos renales es influenciado por la concentración de los componentes del cálculo en la orina, la capacidad de los componentes para aumentar su complejidad y formar cálculos, y la presencia de sustancias que inhiben su formación.

Tipos de cálculos

Hay 4 tipos básicos de cálculos renales: cálculos de calcio (es decir, oxalato o fosfato); fosfato de magnesio y amonio; ácido úrico y cistina^{15, 16}. Las causas y medidas de tratamiento para cada uno de estos tipos de cálculos renales se describen en la tabla 41-2. La mayoría de los cálculos renales (del 75% al 80%) son cálculos de calcio: oxalato de calcio, fosfato de calcio o una combinación de los 2 materiales¹⁵. Los cálculos de calcio se relacionan normalmente con concentraciones incrementadas de calcio en la sangre y la orina. La resorción ósea excesiva causada por inmovilidad, enfermedad ósea, hiperaldosteronismo y acidosis tubular renal (ATR) son todas afecciones contribuyentes. Las

concentraciones altas de oxalato en la sangre y la orina predisponen a la formación de cálculos de oxalato de calcio.

Los cálculos de fosfato de magnesio y amonio, llamados también, *cálculos de estruvita*, se forman sólo en orina alcalina (pH >7,0) y en presencia de bacterias que poseen una enzima llamada *ureasa*, que separa la urea en la orina en amoníaco y dióxido de carbono¹⁵. El amoníaco que se forma capta un ion hidrógeno para convertirse en ion amonio, incrementando el pH de la orina para que se vuelva más alcalina. Debido a que los niveles de fosfato se incrementan en orina alcalina y a que el magnesio siempre está presente en la orina, se forman los cálculos de estruvita. Estos cálculos se agrandan cuando crece el recuento de bacterias y pueden aumentar de tamaño hasta que llenan una pelvis renal completa (figura 41-7). Debido a su forma, se denominan, con frecuencia, *cálculos en asta de venado*¹⁵. Casi siempre se relacionan con IVU y representan cerca del 15% de todos los cálculos renales¹⁵. Debido a que estos cálculos actúan como un cuerpo extraño, el tratamiento de la infección es con frecuencia difícil. Los cálculos de estruvita son, por lo general, muy grandes para pasar y requieren litotripsia o remoción quirúrgica.

Los cálculos de ácido úrico se desarrollan en condiciones de gota y concentraciones altas de ácido úrico en la orina, y explican cerca del 7% de los cálculos¹⁵. La hiperuricosuria también podría contribuir a la formación de cálculos de calcio, actuando como un núcleo para la formación de cálculos de oxalato de calcio. A diferencia de los cálculos de calcio radiopacos, los cálculos de ácido úrico no son visibles en películas de rayos X. Los cálculos de ácido úrico se forman más fácilmente en la orina ácida¹⁵. Por lo tanto, estos cálculos pueden tratarse aumentando el pH urinario a 6 a 6,5 con sales alcalinas de potasio.

Los cálculos de cistina explican menos de 1% a 3% de los cálculos renales en general, pero representan una proporción significativa de los cálculos en la infancia¹⁵. Se observan en la cistinuria, que resulta de un defecto genético recesivo autosómico en el transporte renal de cistina de modo que hay una disminución en la absorción tubular de cistina. Estos cálculos se asemejan a los de estruvita excepto que es improbable que esté presente la infección.

Manifestaciones clínicas

Una de las manifestaciones principales de los cálculos renales es el dolor. Dependiendo de la ubicación, hay 2 tipos de dolor relacionados con los cálculos renales: dolor de cólico renal y dolor renal no espasmódico¹⁵. El *cólico renal* es el término utilizado para describir el dolor espasmódico que acompaña al

alargamiento del sistema recolector o uréter. Los síntomas de cólico renal son causados por cálculos de 1 mm a 5 mm de diámetro que pueden moverse hacia el uréter y obstruir el flujo. El cólico ureteral clásico se manifiesta por dolor agudo, intermitente e intolerable en la parte lumbar y el cuadrante externo superior del abdomen en el lado afectado. El dolor podría irradiarse al cuadrante abdominal inferior, área de la vejiga, perineo o escroto en el varón. La piel podría estar fría y húmeda, y las náuseas y vómito son comunes. El dolor no espasmódico es causado por cálculos que producen distensión de los cálices renales o pelvis renal. El dolor es, por lo general, sordo y profundo en la parte lumbar que puede variar de intensidad de leve a grave. El dolor es, con frecuencia, exagerado al tomar grandes cantidades de líquido.

TIPO DE CÁLCULO	FACTORES CONTRIBUYENTES	TRATAMIENTO
Calcio (oxalato y fosfato)	Hipercalcemia e hipercalciuria Inmovilización Hiperparatiroidismo Intoxicación por vitamina D Enfermedad ósea difusa Síndrome de leche-álcali Acidosis tubular renal Hiperoxaluria Operación de derivación intestinal	Tratamiento de las afecciones subyacentes Ingesta incrementada de líquidos Diuréticos tiazídicos Restricción dietética de alimentos con alto contenido de oxalato
Fosfato de magnesio y amonio (estruvita)	IVU por división de urea	Tratamiento de la IVU Acidificación de la orina Aumento de la ingesta de líquidos
Ácido úrico (urato)	Formado en orina ácida con pH de aproximadamente 5,5 Gota Dieta alta en purina	Aumento de la ingesta de líquidos Alopurinol para hiperuricosuria Alcalinización de la orina
Cistina	Cistinuria (trastorno heredado de metabolismo de aminoácidos)	Aumento de la ingesta de líquidos Alcalinización de la orina



FIGURA 41-7 • Cálculos en asta de venado. El riñón muestra hidronefrosis y cálculos que son cilindros de los cálices dilatados (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 800). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento

Las personas con cálculos renales presentan, con frecuencia, cólico renal agudo y el diagnóstico se basa en la sintomatología y pruebas diagnósticas, que incluyen análisis de orina, radiografía de película simple, pielografía intravenosa (PIV) y ultrasonografía abdominal¹⁷. El análisis de orina proporciona información relacionada con la hematuria, infección, la presencia de cristales formadores de cálculos y el pH de la orina. La mayoría de los cálculos son radiopacos y fácilmente visibles en una radiografía simple del abdomen. La TC en espiral, sin contraste, es la modalidad de imagen de elección en personas con cólico renal agudo¹⁷. La PIV utiliza un medio de contraste inyectado

intravenosamente que se filtra en los glomérulos para ver el sistema recolector de los riñones y uréteres. La ultrasonografía abdominal es altamente sensible a hidronefrosis, la cual podría ser una manifestación de obstrucción ureteral. Una nueva técnica de imagen llamada *gammagrafía nuclear* utiliza marcadores de bisfosfonato como medio para obtener imágenes de los cálculos¹⁷. El método ha sido acreditado con identificar cálculos que son demasiado pequeños para ser detectados por otros métodos.

El tratamiento del cólico renal agudo es de apoyo. El alivio del dolor podría requerirse durante las fases agudas de la obstrucción y la terapia con antibióticos podría ser necesaria para tratar las IVU. La mayoría de cálculos que son menores que 5 mm de diámetro pasan espontáneamente. Toda la orina debe colarse durante un ataque con la esperanza de recuperar el cálculo para análisis químico y determinación del tipo. Esta información, junto con una historia cuidadosa y pruebas de laboratorio, proporciona la base para las medidas preventivas de largo plazo.

Un objetivo principal del tratamiento, en personas que han pasado cálculos renales o les han sido removidas, es evitar su recurrencia. La prevención requiere investigación de la causa de la formación del cálculo por medio de exámenes de orina, químicas sanguíneas y análisis de cálculos. Se tratan las afecciones subyacentes de la enfermedad, tales como hiperparatiroidismo. La ingesta de líquidos adecuada reduce la concentración de cristales formadores de cálculos en la orina y necesita ser alentada. Dependiendo del tipo de cálculo que se forma, los cambios dietéticos, medicaciones o ambos, podrían utilizarse para alterar la concentración de los elementos formadores de cálculos en la orina. Por ejemplo, las personas que forman cálculos de oxalato de calcio podrían requerir disminuir su ingesta de alimentos con alto contenido de oxalato (p. ej., espinacas, acelgas, cacao, chocolate, nueces y maní). Muchos niños que tienen una dieta vegetariana y dependen de las fuentes vegetales para la mayoría de sus proteínas, se les diagnostican cálculos renales. Por lo tanto, podría ser necesario utilizar otras fuentes de proteína para complementar la dieta¹⁸. También, es importante entender que los cálculos biliares y renales han sido correlacionados con resistencia a la insulina. Sin embargo, se ha identificado que sólo los cálculos biliares son un posible factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2¹⁹.

La complementación de calcio con sales de calcio tales como carbonato y fosfato de calcio podrían utilizarse para unir el oxalato en el intestino y disminuir su absorción. Los diuréticos tiacídicos disminuyen el calcio urinario incrementando la reabsorción tubular de modo que permanece menos en la orina. Los fármacos que se unen al calcio en el intestino (p. ej., fosfato de celulosa)

podrían emplearse para inhibir la absorción de calcio y la excreción urinaria.

Las medidas para cambiar el pH de la orina influyen también en la formación de cálculos renales. En personas que pierden la capacidad de disminuir el pH (o acidez) de su orina, hay un incremento en las formas divalentes y trivalentes del fosfato de la orina que se combinan con el calcio para formar cálculos de fosfato de calcio. La formación de cálculos de ácido úrico se incrementa en la orina ácida; la formación de cálculos puede reducirse elevando el pH de la orina a 6,0 a 6,5 con sales alcalinas de potasio (p. ej., citrato de potasio). En la tabla 41-2 se resumen las medidas para evitar la recurrencia de diferentes tipos de cálculos renales.

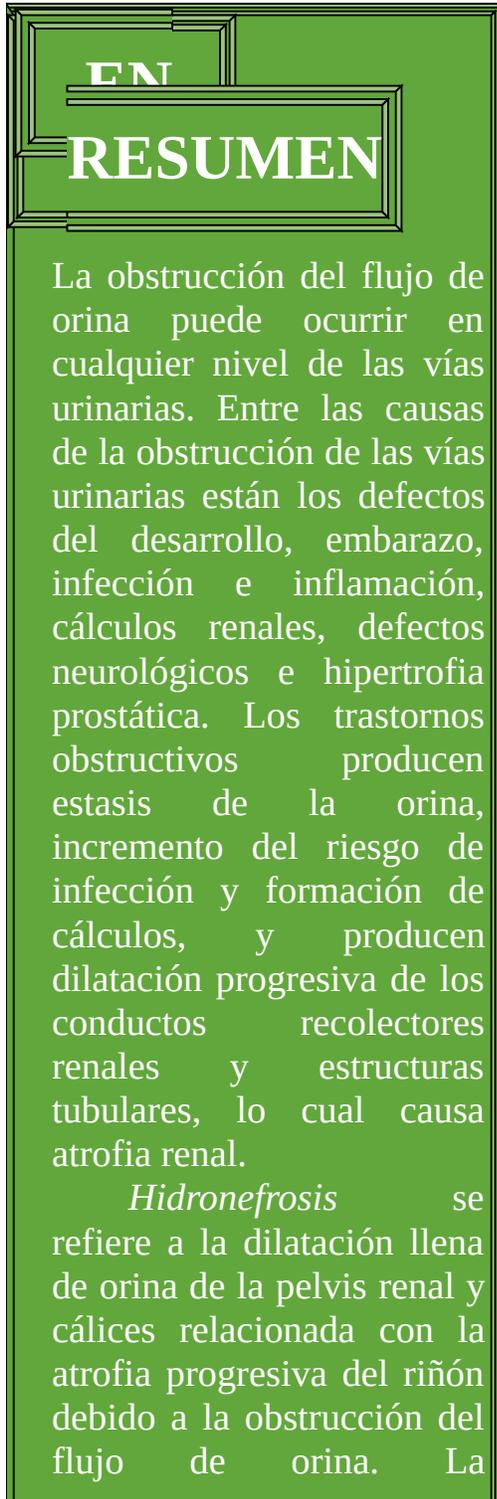
En algunos casos, la remoción de cálculos podría ser necesaria. Varios métodos están disponibles para remover cálculos renales: remoción ureteroscópica, remoción percutánea y litotripsia extracorpórea¹². Todos estos procedimientos eliminan la necesidad de un procedimiento quirúrgico abierto, que es otra forma de tratamiento. La cirugía abierta de cálculos podría requerirse para remover cálculos grandes o los que sean resistentes a otras formas de remoción.

La remoción ureteroscópica conlleva el paso de un instrumento por la uretra hacia la vejiga y luego hacia el uréter. El desarrollo de óptica de alta calidad ha mejorado la facilidad con la que se realiza este procedimiento y su resultado. El procedimiento, que se realiza bajo guía fluoroscópica, incluye el empleo de varios instrumentos para dilatar el uréter y para agarrar, fragmentar y eliminar el cálculo. Los estudios radiológicos previos al procedimiento con un medio de contraste (es decir, urografía excretora) se hacen para determinar la posición del cálculo y dirigir la colocación del ureteroscopio¹⁷.

La nefrolitotomía percutánea es el tratamiento de elección para remover cálculos ureterales renales o proximales¹⁷. Incluye la inserción por el costado de una aguja de calibre pequeño en el sistema recolector del riñón. Se dilata entonces el conducto de la aguja y se inserta un instrumento llamado *nefroscopio* en la pelvis renal. El procedimiento se realiza bajo guía fluoroscópica. Los exámenes radiológicos y ultrasonográficos del riñón y el uréter, previos al procedimiento, se utilizan para determinar la colocación del nefroscopio. Cálculos de hasta 1 cm de diámetro pueden removerse por este método. Los cálculos más grandes deben romperse con un litotriptor ultrasónico (es decir, rompedor de cálculos).

Un tratamiento no quirúrgico, llamado *litotripsia de onda de choque extracorpórea*, utiliza ondas de choque acústicas para fragmentar los cálculos en partículas parecidas a la arena que se pasan a la orina en los días siguientes.

Como resultado de la gran cantidad de partículas que se generan durante el procedimiento, podría insertarse una endoprótesis (es decir, un dispositivo parecido a un tubo empleado para mantener abierto el uréter) para asegurar el drenaje adecuado de orina.



EN
RESUMEN

La obstrucción del flujo de orina puede ocurrir en cualquier nivel de las vías urinarias. Entre las causas de la obstrucción de las vías urinarias están los defectos del desarrollo, embarazo, infección e inflamación, cálculos renales, defectos neurológicos e hipertrofia prostática. Los trastornos obstructivos producen estasis de la orina, incremento del riesgo de infección y formación de cálculos, y producen dilatación progresiva de los conductos recolectores renales y estructuras tubulares, lo cual causa atrofia renal.

Hydronephrosis se refiere a la dilatación llena de orina de la pelvis renal y cálices relacionada con la atrofia progresiva del riñón debido a la obstrucción del flujo de orina. La

hidronefrosis unilateral podría permanecer en silencio durante largos períodos debido a que el riñón no afectado puede mantener la función renal adecuada. Con la obstrucción bilateral parcial, la manifestación más temprana es una incapacidad para concentrar orina, reflejada por poliuria y nicturia. La obstrucción bilateral completa produce oliguria y anuria e insuficiencia renal.

Los cálculos renales son una causa principal de la obstrucción de las vías urinarias superiores. Estos 4 tipos de cálculos renales: cálculos de calcio (es decir, oxalato y fosfato), que se relacionan con el incremento de los niveles de calcio sérico; cálculos de fosfato de magnesio y amonio (es decir, estruvita), que se relacionan con IVU; los cálculos de ácido úrico, que se relacionan con concentraciones altas de ácido úrico; y cálculos de cistina, que se observan en la cistinuria. Un objetivo principal del tratamiento para personas que han pasado cálculos renales o les han sido removidos es

identificar la composición del cálculo y evitar su recurrencia. Las medidas de tratamiento dependen del tipo de cálculo e incluyen ingesta adecuada de líquidos para evitar la saturación de la orina, modificación en la dieta para disminuir la ingesta de constituyentes formadores de cálculos, tratamiento de la IVU, medidas para cambiar el pH de la orina y la utilización de diuréticos que disminuyen la concentración de calcio de la orina.

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Hacer una lista de 3 mecanismos fisiológicos que protegen contra las IVU.
- Describir factores que predisponen a IVU en niños, mujeres sexualmente activas, mujeres embarazadas y adultos mayores.
- Citar medidas utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de las IVU.

Las IVU son un tipo frecuente de infección bacteriana vista por los médicos. Las IVU incluyen varias identidades distintas, que incluyen bacteriuria asintomática, infecciones sintomáticas, IVU inferiores tales como cistitis e IVU, superiores tales como pielonefritis. Como resultado de su capacidad para causar daño renal, las IVU superiores son consideradas más graves que las IVU inferiores. La pielonefritis aguda representa una infección del parénquima renal y la pelvis renal. Cuando se trata de modo inadecuado, puede conducir a septicemia,

abscesos renales, pielonefritis crónica e insuficiencia renal crónica. Cada año se hacen alrededor de 7 millones de visitas a un médico de atención primaria para tratamiento de IVU inferiores¹⁵.

PUNTOS CLAVE

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

- La infección se facilita por afecciones del huésped que interrumpen el lavado del agente desde la vía urinaria a través del flujo de orina, cambio de las propiedades protectoras del revestimiento de mucina de la VU, perturbación de la función protectoras de la flora bacteriana normal o deterioro de la función del sistema inmune.
- La virulencia del agente se deriva de su capacidad para tener acceso a y prosperar en el medio de la VU, adherirse a los tejidos de las VU inferiores o superiores, evadir los efectos destructivos del sistema inmune del huésped y desarrollar resistencia a fármacos antimicrobianos.

Causas y patogénesis

La mayoría de IVU inferiores no complicadas son causadas por *Escherichia coli*. Otros patógenos uropáticos incluyen *Staphylococcus saprophyticus* en IVU no complicadas y bacilos gramnegativos distintos a *E. coli* (*Proteus mirabilis*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*) en IVU complicadas^{3, 15, 20}. La mayoría de IVU son causadas por bacterias que entran por la uretra. Las bacterias también pueden entrar por el torrente sanguíneo normalmente en personas inmunocomprometidas y neonatos. Aunque la porción distal de la uretra contiene con frecuencia patógenos, la orina formada en los riñones y hallada en la vejiga normalmente es estéril o libre de bacterias. Ésto es como resultado del *fenómeno de deslave*, en el que la orina de la vejiga remueve normalmente las bacterias de la uretra. Cuando ocurre una IVU, es por lo general de bacterias que han colonizado la uretra, vagina o área perianal.

Hay un riesgo incrementado de IVU en personas con obstrucción urinaria y reflujo, en personas con trastornos neurológicos que deterioran el vaciado de la vejiga, en mujeres que son sexualmente activas, en mujeres posmenopáusicas, en

varones con enfermedades de la próstata²¹ y en adultos mayores²⁰. La instrumentación y cateterización urinaria son los factores predisponentes más comunes para las IVU intrahospitalarias. Las IVU ocurren más comúnmente en mujeres con diabetes que en mujeres sin la enfermedad (debido a su orina alcalina)¹². Las personas con diabetes están también en mayor riesgo de complicaciones relacionadas con las IVU, que incluyen pielonefritis, y son más susceptibles a infecciones fúngicas (en particular, especies de *Candida*) e infecciones con patógenos gramnegativos distintos a *E. coli*²².

Interacciones huésped-agente

Debido a que ciertas personas tienden a estar predisuestas al desarrollo de IVU, se ha puesto considerable interés en las interacciones huésped-patógeno y factores que incrementan el riesgo de IVU²². Las IVU son más comunes en mujeres que en varones, específicamente mujeres entre las edades de 16 y 35 años, tiempo en el que las probabilidades de presentar una IVU es mayor de 40 veces en comparación con varones de la misma edad²². En los varones, la longitud más grande de la uretra y las propiedades antibacterianas del líquido prostático proporcionan cierta protección de las IVU ascendentes hasta, aproximadamente, los 50 años de edad²². Después de esta edad, al hipertrofia prostática se vuelve más común y, con ello, podría venir la obstrucción y riesgo incrementado de IVU. Para adultos mayores con catéteres urinarios, se forma una biopelícula y promueve más crecimiento bacteriano. Por lo tanto, estos adultos mayores con función inmunitaria reducida necesitan vigilancia meticulosa de signos de infección²³.

Defensas del huésped. En el desarrollo de una IVU, las defensas del huésped coinciden con la virulencia del patógeno. Las defensas del huésped de la vejiga incluyen:

- El fenómeno de lavado, en donde las bacterias se eliminan de la vejiga y la uretra durante la micción.
- El revestimiento de la vejiga, que ayuda a proporcionar una barrera para proteger contra la invasión bacteriana.
- La respuesta inmune del cuerpo.

En los uréteres, los movimientos peristálticos facilitan el movimiento de la orina desde la pelvis renal a través de los uréteres y hacia la vejiga. Los mecanismos inmunes, en particular la inmunoglobulina secretoria (Ig) A, al parecer proporcionan una defensa antibacterial importante. Las células sanguíneas

fagocíticas ayudan además en la remoción de bacterias desde las vías urinarias.

Otros factores importantes del huésped incluyen la flora normal del área periuretral en las mujeres y secreciones de la próstata en los varones³. En las mujeres, la flora normal del área periuretral, que consiste en organismos tales como *Lactobacillus*, proporciona defensa contra la colonización de bacterias uropáticas. Las alteraciones en el ambiente periuretral, tales como las que ocurren con una disminución en los niveles de estrógeno durante la menopausia o la utilización de antibióticos, pueden alterar la flora periuretral protectora, permitiendo que los uropatógenos colonicen y entren a las vías urinarias. En los varones, el líquido prostático tiene propiedades antimicrobianas que protegen a la uretra de colonización.

Virulencia patógena. No todas las bacterias son capaces de adherirse y afectar las vías urinarias. De las muchas cepas de *E. coli*, sólo las que tienen mayor capacidad de adherirse a las células epiteliales de las vías urinarias pueden producir IVU. Estas bacterias tienen finos filamentos de proteína, llamados **vellosidades** o *fimbria*, que les ayudan a adherirse a receptores en el revestimiento de las estructuras de las vías urinarias²⁴. Los 2 tipos principales de vellosidades (tipos 1 y P) hallados en *E. coli* que causan IVU son morfológicamente similares, pero difieren en su capacidad para mediar la hemaglutinación en presencia de manosa. Las vellosidades tipo I son resistentes a manosa y se denominaron así debido a su alta incidencia en *E. coli* que causan pielonefritis y como resultado de su asociación con el sistema del grupo sanguíneo P, por ejemplo²⁵. Las vellosidades P han sido observadas en más del 90% de las cepas de *E. coli* que causan pielonefritis pero en menos del 20% de las cepas que causan IVU inferiores^{24, 25}. La evidencia sugiere que los tratamientos probióticos podrían ser útiles en lugar de administrar antibióticos empíricamente para toda IVU inferiores²⁶, con esta información respecto a las vellosidades P.

Obstrucción y reflujo

La obstrucción y el reflujo son otros factores contribuyentes en el desarrollo de IVU. Cualquier microorganismo que entra la vejiga es arrastrado durante la micción. Cuando se obstruye el flujo, la orina permanece en la vejiga y actúa como un medio para el crecimiento bacteriano. Los microorganismos en la orina contaminada pueden ascender a lo largo de los uréteres para infectar los riñones. La presencia de orina residual se correlaciona estrechamente con la bacteriuria y con su recurrencia después del tratamiento. Otro aspecto de la obstrucción del

flujo de la vejiga y distensión es la presión intravesical incrementada, que comprime los vasos sanguíneos en la pared de la vejiga, ocasionando una disminución en las defensas de la mucosa de la vejiga.

En las IVU relacionadas con estasis del flujo de orina, la obstrucción podría ser anatómica o funcional. Las obstrucciones anatómicas incluyen cálculos de vías urinarias, hiperplasia prostática, embarazo y malformaciones de la unión ureterovesical. Las obstrucciones funcionales incluyen vejiga neurogénica, micción poco frecuente, inestabilidad del músculo detrusor (vejiga) y estreñimiento.

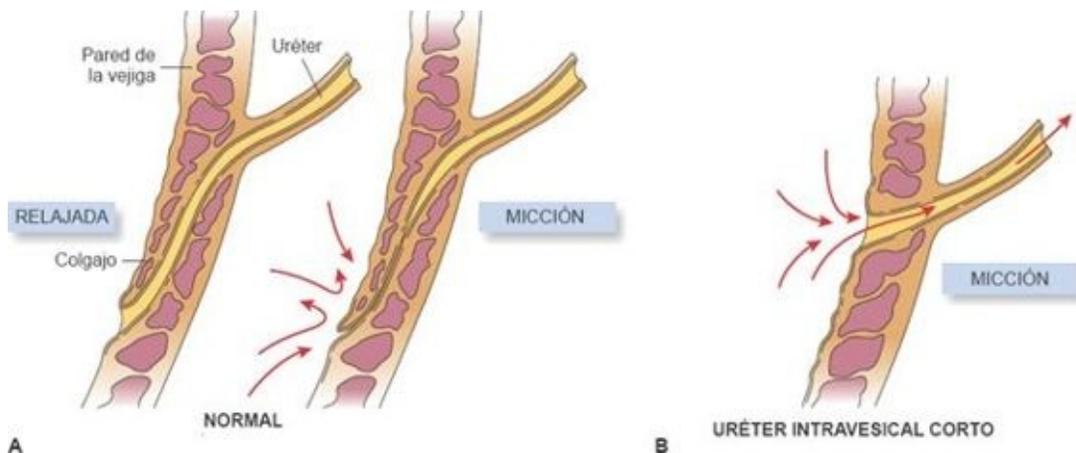


FIGURA 41-8 • Características anatómicas del uréter y la vejiga y su relación con el reflujo vesicoureteral. (A). En la vejiga normal, la porción distal del uréter intravesical pasa entre la mucosa y la capa muscular de la vejiga. Se forma, por consiguiente, un colgajo mucoso. En la micción, la presión intravesical elevada comprime el colgajo contra la pared de la vejiga, obstruyendo así el lumen. (B) Las personas con un uréter intravesical corto congénito no tienen colgajo mucoso porque la entrada del uréter hacia la vejiga se aproxima en ángulo recto. Así, la micción fuerza la orina hacia el uréter (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 795). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El reflujo ocurre cuando la orina de la uretra se mueve hacia la vejiga (es decir, reflujo uretrovesical)³. En las mujeres, el *reflujo uretrovesical* puede ocurrir durante actividades tales como toser o ponerse en cuclillas, en las que un incremento en la presión intraabdominal causa que la orina pase a la uretra y luego se regrese a la vejiga cuando disminuye la presión. Esto puede suceder también cuando la micción se interrumpe de manera abrupta. Debido a que el orificio uretral se contamina frecuentemente con bacterias, el mecanismo de reflujo podría causar que las bacterias sean llevadas hacia la vejiga.

Un segundo tipo de mecanismo de reflujo, *reflujo vesicoureteral*, ocurre en el nivel de la vejiga y el uréter. Normalmente, la porción distal del uréter se encuentra entre la capa de músculo y la superficie mucosa de la pared de la

vejiga, formando un colgajo (figura 41-8). El colgajo se comprime contra la pared de la vejiga durante la micción, evitando que la orina sea forzada hacia el uréter. En personas con reflujo vesicoureteral, el uréter entra a la vejiga en un ángulo recto aproximado tal que la orina es forzada hacia el uréter durante la micción³. Se ve con mucha frecuencia en niños con IVU y se cree que resulta de defectos congénitos en la longitud, diámetro, estructura muscular o innervación del segmento submucoso del uréter. El reflujo vesicoureteral se ve también en adultos con obstrucción del flujo de la vejiga, principalmente debido al incremento en el volumen y presión de la vejiga.

Infeción inducida por catéter

Los catéteres urinarios son tubos hechos de látex o plástico. Se insertan por la uretra hacia la vejiga con el propósito de drenar la orina. Son una fuente de irritación ureteral y proporcionan un medio para la entrada de microorganismos hacia las vías urinarias²³.

La bacteriuria relacionada con el catéter es la causa más frecuente de septicemia por bacterias gramnegativas en pacientes hospitalizados. Los estudios han mostrado que las bacterias se adhieren a la superficie del catéter e inicia el desarrollo de una biopelícula que cubre la superficie del catéter²³. La biopelícula tiende a proteger las bacterias de la acción de antibióticos y dificulta el tratamiento. Un sistema de drenaje cerrado (es decir, cerrado al aire y otras fuentes de contaminación) y la atención cuidadosa de la higiene perineal (es decir, limpiar el área alrededor del meato uretral) ayuda a evitar infecciones en personas que requieren un catéter permanente. El lavado cuidadoso de las manos y la detección, y tratamiento oportuno de la IVU son también esenciales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la IVU depende de si la infección afecta las vías urinarias inferiores (vejiga) o superiores (riñón) y si la infección es aguda o crónica. La mayoría de las IVU son infecciones agudas no complicadas de la vejiga que ocurren en las mujeres. La IVU superiores afectan al parénquima y la pelvis del riñón (pielonefritis)¹⁵. Son menos comunes y ocurren con mayor frecuencia en niños y adultos con obstrucciones de las vías urinarias u otras afecciones predisponentes tales como la diabetes.

Un episodio agudo de cistitis (infección de la vejiga) se caracteriza por micción frecuente, malestar abdominal o en la parte baja de la espalda, y ardor y dolor al orinar (es decir, disuria)^{12, 15}. Ocasionalmente, la orina es turbia y

maloliente. En adultos, la fiebre y otros signos de infección están, por lo general, ausentes. Si no hay complicaciones, los síntomas desaparecen en 48 h de tratamiento. Los síntomas de cistitis podría representar también uretritis causada por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o virus de herpes simple, o vaginitis atribuible a *Trichomonas vaginalis* especies de *Candida*³.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la IVU se basa normalmente en síntomas y en el examen de la orina para la presencia de microorganismos. Cuando es necesario, se emplean radiografías, ultrasonografía y TC y exploraciones renales para identificar factores contribuyentes, tales como obstrucción.

Las pruebas de orina se utilizan para establecer la presencia de bacterias en la orina y para un diagnóstico de IVU. Un criterio comúnmente aceptado para el diagnóstico de una IVU es la presencia de 100 000 unidades formadoras de colonias (UFC) o más bacterias por mililitro (ml) de orina¹⁷. La colonización se define, por lo general, como la multiplicación de microorganismos en un huésped sin evidencia aparente de invasividad o lesión tisular¹⁷. La piurina (presencia de menos de 5 a 8 leucocitos por campo de gran aumento) indica una respuesta del huésped a la infección en lugar de una colonización bacteriana asintomática¹⁷. Podría realizarse una tinción de Gram para determinar el tipo (grampositivo o gramnegativo) de organismo que está presente. Podría hacerse un cultivo de orina para confirmar la presencia de bacterias patógenas en muestras de orina, permitir su identificación y la determinación de su sensibilidad a antibióticos específicos.

La detección química (tira reactiva de orina) para marcadores de infección podría proporcionar información útil pero es menos sensible que el análisis microscópico^{12, 15}. Estas pruebas son relativamente baratas, fáciles de realizar y pueden hacerse en el entorno clínico o en el hogar. Las bacterias reducen los nitratos en la orina a nitritos, proporcionando un medio para el análisis químico. De modo similar, los leucocitos activados secretan estearasa leucocitaria, que puede detectarse químicamente. La estearasa leucocitaria es específica (del 94% al 98%) y sensible fiablemente (del 75% al 96%) para detectar uropatógenos equivalentes a 100 000 UFC/ml de orina¹⁷. Las pruebas de nitrito podrían ser negativas si el organismo causante no es productor de nitrato (p. ej., enterococos, *S. saprophyticus*). La prueba de nitrito puede ser también negativa si la muestra de orina es demasiado diluida.

El tratamiento de la IVU se basa en el patógeno que causa la infección y la

presencia de factores contribuyentes huésped-agente. Otras consideraciones incluyen si la infección es aguda, recurrente o crónica. Las IVU inferiores más agudas, que ocurren principalmente en las mujeres y son causadas generalmente por *E. coli*, se tratan de modo exitoso con un tratamiento antimicrobiano de corta duración. Forzar líquidos podría aliviar los signos y síntomas, y este método se utiliza como adyuvante para el tratamiento antimicrobiano.

Las IVU inferiores son las que recurren después del tratamiento. Se deben ya sea a persistencia o reinfección bacteriana. La persistencia bacteriana es, por lo general, curable mediante remoción de la fuente infecciosa (p. ej., catéter urinario o cálculos de la vejiga infectados). La reinfección se controla principalmente a través de educación en relación con medidas de prevención de transmisión de patógenos. El jugo de arándano se ha sugerido como una medida preventiva para mujeres con IVU recurrente. Según las pruebas, el jugo de arándano reduce la adherencia bacteriana al revestimiento epitelial de las vías urinarias²⁷. Como resultado de su mecanismo de acción, el jugo está siendo estudiado también con la enfermedad periodontal y gastritis relacionada con *Helicobacter pylori* y ha sido documentado como un antioxidante y posible tratamiento reductor de colesterol²⁷.

Las IVU crónicas son más difíciles de tratar. Debido a que se relacionan con uropatía obstructiva o flujo de reflujo de orina, las pruebas diagnósticas se realizan normalmente para detectar tales anomalías¹². Cuando es posible, se corrige la afección causante del flujo de reflujo. Los varones, en particular, deben ser investigados para trastornos obstructivos o un foco de infección prostática.

Infecciones en poblaciones especiales

Las IVU afectan a personas de todas las edades. En lactantes, ocurren con más frecuencia en niños que en niñas. Después del primer año de vida, las IVU ocurren más a menudo en niñas. Esto se debe a la longitud más corta de la uretra femenina y porque el vestíbulo vaginal puede contaminarse fácilmente con flora fecal. Aproximadamente, la mitad de todas las mujeres adultas tienen, por lo menos, una IVU durante su vida¹⁵. Los factores de riesgo principales para mujeres de 16 a 35 años de edad se relacionan con las relaciones sexuales y la utilización de fármacos espermaticidas¹⁵. La uretra anterior se coloniza, por lo general, con bacterias; el masaje uretral o relación sexual puede forzar estas bacterias a regresar hacia la vejiga.

Infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas están en mayor riesgo de IVU. Los cambios normales en el funcionamiento de las vías urinarias que ocurren durante el embarazo predisponen a IVU²⁸. Estos cambios afectan al sistema recolector de los riñones e incluyen dilatación de los cálices renales, pelvis y uréteres que comienzan durante el primer trimestre y se vuelven más pronunciados durante el tercer trimestre. Esta dilatación del sistema de vías urinarias superiores va acompañada de una reducción en la actividad peristáltica de los uréteres que se cree resulta de los efectos de relajación muscular de las hormonas parecidas a progesterona y obstrucción mecánica del útero que se alarga. Además de los cambios en los riñones y uréteres, la vejiga se desplaza de su posición pélvica a una posición más abdominal, produciendo más cambios en la posición ureteral.

Las IVU asintomáticas son comunes, con una prevalencia del 2% a 14% en mujeres embarazadas²⁸. Las complicaciones de IVU durante el embarazo incluyen bacteriuria persistente, pielonefritis aguda y crónica, y parto pretérmino de lactantes con bajo peso al nacer. Las pruebas indican que pocas mujeres se vuelven bacteriúricas durante el embarazo. En cambio, parece ser que las IVU sintomáticas durante el embarazo reflejan bacteriuria asintomática preexistente y que los cambios que ocurren durante el embarazo simplemente permiten que la colonización urinaria previa avance a infección sintomática e invasión de los riñones.

Infecciones de vías urinarias en niños

Las IVU ocurren con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses de vida. Después de eso, la ocurrencia disminuye en gran medida, especialmente en niños²⁹. Los niños que están en mayor riesgo de bacteriuria o IVU sintomáticas son infantes prematuros dados de alta de la unidad de cuidados intensivos, niños con enfermedad sistémica o inmunitaria o anomalías de las vías urinarias tales como vejiga neurogénica o reflujo vesicoureteral, aquellos con historial familiar de IVU o anomalías de las vías urinarias con reflujo, y niñas mayores de 5 años con un historial de IVU²⁹.

Las IVU en niños frecuentemente afectan las vías urinarias superiores (pielonefritis). En niños en quienes el desarrollo renal no es completo, la pielonefritis puede ocasionar hipertensión, nefroesclerosis y daño renal permanente²⁹. La incidencia de nefroesclerosis es mayor en niños con reflujo u obstrucción vesicoureteral, en niños con IVU recurrentes, en aquellos con retraso en el tratamiento.

Manifestaciones clínicas. A diferencia de los adultos, los niños no presentan con frecuencia los signos representativos de una IVU²⁹. Muchos neonatos con IVU tienen bacteremia y podrían mostrar signos y síntomas de septicemia, incluso fiebre, hipotermia, ataques de apnea, mala perfusión cutánea, distensión abdominal, diarrea, vómito, letargo e irritabilidad. Lactantes mayores podrían presentar problemas de alimentación, déficit de crecimiento, diarrea, vómito, fiebre y orina maloliente. Los niños que empiezan a andar presentan, con frecuencia, dolor abdominal, vómito, diarrea, patrones de micción anómalos, orina fétida, fiebre y crecimiento deficiente. En niños mayores con IVU inferiores, las características clásicas; enuresis, frecuencia, disuria e incomodidad suprapúbica, son más comunes. La fiebre es un signo común de IVU en niños y la posibilidad de IVU debe considerarse en cualquier niño con fiebre inexplicada.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en un historial cuidadoso de patrones de micción y sintomatología; el examen físico para determinar fiebre, hipertensión, hipersensibilidad abdominal o suprapúbica, y otras manifestaciones de IVU; y análisis de orina para determinar bacteriuria, piuria, proteinuria y hematuria. Un cultivo de orina positivo que se obtiene correctamente es esencial para el diagnóstico²⁹. Podrían requerirse métodos de diagnóstico adicionales para determinar la causa del trastorno. El reflujo vesicoureteral es la anomalía relacionada más comúnmente en la IVU y la nefropatía de reflujo es una causa importante de enfermedad de etapa terminal en niños y adolescentes. Los niños con una primera IVU relativamente no complicada podría resultar que tienen reflujo significativo. Por lo tanto, incluso una sola IVU documentada en un niño requiere diagnóstico cuidadoso. Los síntomas urinarios en ausencia de bacteriuria sugieren vaginitis, uretritis, asedio sexual, la utilización de baños de burbujas irritantes, oxiuro o cistitis viral. En niñas adolescentes, un historial de disuria y descargas vaginales hace a la vaginitis o vulvitis una consideración.

El método de tratamiento se basa en la gravedad clínica de la infección, el sitio de la infección (es decir, vías urinarias inferiores frente a superiores), el riesgo de septicemia y la presencia anomalías estructurales²⁹. El tratamiento inmediato de lactantes y niños jóvenes es esencial. La mayoría de lactantes con IVU sintomáticas y muchos niños con evidencia clínica de IVU superiores requieren hospitalización, rehidratación y tratamiento antibiótico intravenoso. El seguimiento es esencial para niños con IVU febriles para asegurar la resolución de la infección. Los cultivos de orina para seguimiento se hacen con frecuencia al final del tratamiento para asegurar que el antibiótico fue efectivo. Los estudios de imágenes se recomiendan a menudo para todos los niños después de su

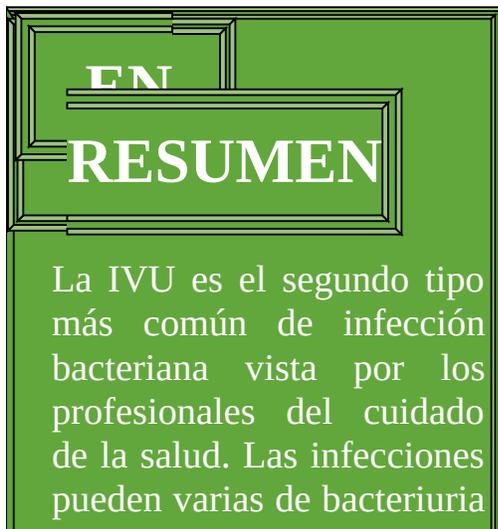
primera IVU para detectar nefrosclerosis, reflujo vesicoureteral u otras anomalías.

Infecciones de vías urinarias en adultos mayores

Las IVU son relativamente comunes en los adultos mayores³⁰. Son la segunda forma más común de infección, después de las infecciones de las vías respiratorias, entre adultos mayores sanos residentes en la comunidad.

La mayoría de estas infecciones siguen a la invasión de las vías urinarias por la ruta ascendente. Varios factores predisponen a los adultos mayores a IVU, incluso la inmovilidad que da como resultado evacuación deficiente de la vejiga, obstrucción del flujo vesical causado por hiperplasia prostática o cálculos renales, isquemia vesical causada por retención de orina, estreñimiento, vaginitis senil y actividad bacteriana reducida de la orina y secreciones prostáticas. Además de estos riesgos están otros problemas de salud que necesitan instrumentación de las vías urinarias.

Los adultos mayores con bacteriuria tienen diversos síntomas, que van desde la ausencia de síntomas hasta la presencia de síntomas característicos de IVU. Incluso cuando los síntomas de IVU inferiores están presentes, podría ser difícil interpretar porque los adultos mayores sin IVU experimentan comúnmente urgencia, frecuencia e incontinencia. De otro modo, los adultos mayores podrían tener síntomas vagos tales como anorexia, fatiga, debilidad o cambio de estado mental. Aun con IVU superiores más graves (p. ej., pielonefritis), los signos clásicos de infección tales como fiebre, escalofríos, dolor lumbar e hipersensibilidad podrían alterarse o estar ausentes en los adultos mayores³⁰. Algunas veces, no ocurren síntomas hasta que la infección está bastante avanzada.



EN
RESUMEN

La IVU es el segundo tipo más común de infección bacteriana vista por los profesionales del cuidado de la salud. Las infecciones pueden variar de bacteriuria

asintomática a infecciones renales graves que causan daño renal irreversible. La predisposición a infección se determina por las defensas del huésped y virulencia patógena. Las defensas del huésped incluyen el fenómeno de lavado relacionado con la micción, el revestimiento protector de mucina de la vejiga y las defensas inmunes locales. La virulencia patógena se incrementa por la presencia de vellosidades que facilitan la adherencia a estructuras en las vías urinarias, lipopolisacáridos que se unen a las células huésped y provocan una reacción inflamatoria, y enzimas que descomponen a los eritrocitos y hacen que el hierro esté disponible para metabolismo bacteriano y multiplicación.

La mayoría de IVU ascienden desde la uretra y la vejiga. Varios factores interactúan para determinar la predisposición al desarrollo de IVU, incluso la obstrucción de las vías urinarias, estasis y reflujo de orina, cambios inducidos por el embarazo en la función de las vías

urinarias, cambios relacionados con la edad en las vías urinarias, cambios en los mecanismos protectores de la vejiga y uréteres, función inmune deteriorada y virulencia del patógeno. Los catéteres de las vías urinarias e instrumentación contribuyen a la incidencia de IVU. El diagnóstico y tratamiento oportunos de las IVU son esenciales para evitar daño renal permanente.



TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los 2 tipos de mecanismos inmunes relacionados con los trastornos glomerulares.
- Utilizar los términos proliferación, esclerosis, membranoso, difuso, focal, segmentario y mesangial para explicar los cambios en la estructura glomerular que ocurren con la glomerulonefritis.
- Describir brevemente la diferencia entre el síndrome nefrítico, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, trastornos glomerulares asintomáticos y glomerulonefritis crónica.

Los glomérulos son ovillos de capilares que yacen entre las arteriolas aferentes y eferentes. Los capilares de los glomérulos están dispuestos en lóbulos y apoyados por un tallo que consiste en células mesangiales y una matriz basal parecida a una membrana (figura 41-9). La membrana capilar glomerular está compuesta de 3 capas estructurales: una capa de células endoteliales que reviste la superficie interna del capilar, una membrana basal constituida de una red de

proteínas matriciales y una capa de células epiteliales que rodea a la superficie externa del capilar y reviste la superficie interna de la cápsula de Bowman. Las células endoteliales están unidas a la membrana basal por largos procesos parecidos a pies (*podocitos*) que encierran la membrana externa de los capilares. La membrana capilar glomerular es selectivamente permeable, permitiendo que el agua y partículas pequeñas (p. ej., electrolitos y partículas disueltas, tales como glucosa y aminoácidos) salgan de la sangre y entren al espacio de Bowman y evitando que partículas más grandes (p. ej., proteínas plasmáticas y células sanguíneas) salgan de la sangre⁶.

La glomerulonefritis, un proceso inflamatorio que afecta a estructuras glomerulares, es la segunda causa principal de insuficiencia renal a nivel mundial y se clasifica en tercer lugar, después de la diabetes y la hipertensión, como causa de enfermedad renal crónica en Estados Unidos³. Hay muchos casos de enfermedad glomerular. La enfermedad podría ocurrir como una afección primaria en la que la anomalía glomerular es la única enfermedad presente o podría ocurrir como una afección secundaria en la que la anomalía glomerular resulta de otra enfermedad, tal como diabetes mellitus. Véase en la figura 40-10 un algoritmo respecto a la glomerulonefritis primaria frente a secundaria.

Causas y patogénesis de la lesión glomerular

Los agentes causantes o eventos activadores que producen lesión glomerular incluyen mecanismos inmunitarios, no inmunitarios y hereditarios. La mayoría de casos primarios y muchos casos de enfermedad glomerular secundaria tienen probablemente un origen inmune³. Aunque muchas enfermedades glomerulares son impulsadas por eventos inmunitarios, diversas tensiones metabólicas no inmunitarios (p. ej., diabetes), hemodinámicas (p. ej., hipertensión) y tóxicos (p. ej., fármacos y productos químicos) pueden inducir lesión glomerular, ya sea solos o junto con mecanismos inmunitarios. Enfermedades glomerulares hereditarias tales como el síndrome de Alport, aunque relativamente raro, son una categoría importante de enfermedad glomerular como resultado de su asociación con la pérdida progresiva de función y transmisión renal a futuras generaciones.

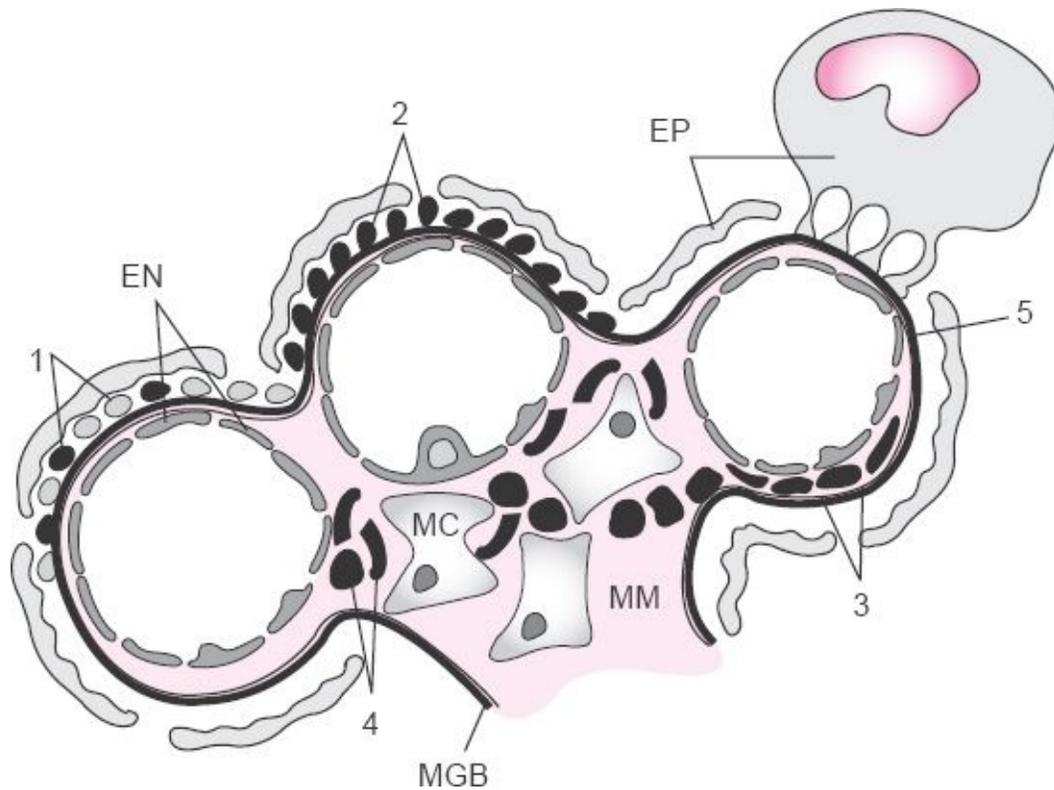


FIGURA 41-9 • Esquema de 3 capilares glomerulares que ilustran los sitios de formación de complejo inmune. Los depósitos subepiteliales se observan en la glomerulonefritis postinfecciosa (1) y nefropatía membranosa, (2) y es probable que se ensamblen localmente mediante un mecanismo *in situ*. Los depósitos subendoteliales (3) y los depósitos mesangiales (4) podrían formarse también localmente pero son con más frecuencia resultado de la captación pasiva de complejos inmunes circulantes preformados. Los anticuerpos anti-MBG se unen en un patrón lineal a la MGB (5) y, puesto que el antígeno específico es parte de la membrana basal muy entrecruzada, faltan depósitos densos en electrones en el nivel ultraestructura. EN, célula endotelial; EP, célula epitelial visceral o podocito; MC, célula mesangial; MM, matriz mesangial (de Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3^a ed., p. 244). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

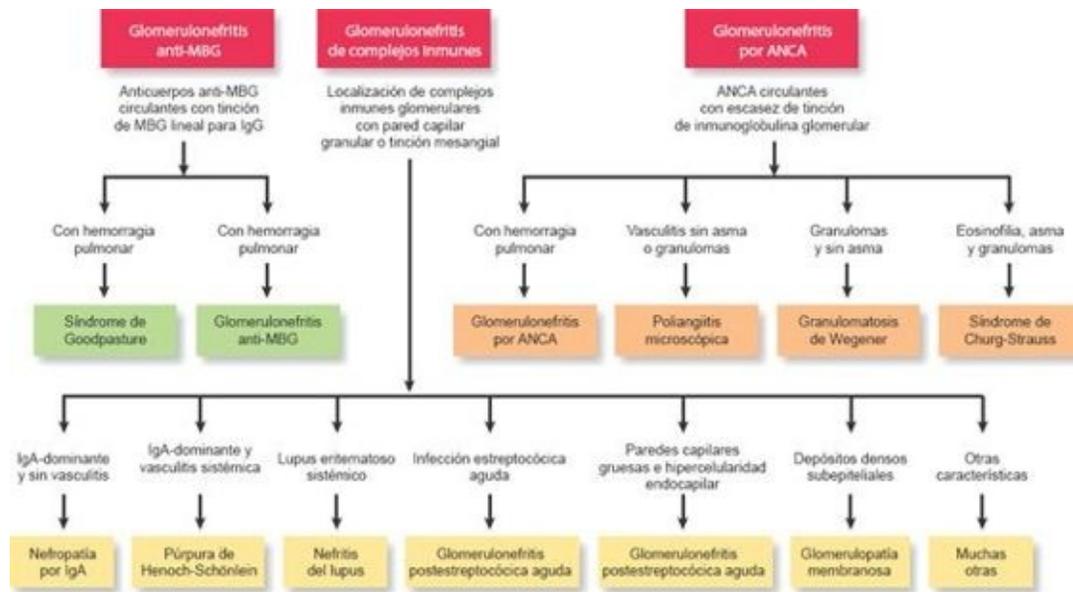


FIGURA 41-10 • Algoritmo que demuestra la integración de hallazgos patológicos con datos clínicos para hacer un diagnóstico de una forma específica de glomerulonefritis primaria o secundaria. Una clasificación inicial importante es una glomerulonefritis anti-MBG de complejos inmunes o autoanticuerpos citoplásmicos antineutrófilo (ANCA). Una vez hecha la determinación, los diagnósticos más específicos dependen de las observaciones clínicas o patológicas adicionales (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012).

Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine (6ª ed., p. 765). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Dos tipos de mecanismos inmunes han sido implicados en el desarrollo de enfermedad glomerular:

1. Lesión que resulta de anticuerpos que reaccionan con antígenos glomerulares fijos o antígenos plantados dentro del glomérulo.
2. La lesión que resulta de complejos circulantes antígenoanticuerpo que quedan atrapados en la membrana glomerular (figura 41-11).

Los antígenos responsables del desarrollo de la respuesta inmune podrían ser de origen endógeno, tales como los anticuerpos para el ácido desoxirribonucleico (ADN) en el LES o podrían ser de origen exógeno, tales como los antígenos de la membrana estreptocócica en la glomerulonefritis postestreptocócica. Frecuentemente, se desconoce la fuente del antígeno.

Los cambios celulares que ocurren con la enfermedad glomerular incluyen incrementos en el número de células glomerulares o inflamatorias (proliferativas o hipercelulares), engrosamiento de la membrana basal (membranoso) y cambios en los componentes glomerulares no celulares (esclerosis y fibrosis)^{3, 6}. Un incremento en los números de células se caracteriza por uno o más de los hechos siguientes: proliferación de células endoteliales y mesangiales, infiltración

leucocitaria (neutrófilos, monocitos y, en algunos casos, linfocitos) y formación de medias lunas (coleccionas en forma de media luna de células epiteliales proliferantes y leucocitos infiltrantes) en el espacio de Bowman^{3, 6}. El *engrosamiento de la membrana basal* conlleva depósito de material no celular denso en los lados endotelial y epitelial de la membrana basal o dentro de la membrana misma. **Esclerosis** se refiere a un incremento en la cantidad de material extracelular en el tejido mesangial, subendotelial o subepitelial del glomérulo, y **fibrosis** se refiere al depósito de fibras de colágeno. Los cambios glomerulares pueden ser *difusos*, afectando los glomérulos y las partes del glomérulo; **focales**, en los que sólo algunos glomérulos son afectados y otros son esencialmente normales; *segmentarios*, afectando sólo un cierto segmento de cada glomérulo; o *mesangiales*, afectando sólo células mesangiales^{3, 6}. En la figura 41-9B se ilustra la ubicación de las lesiones relacionadas con varios tipos de enfermedad glomerular.

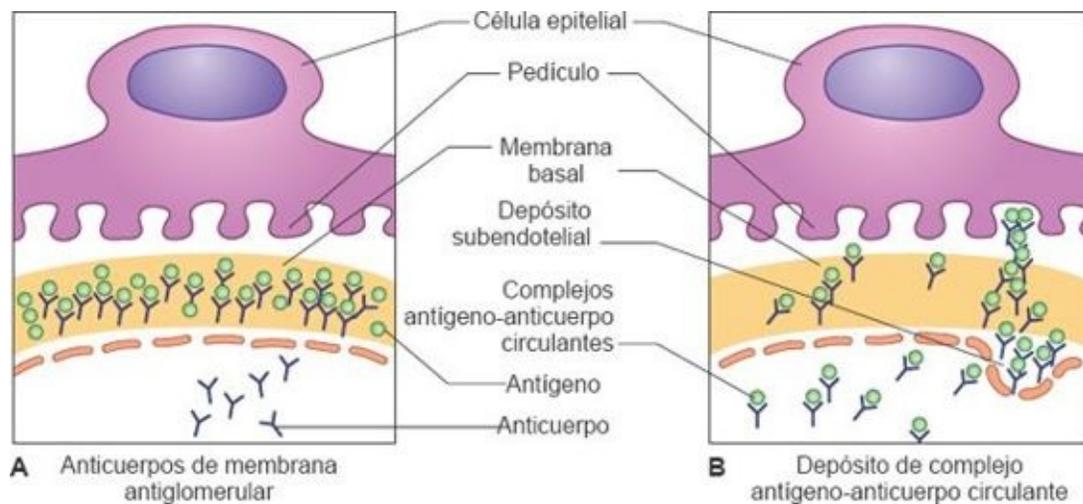


FIGURA 41-11 • Mecanismos inmunes de enfermedad glomerular. (A) Los anticuerpos de la membrana antiglomerular salen de la circulación e interactúan con antígenos que están presentes en la membrana basal del glomérulo. (B) Los complejos antígeno-anticuerpo que circulan en la sangre son atrapados cuando se filtran en el glomérulo.

Tipos de enfermedad glomerular

Las manifestaciones clínicas de los trastornos glomerulares caen, por lo general, en una de 5 categorías:

1. Síndromes nefríticos.
2. Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

3. Síndrome nefrótico.
4. Trastornos asintomáticos del sedimento urinario (es decir, hematuria y proteinuria).
5. Glomerulonefritis crónica³.

Los síndromes nefríticos producen una respuesta inflamatoria proliferativa, mientras que el síndrome nefrótico produce permeabilidad incrementada del glomérulo. Debido a que la mayoría de trastornos glomerulares pueden producir síndromes nefríticos y nefróticos mixtos, un diagnóstico definitivo requiere con frecuencia biopsia renal.

Síndrome nefrítico agudo

El síndrome nefrítico agudo es la correlación clínica de la inflamación glomerular. En su forma más drástica, el síndrome nefrítico agudo se caracteriza por inicio repentino de hematuria (ya sea microscópica o extremadamente visible, con cilindros de glóbulos rojos), grados variables de proteinuria, TFG disminuida, oliguria y signos de función renal deteriorada. Lo causan los procesos inflamatorios que ocluyen el lumen capilar glomerular y el daño a la pared capilar. Este cambio a la pared capilar permite que los eritrocitos escapen hacia la orina y produzcan cambios hemodinámicos que disminuyen la TFG. La acumulación de líquido extracelular, hipertensión y edema se desarrollan como resultado de la TFG reducida e incrementan la reabsorción tubular de sal y agua.

El síndrome nefrítico agudo podría ocurrir en tales enfermedades sistémicas como LES. No obstante, se relaciona comúnmente con glomerulonefritis proliferativa aguda tal como la glomerulonefritis postinfecciosa.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS GLOMERULARES

- Los trastornos glomerulares afectan las propiedades semipermeables de la membrana capilar glomerular que permite que el agua y pequeñas partículas pasen de la sangre al filtrado de orina, mientras evita que las células sanguíneas y proteínas plasmáticas salgan de la circulación.
- Los síndromes nefríticos producen una disminución de la permeabilidad glomerular y manifestaciones relacionadas con una disminución de la TFG, retención de líquido y acumulación de residuos de nitrógeno.
- El síndrome nefrótico produce un incremento de la permeabilidad

glomerular y manifestaciones de la función corporal alterada relacionadas con una pérdida masiva de proteínas plasmáticas en la orina.

Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. La glomerulonefritis postinfecciosa aguda ocurre normalmente después de infección con ciertas cepas de estreptococos hemolíticos β del grupo A y es causada por el depósito de complejos inmunes de antígenos de anticuerpos y bacterianos³. Podría ocurrir también después de infecciones por otros organismos, que incluyen estafilococos, un agente viral, tal como la hepatitis y varios parásitos³. Aunque la enfermedad se observa principalmente en niños, personas de cualquier edad pueden ser afectadas.

La fase aguda de la glomerulonefritis postinfecciosa se caracteriza por agrandamiento glomerular difuso e hiper celularidad. La hiper celularidad es causada por infiltración de leucocitos, tanto neutrófilos como monocitos, y proliferación de células endoteliales y mesangiales³. Hay también hinchazón de células endoteliales. La combinación de proliferación, hinchazón e infiltración leucocitaria destruye los lúmenes capilares glomerulares. Podría haber edema intersticial e inflamación, y los túbulos contienen con frecuencia eritrocitos. En las primeras semanas de la enfermedad, la microscopia de inmunofluorescencia revela, por lo general, depósitos granulares de IgG y el componente complemento C3 en el mesangio y a lo largo de la membrana basal (figura 41-12).

El caso clásico de la glomerulonefritis postestreptocócica sigue a una infección estreptocócica por aproximadamente 7 a 12 días. Este es el tiempo necesario para el desarrollo de anticuerpos. La infección primaria afecta por lo general a la faringe, pero podría ser activada por la piel. La oliguria, que se desarrolla cuando disminuye la TFG, es uno de los primeros síntomas. La proteinuria y hematuria siguen debido a la permeabilidad de la pared capilar glomerular. Los materiales en la orina degradan a los eritrocitos y la orina color cola podría el primer signo del trastorno. La retención de sodio y agua da lugar a edema (particularmente en cara y manos) e hipertensión. Los hallazgos de laboratorio importantes incluyen un anticuerpo antiestreptocócico elevado (AAE), una disminución de las concentraciones séricas de C3 y otros componentes de la cascada de complementos, y crioglobulinas (es decir, complejos inmunes grandes) en el suero.

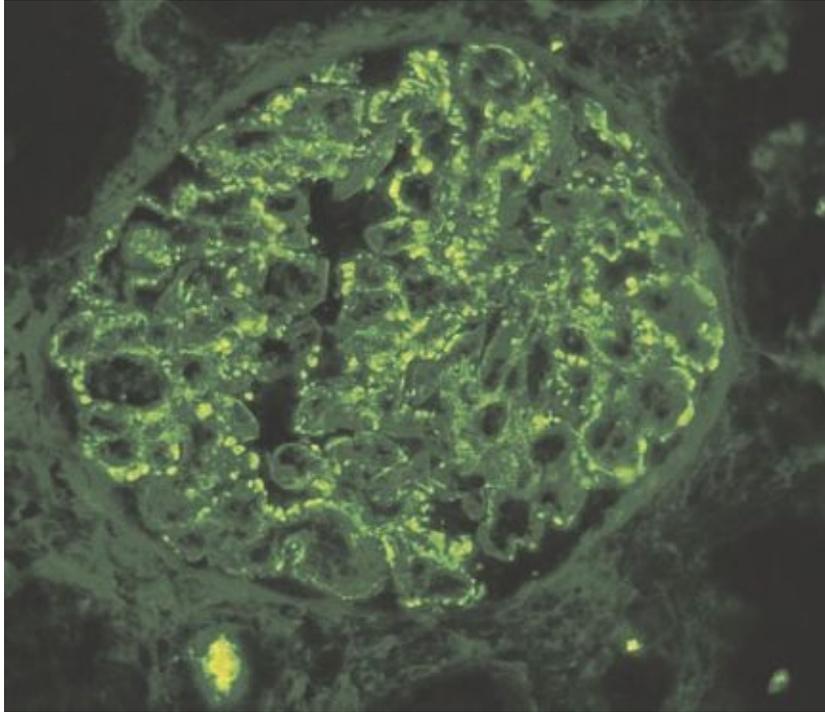


FIGURA 41-12 • Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Una micrografía de inmunofluorescencia demuestra tinción granular para complemento C3 en paredes capilares y el mesangio (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 776). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de la glomerulonefritis postestreptocócica aguda incluye la eliminación de la infección estreptocócica con antibióticos y proporcionar atención de apoyo. El trastorno conlleva un pronóstico excelente y rara vez causa enfermedad renal crónica³.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome caracterizado por signos y síntomas de lesión glomerular grave, que no tienen una causa específica. Como indica su nombre, este tipo de glomerulonefritis es rápidamente progresiva, con frecuencia en cuestión de meses. El trastorno incluye la proliferación focal y segmentaria de células glomerulares y el reclutamiento de monocitos y macrófagos con formación de estructuras en forma de media luna que obstruyen el espacio de Bowman⁶. La glomerulonefritis rápidamente progresiva podría ser causada por varios trastornos inmunitarios, algunos sistémicos y otros restringidos al riñón. Entre las enfermedades relacionadas con esta forma de glomerulonefritis están los trastornos complejos inmunes tales como el LES, vasculitis de vasos pequeños (p. ej., poliangeitis

microscópica) y un trastorno inmune llamado *síndrome de Goodpasture*.

Síndrome de Goodpasture. El síndrome de Goodpasture es una forma poco común y agresiva de la glomerulonefritis que es causada por anticuerpos de la membrana basal alveolar y glomerular (MBG). Los anticuerpos anti-MBG reaccionan transversalmente con la membrana basal alveolar pulmonar para producir el síndrome de hemorragia pulmonar relacionado con la insuficiencia renal. El sello patológico de la glomerulonefritis anti-MBG es la tinción lineal difusa de las MBG para IgG (figura 41-13). Se desconoce la causa del trastorno, aunque la infección por influenza, exposición a disolventes de hidrocarburos (encontrados en pinturas y colorantes), varios fármacos y cáncer han sido relacionados en ciertas personas. Hay cierta tendencia a pensar que el síndrome de Goodpasture tiene una predisposición genética, pero no es concluyente.

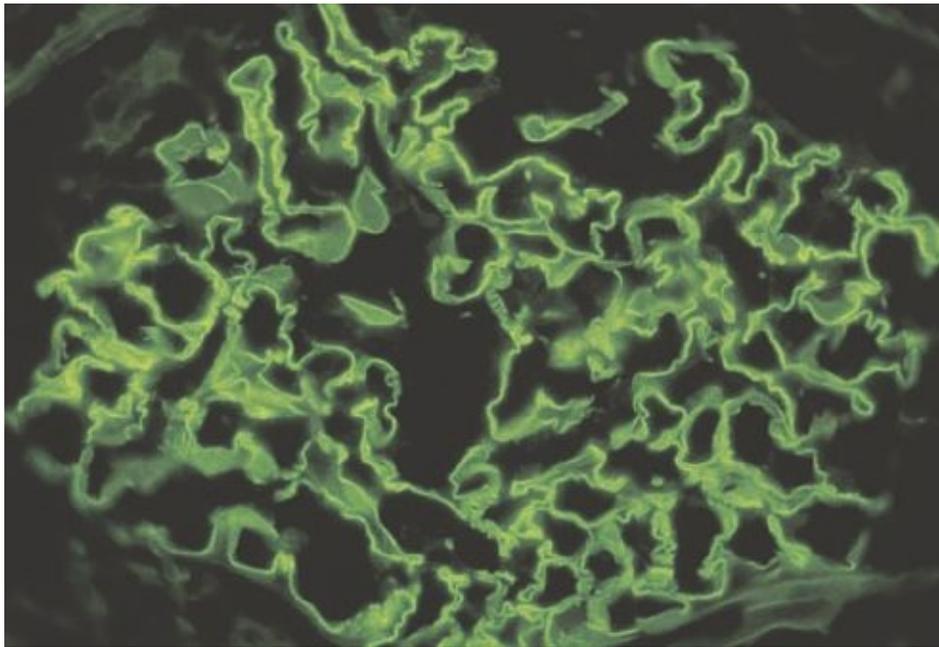


FIGURA 41-13 • Glomerulonefritis anti-MBG. La inmunofluorescencia para IgG se observa a lo largo de la MBG. Contrasta con el patrón granular de inmunofluorescencia típica de la mayoría de tipos de depósito de complejos inmunes dentro de la pared capilar (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 782). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento incluye plasmaféresis para eliminar los anticuerpos anti-MBG y tratamiento inmunosupresor (es decir, corticosteroides y ciclofosfamida) para inhibir la producción de anticuerpos³¹.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria masiva (>3,5 g/día) y lipiduria (p. ej., grasa libre, cuerpos ovalados y cilindros adiposos) junto con una hipoalbuminemia relacionada (<3 g/dl), edema generalizado e hiperlipidemia (colesterol >300 mg/dl).³ El síndrome nefrótico no es una enfermedad glomerular específica, sino una constelación de hallazgos clínicos que resultan de un incremento en la permeabilidad glomerular y pérdida de proteínas plasmáticas en la orina³ (figura 41.14).

Patogénesis. Cualquier incremento en la permeabilidad de la membrana glomerular permite que las proteínas escapen del plasma hacia el filtrado glomerular. Resulta proteinuria masiva, que conduce a hipoalbuminemia. El edema generalizado, que es un sello del síndrome nefrótico, resulta de la pérdida de presión osmótica coloidal de la sangre con acumulación posterior de líquido en los tejidos intersticiales³. Hay también retención de sal y agua, que agrave el edema. Esto, al parecer, se debe a varios factores, incluso un incremento compensatorio de aldosterona, estimulación del sistema nervioso simpático y una reducción de la secreción de factores natriuréticos. Al inicio, el edema se presente en partes dependientes del cuerpo tales como las extremidades inferiores, pero se vuelve generalizada cuando avanza la enfermedad. Disnea debido a edema pulmonar, efusiones pleurales y compromiso diafragmático debido a ascitis puede desarrollarse en personas con síndrome nefrótico.

La hiperlipidemia, que ocurre en personas con nefrosis, se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LBD). Las lipoproteínas de alta densidad (LAD) por lo común son normales. Debido a las concentraciones altas de LBD, las personas con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis.

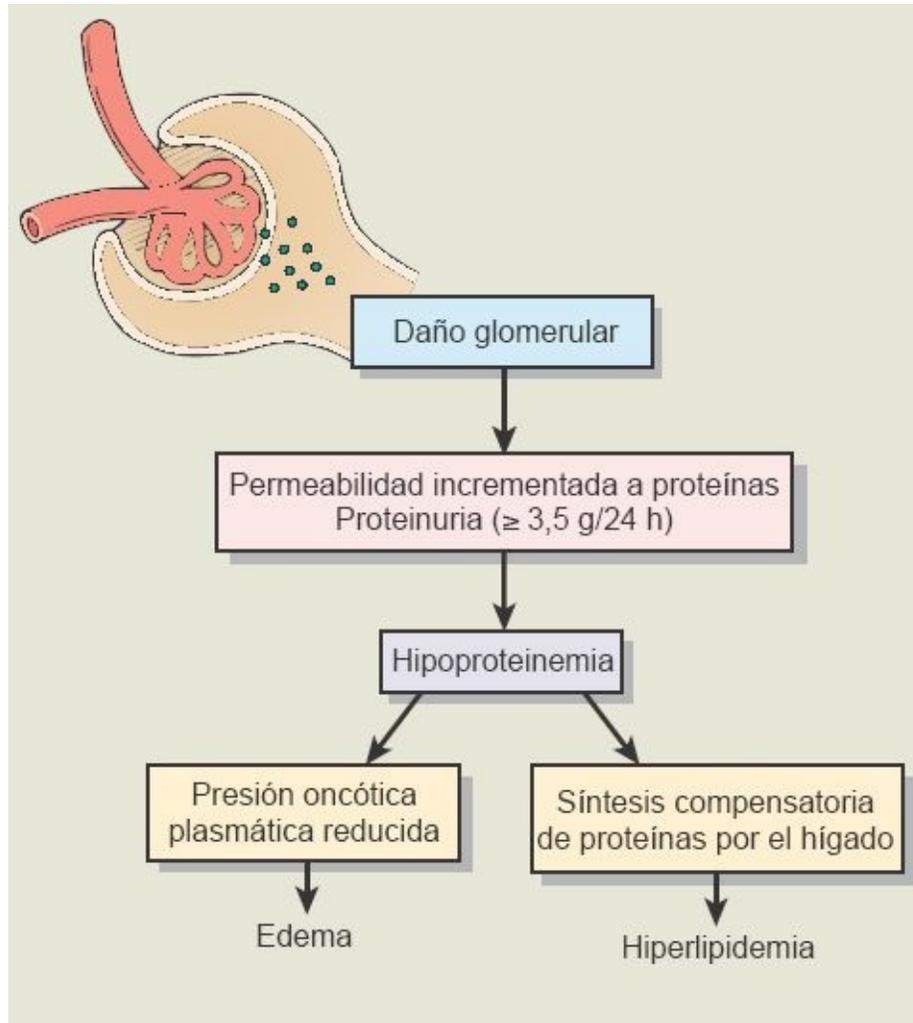


FIGURA 41-14 • Fisiopatología del síndrome nefrótico.

La proporción más grande de proteína perdida en la orina es albúmina, pero podrían perderse también globulinas. Como resultado, las personas con nefrosis podrían ser vulnerables a infecciones, en particular las causadas por estafilococos y neumococos³. Esta resistencia reducida a infección se relaciona probablemente con pérdida de inmunoglobulinas y componentes complemento de bajo peso molecular en la orina. Muchas proteínas de enlace se pierden también en la orina. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de muchos iones (hierro, cobre y cinc) y hormonas (hormonas tiroideas y sexuales) podrían ser bajas como resultado de la disminución de proteínas de enlace. Muchos fármacos requieren enlace de proteínas para transporte. La hipoalbuminemia reduce el número de sitios disponibles de enlace a proteína, produciendo así un posible incremento en la cantidad de fármaco libre (activo) que está disponible.

Causas. Los trastornos glomerulares que ocurren con la nefrosis pueden desarrollarse como un trastorno primario o secundario a cambios causados por enfermedades sistémicas tales como la diabetes mellitus y el LES. Entre las lesiones glomerulares primarias que conducen a síndrome nefrótico están la enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoide), glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis membranosa³. La frecuencia relativa de estas causas varía con la edad. En niños mayores de 15 años de edad, el síndrome nefrótico casi siempre es causado por enfermedad glomerular idiopática primaria, mientras que en los adultos, es a menudo un trastorno secundario³.

Enfermedad de cambios mínimos (nefrosis lipoide). La enfermedad de cambios mínimos se caracteriza por pérdida difusa (a través de fusión) de los pedículos de células en la capa epitelial de la membrana glomerular. Es vista muy comúnmente en niños, pero podría ocurrir ocasionalmente en adultos. Se desconoce la causa de nefrosis de cambio mínimo. Aunque la enfermedad de cambios mínimos no avanza a insuficiencia renal, puede causar complicaciones significativas, incluso predisposición a infección con organismo grampositivos, una tendencia hacia eventos tromboembólicos, hiperlipidemia y desnutrición por proteínas.

Glomerulonefritis membranosa. La glomerulonefritis membranosa es la causa más común de nefrosis primaria en adultos, con mucha frecuencia en aquellos en las décadas quinta y sexta de vida y, casi siempre, después de la edad de 30 años³. El trastorno es causado por engrosamiento difuso de la MBG debido a depósito de complejos inmunes. El trastorno podría ser idiopático o relacionado con varios trastornos, incluso enfermedades autoinmunes tales como el LES, infecciones tales como hepatitis B crónica y trastornos metabólicos tales como diabetes mellitus. La presencia de inmunoglobulinas y complemento en los depósitos subendoteliales sugiere que la enfermedad representa un trastorno crónico mediado por complejos inmunes.

El trastorno comienza, por lo general, con un inicio insidioso del síndrome nefrótico o, en un pequeño porcentaje de personas, con proteinuria no nefrótica. Hematuria e hipertensión leve podrían estar presentes. El avance de la enfermedad es variable. Algunas personas experimentan una remisión completa, otras tienen remisiones repetidas y recaídas, y todavía otras avanzan a insuficiencia renal completa e incluso la muerte. Las remisiones espontáneas y un resultado relativamente benigno ocurren más comúnmente en mujeres y aquellos con proteinuria en el rango no nefrótico. El tratamiento es controversial.

Glomeruloesclerosis segmentaria focal. La glomerulonefritis segmentaria focal se caracteriza por esclerosis (es decir, depósito incrementado de colágeno) de algunos, pero no todos los glomérulos y en el glomérulo afectado, y sólo se ve afectada una porción del ovillo glomerular³. Es una causa particularmente común de síndrome nefrótico en hispanos y afroamericanos.

Aunque las esclerosis segmentaria focal es a menudo un síndrome idiopático, podría relacionarse con disminución de oxígeno en la sangre (p. ej., enfermedad de células falciformes y cardiopatía congénita cianótica), infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o abuso de drogas intravenosas, o podría ocurrir como un suceso secundario que refleja cicatrización glomerular debido a otras formas de glomerulonefritis³.

La presencia de hipertensión y disminución de la función renal distingue a la esclerosis focal de la enfermedad de cambios mínimos. Además, la investigación indica que la excreción urinaria de CD80 (B7.1) es elevada con la enfermedad de cambios mínimos, pero no con la glomerulonefritis segmentaria focal³². El trastorno se trata normalmente con corticosteroides. La mayoría de las personas con el trastorno progresan a insuficiencia renal en 5 a 10 años.

Hematuria o proteinuria asintomática

Muchos casos de glomerulonefritis producen enfermedad asintomática leve que no es reconocida o presentada a un profesional del cuidado de la salud y, por lo tanto, permanece sin diagnóstico. Los estudios de detección basados en la población han mostrado que el daño renal evidenciado por proteinuria, hematuria, TFG baja o una combinación de estas características está presente en la población. Los trastornos, tales como el púrpura de Henoch-Schönlein, desaparecen a menudo sin daño renal permanente, mientras que otros, tales como la nefropatía por IgA y el síndrome de Alport, pueden avanzar a enfermedad renal crónica e insuficiencia renal.

Nefropatía por inmunoglobulina A. La nefropatía por inmunoglobulina A (es decir, enfermedad de Berger) es una glomerulonefritis primaria caracterizada por la presencia de depósitos glomerulares de complejos inmunes de IgA. Puede ocurrir a cualquier edad, pero más comúnmente, la edad pico de diagnóstico es entre los 15 y 30 años de edad³. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones que en mujeres y es la causa más común de nefritis glomerular en asiáticos.

El trastorno se caracteriza por depósito de complejos inmunes que contienen IgA en el mesangio del glomérulo. Una vez depositados en el riñón, los complejos inmunes se relacionan con inflamación glomerular. La causa del

trastorno se desconoce y hay necesidad de clasificaciones más específicas de las etapas de nefropatía por IgA para poder interpretar más información. Por lo tanto, la Red Internacional de Nefropatía por IgA está desarrollando clasificaciones IgAN para ayudar a los proveedores a diagnosticar esta enfermedad³³. Algunas personas con el trastorno tienen concentraciones séricas altas de IgA.

Al principio de la enfermedad, muchas personas con el trastorno no tienen síntomas obvios y no están conscientes del problema. En estas personas, la nefropatía por IgA se sospecha durante la detección o examen rutinario de otra afección. En otras personas, el trastorno se presenta con hematuria macroscópica que va precedida de infección de vía respiratoria superior, síntomas del tubo digestivo o enfermedad parecida a la influenza. La hematuria dura por lo general 2 a 6 días. Aproximadamente la mitad de las personas con hematuria macroscópica tienen un solo episodio, mientras que el resto experimenta un avance gradual de la enfermedad con episodios recurrentes de hematuria y proteinuria leve. El avance es por lo general lento, extendiéndose durante varias décadas.

La microscopia de inmunofluorescencia es esencial para el diagnóstico de nefropatía por IgA³. El hallazgo diagnóstico es tinción mesangial para IgA más intensa que la tinción para IgG o IgM (figura 41-15). En el presente, no hay medias de tratamiento satisfactorias para la nefropatía por IgA. El rol de los fármacos inmunodepresivos tales como los esteroides y fármacos citotóxicos no está claro. Ha habido interés reciente en el empleo de ácidos grasos omega 3 para retardar el avance de la enfermedad.

Nefritis púrpura de Henoch-Schönlein. El púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis de vasos pequeños que causa un exantema purpúrico en gran medida de las extremidades inferiores, artritis o artralgia, dolor abdominal y afectación renal idéntica a la de la nefropatía por IgA. La enfermedad se ve muy comúnmente en niños pero puede ocurrir también en adultos. La afectación renal no siempre está presente al inicio, pero su incidencia se incrementa con el tiempo y es más común en niños mayores, quienes tienen dolor abdominal relacionado y exantema persistente. Aunque la hematuria y proteinuria son la presentación más común, algunas personas presentan manifestaciones de nefritis aguda y otras podrían presentar nefritis combinada con manifestaciones nefróticas. La mayoría de las personas se recuperan por completo durante un período de varias semanas. Los corticosteroides son el tratamiento más efectivo y se ha hallado que disminuyen la duración e intensidad del dolor abdominal y de articulaciones³⁴.

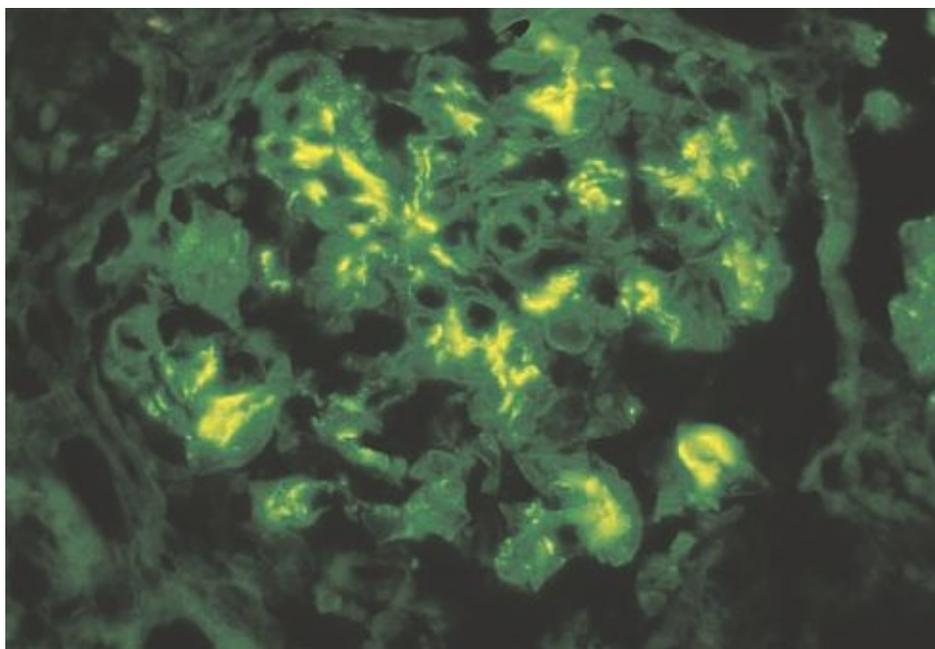


FIGURA 41-15 • Nefropatía de IgA. Una micrografía de inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA en las áreas mesangiales (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 781, Figura 16.47). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport representa un efecto hereditario de la MBG que da como resultado hematuria y podría avanzar a insuficiencia renal crónica. Tiende a relacionarse con defectos en los oídos u ojos³. El síndrome es causado por mutaciones de colágeno tipo IV³. Aproximadamente 85% de los casos son heredados como un rasgo dominante autosómico ligada al X, mientras que otros tienen patrones dominantes y recesivos autosómicos de la herencia³. En las genealogías ligadas al X, la afectación es normalmente más grave en los niños que en las niñas. Los niños afectados avanzan por lo general a insuficiencia renal como los adultos, pero el avance podría ocurrir durante la adolescencia. Aunque muchas niñas nunca tienen más que hematuria leve con o sin proteinuria leve, algunas tienen enfermedad más significativa y podrían avanzar a insuficiencia renal.

El diagnóstico del síndrome de Alport se hace con frecuencia después del examen de la orina de un niño de una familia con casos múltiples de nefritis hereditaria. Los niños podrían presentar inicialmente hematuria microscópica intensa, seguida del desarrollo de proteinuria. Muchas, pero no todas, personas con síndrome de Alport tienen sordera sensorineural y varios trastornos oculares, incluso dislocación del cristalino, cataratas posteriores y distrofia corneal. La

pérdida del oído es bilateral y con frecuencia se detecta primero durante la adolescencia.

Glomerulonefritis crónica

La glomerulonefritis crónica representa la fase crónica de varios tipos específicos de glomerulonefritis³. Algunas formas de glomerulonefritis aguda (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica) experimentan resolución completa, mientras que otras avanzan a tasas variables de glomerulonefritis crónica. Algunas personas que presentan glomerulonefritis crónica no tienen historial de enfermedad glomerular. Estos casos podrían representar el resultado final de formas relativamente asintomáticas de glomerulonefritis. Histológicamente, la afección se caracteriza por riñones pequeños con glomérulos esclerosados. En muchos casos, la glomerulonefritis crónica se desarrolla de modo insidioso y avanza lentamente a enfermedad renal crónica en un período de años.

Lesiones glomerulares relacionadas con enfermedad sistémica

Muchos trastornos inmunitarios, metabólicos o hereditarios sistémicos se relacionan con lesión glomerular. En algunas enfermedades, tales como LES, diabetes mellitus e hipertensión, la afectación glomerular podría ser una manifestación clínica mayor.

Glomerulonefritis por lupus eritematoso sistémico

La afectación renal es clínicamente evidente en un 40% a un 85% de personas con LES y se observa más comúnmente en mujeres negras³. La patogénesis del LES es incierta, pero parece estar relacionada con inmunidad desregulada de células B con producción de autoanticuerpos para diversos componentes nucleares, citoplásmicos, de la matriz extracelular y de la membrana celular³. La mayor parte de la lesión glomerular es activada por la formación de complejos inmunes dentro de la pared capilar glomerular.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso dependen del sitio de la lesión mediada por complejos inmunes. Los complejos inmunes confinados al mesangio causan menos inflamación que los complejos inmunes subendoteliales, los cuales tienen mayor exposición a células inflamatorias y mediadores en la sangre y, por lo tanto, tienen más probabilidades de producir inflamación³. La Organización Mundial de la Salud

(OMS) clasifica las lesiones glomerulares renales del LES como clase I, normal; clase II, proliferación mesangial; clase III, proliferación focal y segmentaria; clase IV, proliferación difusa; y clase V, proliferación membranosa³⁵.

Diagnóstico y tratamiento. Debido al alto riesgo de enfermedad renal, las personas con LES debe experimentar el análisis de orina rutinario para monitorear la aparición de hematuria o proteinuria. Si se observan anomalías, se realiza a menudo biopsia renal. El tratamiento depende del grado de afectación glomerular. Las personas con glomerulonefritis clase I o II, por lo general, no requieren tratamiento. El avance a clases superiores va acompañado normalmente por un incremento en la actividad serológica del lupus y evidencia del deterioro de la función renal (es decir, aumento de creatinina sérica y una disminución de la TFG calculada). Los corticosteroides orales y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son los pilares del tratamiento. Las personas con enfermedad más avanzada podrían requerir tratamiento con fármacos inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida intravenosa o mofetil micofenolato oral). Los estudios clínicos con otros fármacos inmunosupresores están en curso.

Glomeruloesclerosis diabética

La nefropatía diabética es una causa principal de enfermedad renal crónica y la causa más común de insuficiencia renal tratada mediante tratamiento de reemplazo renal en Estados Unidos³. Ocurre en ambos tipos 1 y 2 de diabetes mellitus. Es más prevalente entre afroamericanos, asiáticos y americanos nativos que entre blancos.

Fisiopatología. Las lesiones de nefropatía diabética afectan con mucha frecuencia a los glomérulos. El engrosamiento extendido de la membrana basal capilar glomerular ocurre en casi todas las personas con diabetes y puede ocurrir sin evidencia de proteinuria. Esto va seguido de un incremento difuso de la matriz mesangial, con proliferación leve de células mesangiales. A medida que avanza la enfermedad, las células mesangiales chocan con el lumen capilar, reduciendo al área superficial para filtración glomerular. En la glomeruloesclerosis nodular, conocida también como *síndrome de Kimmelstiel-Wilson*, hay depósito nodular de hialina en la porción mesangial del glomérulo³. A medida que el proceso esclerótico avanza en las formas difusa y nodular de la glomeruloesclerosis, hay obliteración completa del glomérulo, con deterioro de la función renal.

Aunque los mecanismos del cambio glomerular en la diabetes son inciertos,

se cree que representan la síntesis mejorada o defectuosa de la MBG y la matriz mesangial con incorporación inapropiada de glucosa en los componentes no celulares de estas estructuras glomerulares³. Alternativamente, los cambios hemodinámicos que ocurren secundarios a los niveles altos de glucosa sanguínea podrían contribuir al inicio y avance de la glomerulosclerosis diabética³. Se ha establecido la hipótesis de que los aumentos de glucosa sanguínea producen un incremento en la TFG y la presión glomerular que conduce a un agrandamiento de los poros capilares glomerulares mediante un mecanismo que es, por lo menos en parte, mediado por angiotensina II. Este agrandamiento da como resultado un incremento en el contenido proteínico del filtrado glomerular, el cual a su vez requiere endocitosis incrementada de las proteínas filtradas mediante las células endoteliales tubulares, un proceso que en última instancia da lugar a destrucción de nefronas y deterioro progresivo de la función renal.

Manifestaciones clínicas y tratamiento. Las manifestaciones clínicas de la glomerulosclerosis diabética se relacionan estrechamente con las de la diabetes. La TFG incrementada ocurre en personas con alteraciones tempranas en la función renal se relaciona con *microalbuminuria*, que se define como una excreción de albúmina urinaria de 30 mg a 300 mg en 24 h¹⁷. La microalbuminuria es un factor predisponente importante de nefropatías diabéticas futuras. En muchos casos, los primeros cambios de la función glomerular pueden revertirse mediante el control cuidadoso de los niveles de glucosa sanguínea. Se ha demostrado que la inhibición de angiotensina por los inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) tiene un efecto benéfico, posiblemente revirtiendo la presión glomerular incrementada³⁶. La hipertensión y el tabaquismo ha sido relacionados con el avance de la nefropatía diabética.

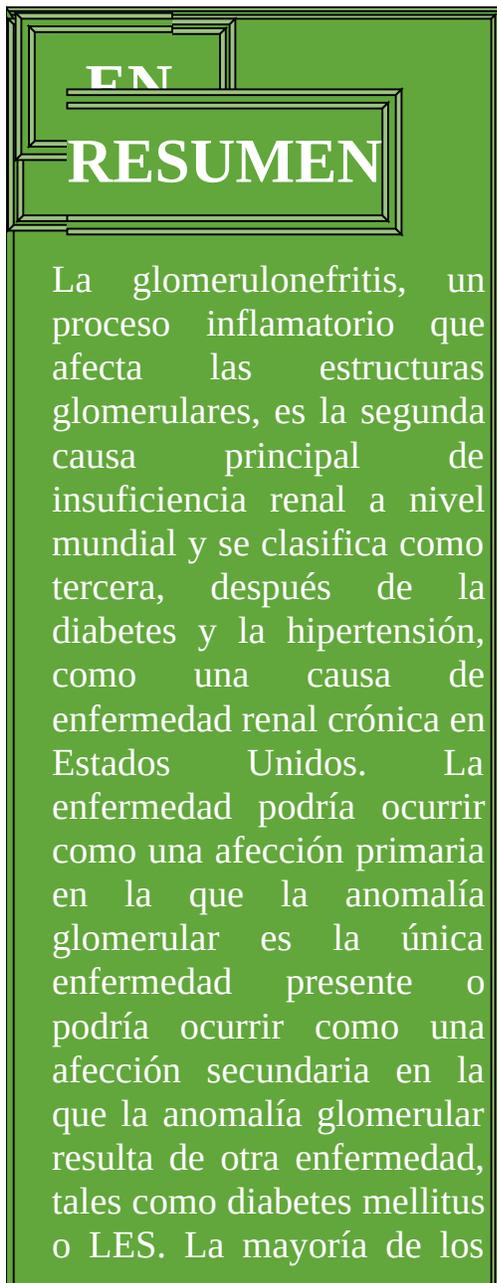
Enfermedad glomerular hipertensiva

La hipertensión leve a moderada causa cambios escleróticos en las arteriolas renales y arterias pequeñas, denominada *nefroesclerosis benigna*³. Es muy frecuente y agresiva entre negros. Entre los afroamericanos, la hipertensión es la causa principal de enfermedad renal de etapa terminal.

La nefropatía hipertensiva se relaciona con varios cambios en la estructura y función renal. Los riñones son más pequeños de lo normal y son afectados por lo general bilateralmente. En el examen histológico, hay estrechamiento de las arteriolas y arterias pequeñas, causado por el engrosamiento y cicatrización de las paredes vasculares. A medida que se engrosan las estructuras vasculares y

disminuye la perfusión, el flujo sanguíneo hacia la nefrona disminuye, causando atrofia tubular irregular, fibrosis intersticial y diversos cambios en la estructura y función glomerular.

Aunque la nefrosclerosis hipertensiva no complicada no se relaciona normalmente con anomalías significativas de la función renal, pocas personas podrían avanzar a enfermedad renal de etapa terminal. En riesgo particular de desarrollo de insuficiencia renal están tres tipos de personas: afroamericanos, personas con elevaciones de la TS más graves y personas con una segunda enfermedad subyacente, tales como la diabetes.



EN
RESUMEN

La glomerulonefritis, un proceso inflamatorio que afecta las estructuras glomerulares, es la segunda causa principal de insuficiencia renal a nivel mundial y se clasifica como tercera, después de la diabetes y la hipertensión, como una causa de enfermedad renal crónica en Estados Unidos. La enfermedad podría ocurrir como una afección primaria en la que la anomalía glomerular es la única enfermedad presente o podría ocurrir como una afección secundaria en la que la anomalía glomerular resulta de otra enfermedad, tales como diabetes mellitus o LES. La mayoría de los

casos de enfermedad glomerular primaria y muchos casos de enfermedad glomerular secundaria tienen probablemente un origen inmune.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos glomerulares caen, por lo general, en una de 5 categorías: los síndromes nefróticos, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, trastornos asintomáticos (es decir, hematuria y proteinuria) y glomerulonefritis crónica. El síndrome nefrótico evoca una respuesta inflamatoria en los glomérulos y se caracteriza por hematuria con cilindros de eritrocitos en la orina, una TFG disminuida, azoemia, oliguria e hipertensión. El síndrome nefrótico afecta la integridad de la membrana capilar glomerular y se caracteriza por proteinuria masiva, hipoalbuminemia, edema generalizado, lipiduria e hiperlipidemia. La hematuria y proteinuria asintomáticas representan trastornos glomerulares que no se reconocen o se hacen

ver por un profesional del cuidado de la salud y, por lo tanto, permanecen sin ser diagnosticados. La glomerulonefritis crónica representa la fase crónica de varios tipos específicos de glomerulonefritis. Las causas secundarias de enfermedad renal glomerular incluyen LES, diabetes mellitus e hipertensión.



TRASTORNOS TUBULOINTERSTICIALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre los defectos de la función tubular que ocurren en la acidosis tubular proximal y distal.
- Explicar la patogénesis del daño renal en la pielonefritis aguda y crónica.

Varios trastornos afectan las estructuras tubulares renales, incluso los túbulos proximales y distales. La mayoría de estos trastornos afectan también al tejido intersticial que rodea a los túbulos. Estos trastornos, denominados algunas veces *trastornos tubulointersticiales*, incluyen necrosis tubular aguda, acidosis tubular renal, pielonefritis aguda y crónica, y los efectos de fármacos y toxinas.

Las enfermedades renales tubulointersticiales pueden dividirse en trastornos agudos y crónicos. Los trastornos crónicos se caracterizan por su inicio repentino y por signos y síntomas de edema intersticial. Incluyen pielonefritis aguda y reacción de hipersensibilidad aguda a fármacos. Los trastornos crónicos producen fibrosis intersticial, atrofia e infiltrados mononucleares. La mayoría de las personas con trastornos crónicos son asintomáticas hasta tarde en el curso de la enfermedad. En las primeras etapas, las enfermedades tubulointersticiales se manifiestan comúnmente por desequilibrios de líquido y electrolitos que reflejan cambios sutiles en la función tubular. Estas manifestaciones clínicas pueden

incluir incapacidad para concentrar orina, evidenciada por poliuria y nicturia, produciendo acidosis metabólica; y reabsorción tubular disminuida³.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) se refiere a un grupo de defectos tubulares en la reabsorción de iones bicarbonato (HCO_3^-) o excreción de iones hidrógeno (H^+) que da como resultado acidosis metabólica y sus complicaciones posteriores, incluso enfermedad ósea metabólica, cálculos renales y fallo en el desarrollo de niños. Los trastornos tubulares proximales que afectan la secreción de ácidos metabólicos fijos son los 2 tipos principales de ATR. Un tercer tipo de ATR resulta de la insuficiencia de aldosterona o resistencia a su acción que da lugar a reabsorción deteriorada de iones sodio (Na^+) con eliminación disminuida de H^+ y iones potasio (K^+). La acidosis renal ocurre también en la insuficiencia renal.

Acidosis tubular renal proximal

La ATR proximal conlleva un defecto en la reabsorción tubular proximal, el sitio de la nefrona en donde se reabsorbe el 85% del HCO_3^- filtrado. Con el inicio de la reabsorción tubular deteriorada de HCO_3^- , hay una pérdida de HCO_3^- en la orina que reduce las concentraciones plasmáticas de HCO_3^- . La pérdida concurrente de Na^+ en la orina conduce a contracción del volumen de líquido extracelular con secreción incrementada de aldosterona y una disminución resultante en los niveles séricos de K^+ . Con los defectos tubulares proximales en la regulación acidobásica, los sitios tubulares distales para secreción de los ácidos fijos en la orina continúan funcionando, y la reabsorción de HCO_3^- finalmente comienza de nuevo, aunque a una concentración menor de HCO_3^- sérico. Siempre que los niveles séricos pasen de este nivel disminuido, HCO_3^- se pierde en la orina. Las personas con ATR proximal tienen, por lo general, concentraciones plasmáticas de HCO_3^- mayores que 15 mEq/l y pocas veces presentan acidosis grave.

La ATR puede ocurrir como un trastorno hereditario o adquirido y podría incluir un defecto aislado de reabsorción de HCO_3^- o acompañar otros defectos en la función tubular proximal (síndrome de Fanconi). Los defectos aislados de reabsorción de HCO_3^- son relativamente raros. El término *síndrome de Fanconi* se utiliza para describir una disfunción tubular proximal generalizada en la que

la ATR va acompañada de reabsorción deteriorada de glucosa, aminoácidos, fosfato y ácido úrico. Los niños con síndrome de Fanconi tienen probabilidades de tener retardo del crecimiento, raquitismo, osteomalacia y metabolismo anómalo de vitamina D además de acidosis leve relacionada con la ATR proximal.

Los niños y lactantes con ATR proximal requieren tratamiento alcalino debido a la alta resistencia del retardo del crecimiento debido a acidemia. Los suplementos de potasio se requieren, también, debido a la pérdida incrementada de potasio que ocurre con el tratamiento alcalino. Los adultos podrían requerir también tratamiento alcalino. La vitamina D y el fosfato son tratamientos apropiados para el raquitismo y la hipofosfatemia.

Acidosis tubular renal distal

La ATR distal tiene su origen en el túbulo contorneado distal y el conducto recolector, en donde se reabsorbe cerca de 15% del bicarbonato filtrado. El síndrome clínico de la ATR distal incluye hipopotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, incapacidad para acidificar la orina, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Las características adicionales incluyen osteomalacia o raquitismo.

La ATR distal resulta de un defecto tubular distal en la secreción de H^+ con fallo para acidificar la orina. Debido a que la secreción de H^+ en los túbulos distales está ligada a la reabsorción de sodio, la incapacidad para secretar H^+ ocasiona una pérdida neta de líquidos en el compartimiento de líquido extracelular, un incremento compensatorio en los niveles de aldosterona y desarrollo de hipopotasemia. La acidosis persistente, que requiere amortiguación del sistema esquelético, causa que se libera calcio del hueso. Las pérdidas incrementadas de calcio en la orina producen niveles mayores de hormona paratiroidea, osteomalacia, dolor óseo, crecimiento deteriorado en niños y desarrollo de cálculos renales y nefrocalcinosis.

El tratamiento de largo plazo de la ATR distal requiere complementación alcalina. Se requieren mayores cantidades para niños debido a la necesidad de depósito base en el crecimiento óseo y porque el desgaste de bicarbonato es mayor en niños que en adultos. El tratamiento alcalino permite, por lo general, la corrección de pérdida de potasio e hipopotasemia.

Pielonefritis

Pielonefritis se refiere a la infección del parénquima del riñón y la pelvis renal. Hay 2 formas de pielonefritis: crónica y aguda.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda representa una IVU superiores, específicamente el parénquima renal y la pelvis renal. Los factores de riesgo para pielonefritis aguda complicada son los que incrementan la susceptibilidad del huésped o reducen la respuesta del huésped a infección. Las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo. Un tipo menos frecuente y más grave de pielonefritis aguda, llamada *pielonefritis necrotizante*, se caracteriza por necrosis de las papilas renales. Es particularmente común en personas con diabetes y podría ser también una complicación de la pielonefritis aguda cuando hay obstrucción significativa de las vías urinarias.

Causas. Bacterias gramnegativas, incluso *E. coli* y *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y especies de *Pseudomonas*, son los agentes causantes más comunes. La infección asciende por lo general desde las vías urinarias inferiores, con excepción de *S. aureus*, que, por lo general, se disemina por el torrente sanguíneo. Factores que contribuyen al desarrollo de pielonefritis aguda son la cateterización y la instrumentación urinaria, reflujo vesicoureteral, embarazo y vejiga neurogénica.

La pielonefritis aguda hematógena ocurre con frecuencia en personas debilitadas, crónicamente enfermas y aquellas que reciben tratamiento inmunopresivo. La inmunosupresión favorece el desarrollo de pielonefritis subclínica (silenciosa) e infección causada por bacilos gramnegativos no entéricos, y *Candida*.

Manifestaciones clínicas. La pielonefritis aguda tiende a presentarse con un inicio abrupto de escalofríos, fiebre alta y un dolor o hipersensibilidad en el ángulo costovertebral (área del costado de la espalda) que es unilateral o bilateral¹⁵. Los síntomas de las vías urinarias inferiores, que incluyen disuria, frecuencia y urgencia, son también comunes. Náuseas y vómito podrían ocurrir junto con dolor abdominal. La palpación o percusión sobre el ángulo costovertebral en el lado afectado, por lo general, causa dolor. Ocurre piuria pero no es diagnóstica porque ocurre también en las IVU inferiores. El desarrollo de papilitis necrotizante se relaciona con un pronóstico mucho más pobre.

Tratamiento. La pielonefritis aguda se trata con fármacos antimicrobianos apropiados y podría requerir también hidratación intravenosa. A menos que ocurra obstrucción u otras complicaciones, los síntomas desaparecen por lo común en varios días. El tratamiento con un agente antimicrobiano apropiado se continúa normalmente durante 10 a 14 días. Las personas con pielonefritis aguda

complicada y las que no responden a tratamiento como paciente externo podrían requerir hospitalización.

Pielonefritis crónica

La pielonefritis crónica representa un proceso progresivo. Hay cicatrización y deformación de los cálices renales y la pelvis³ (figura 41-16). El trastorno al parecer incluye una infección bacteriana superpuesta a anomalías obstructivas o reflujo vesicoureteral. La pielonefritis obstructiva crónica se relaciona con episodios recurrentes de inflamación y cicatrización, que finalmente dan lugar a pielonefritis crónica. El reflujo, que es la causa más común de pielonefritis crónica, resulta de la superposición de infección en el reflujo vesicoureteral congénito de un solo riñón o bilateral, originando cicatrización o atrofia de ambos riñones con el desarrollo final de insuficiencia renal crónica.

Manifestaciones clínicas. La pielonefritis crónica podría causar muchos de los mismos síntomas de la pielonefritis aguda o su inicio podría ser insidioso. A menudo, hay un historial de episodios recurrentes de IVU o pielonefritis aguda. La pérdida de función tubular y la capacidad de concentrar orina dan lugar a poliuria, nicturia y proteinuria leve. La hipertensión grave es con frecuencia un factor contribuyente al avance de la enfermedad. La pielonefritis crónica es una causa significativa de insuficiencia renal.

Nefropatías relacionadas con fármacos

Las nefropatías relacionadas con fármacos conllevan cambios funcionales o estructurales en los riñones que ocurren después de la exposición al fármaco. Como resultado de su gran flujo sanguíneo y alta presión de filtración, los riñones están expuestos a cualquier sustancia que esté en la sangre. Los riñones son también activos en la transformación metabólica de fármacos y, por lo tanto, están expuestos a varios metabolitos tóxicos. La tolerancia a fármacos varía con la edad y depende de la función renal, estado de hidratación, TS y el pH de la orina. Los adultos mayores son particularmente susceptibles a daño renal causado por fármacos y toxinas. Los peligros de la nefrotoxicidad se incrementan cuando 2 o más fármacos pueden producir daño renal y se administran al mismo tiempo.

Los fármacos y sustancias tóxicas pueden dañar los riñones causando una disminución del flujo renal, obstruyendo el flujo de orina, dañando directamente las estructuras tubulointersticiales o produciendo reacciones de

hipersensibilidad³. Algunos fármacos, tales como los diuréticos, medios de contraste de alto peso molecular, los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus, y los fármacos antiinflamatorios no esteroides (FAINE), pueden causar insuficiencia prerrenal aguda disminuyendo el flujo sanguíneo renal. Las personas en riesgo particular son las que ya tienen comprometido el flujo sanguíneo renal. Otros fármacos tales como las sulfonamidas y la vitamina C (debido a los cristales de oxalato) pueden formar cristales que causan daño renal obstruyendo el flujo urinario en los túbulos.

Las reacciones de hipersensibilidad aguda relacionadas con fármacos producen nefritis tubulointersticial, con daño a los túbulos y el intersticio. Esta afección se observó inicialmente en personas quienes fueron sensibles a los fármacos de sulfonamida; en la actualidad, se observa con más frecuencia con el consumo de meticilina y otros antibióticos sintéticos, y con el empleo de furosemida y los diuréticos tiacídicos en personas sensibles a estos fármacos. Al inicio, hay fiebre, eosinofilia, hematuria, proteinuria leve y, en aproximadamente un cuarto de los casos, exantema. En promedio el 50% de los casos, se presentan signos y síntomas de insuficiencia renal aguda. La abstinencia del fármaco va seguida comúnmente por recuperación completa, pero podría haber daño permanente en algunas personas, por lo general en adultos mayores. La nefritis por fármaco podría no reconocerse en su etapa temprana porque es relativamente poco común.

Los FAINE tienen también el potencial para dañar las estructuras renales, incluso células intersticiales medulares. Las prostaglandinas (en particular PGI₂ y PGE₂) contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo tubular. Los efectos dañinos de los FAINE en el riñón se cree que resultan de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Las personas particularmente en riesgo son los adultos mayores como resultado de los cambios relacionados con la edad en la función renal, personas que están deshidratadas o tienen una disminución del volumen sanguíneo y aquellas con hipertensión preexistente y nefropatía o insuficiencia renal.

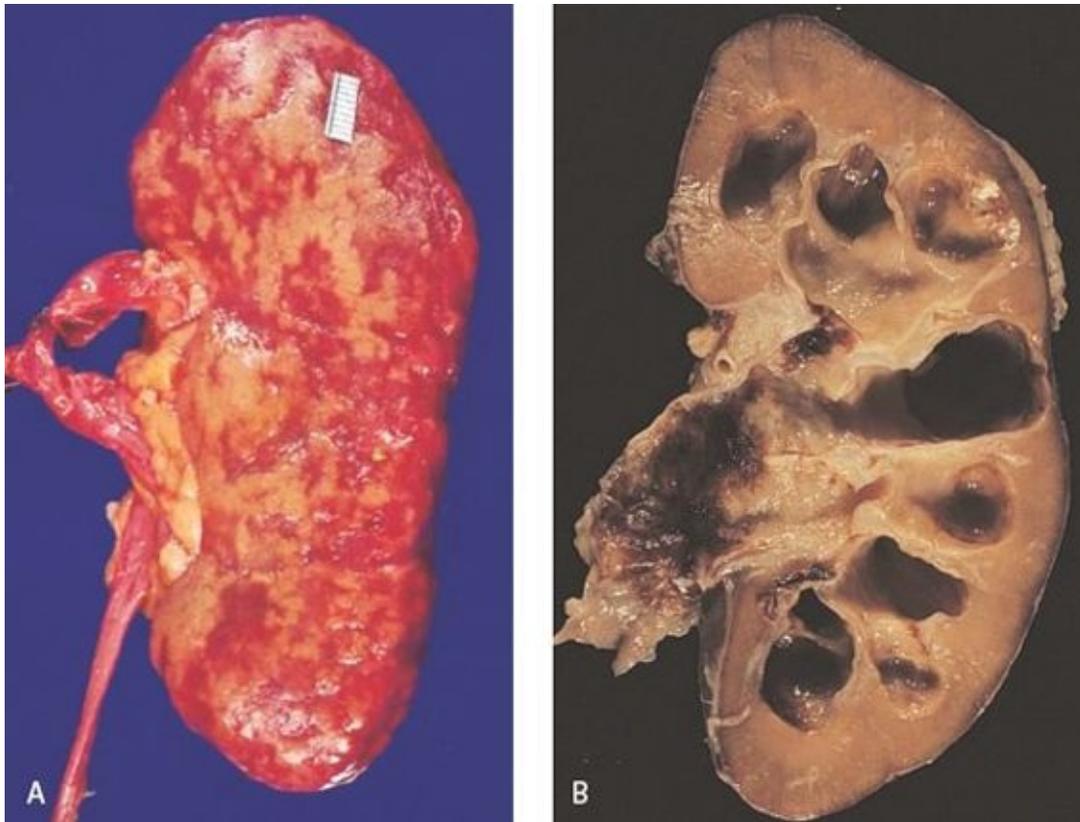


FIGURA 41-16 • Pielonefritis crónica. (A) La superficie cortical contiene muchas cicatrices irregulares, deprimidas (áreas rojizas), (B) Hay una dilatación marcada de los cálices causada por destrucción inflamatoria de papilas, con atrofia y cicatrización de la corteza superpuesta (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 797). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

EN

RESUMEN

Las enfermedades tubulointersticiales afectan los túbulos y el intersticio circundante de los riñones. Estos trastornos incluyen ATR, pielonefritis aguda o crónica y los efectos de fármacos y toxinas. La ATR describe una forma de

acidosis sistémica que resulta de defectos tubulares en la reabsorción de bicarbonato o secreción de iones hidrógeno. La pielonefritis, o infección del riñón y la pelvis renal, pueden ocurrir como una afección aguda o crónica. La pielonefritis aguda es causada normalmente por infecciones ascendentes de la vejiga o infecciones que vienen del torrente sanguíneo; se trata de modo exitoso con fármacos antimicrobianos apropiados. La pielonefritis crónica es una enfermedad progresiva que produce cicatrización y deformación de los cálices renales y la pelvis. El deterioro inducido por fármacos de la estructura y función tubulointersticial es, por lo general, el resultado de lesión tóxica directa, flujo sanguíneo disminuido o reacciones de hipersensibilidad.



TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar el tumor de Wilms en términos de la edad de inicio, origen oncogénico posible, manifestaciones y tratamiento.

- Citar los factores de riesgo para carcinoma celular renal, describir sus manifestaciones y explicar por qué ha sido tan baja la tasa de supervivencia de 5 años.

Hay 2 grupos principales de tumores malignos del riñón: tumores renales embrionarios (es decir, tumor de Wilms), que ocurre durante la infancia, y carcinoma celular renal, que ocurre en adultos.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms (nefroblastoma) es uno de los neoplasmas primarios más comunes de niños jóvenes. Se presenta, por lo general, entre los 3 y 5 años de edad y es el tumor abdominal maligno más común en niños³. Puede ocurrir en uno o ambos riñones. La incidencia del tumor de Wilms bilateral es del 5% en casos esporádicos y hasta el 20% en casos familiares³.

Histológicamente, el tumor está compuesto de elementos que se asemejan al tejido fetal normal: blastémico, estromal y epitelial. Una característica importante del tumor de Wilms es su relación con otras anomalías congénitas, incluso aniridia (ausencia del iris), hemihipertrofia (agrandamiento de un lado de la cara o el cuerpo) y otras anomalías congénitas, normalmente del sistema genitourinario. Varias anomalías cromosómicas han sido relacionadas con el tumor de Wilms. Un gen del tumor de Wilms, *WT1*, que se localiza en el cromosoma 11, codifica un factor de transcripción que es crítico para el desarrollo renal normal³.

El tumor de Wilms es por lo común una masa solitaria que ocurre en cualquier parte del riñón. Normalmente, está muy delimitado y variablemente encapsulado (figura 41-17). Los tumores crecen hasta un gran tamaño, distorsionando la estructura del riñón. Los tumores se asignan por medio de la clasificación nacional del Grupo de Estudio de Tumores de Wilms³⁷:

- Los tumores de etapa I están limitados por el riñón y pueden ser escindidos con la superficie capsular intacta.
- Los tumores de etapa II se extienden hacia la cápsula renal, pero pueden ser removidos por escisión.
- Los tumores de etapa III se extienden hacia el abdomen, pero no más allá.
- Los tumores de etapa IV han experimentado metástasis hematológica, muy comúnmente afectando el pulmón.

Los signos más comunes son una gran masa abdominal asintomática e hipertensión³⁷. El tumor se descubre a menudo de modo inadvertido y es común que la madre lo descubra mientras baña al niño. Algunos niños podrían presentar dolor abdominal, vómito o ambos.



FIGURA 41-17 • Tumor de Wilms. Una sección transversal de un neoplasma color café claro unido a una porción residual del riñón (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 805). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento incluye operación, quimioterapia y a veces tratamiento de radiación. Las tasas de supervivencia de largo plazo se han incrementado al 90% para etapas I a III³⁷.

Carcinoma celular renal

La incidencia de cáncer de riñón es máxima en personas que rondan los 60 y 70 años de edad. El empleo incrementado de procedimientos por imágenes tales como la ultrasonografía, TC e imagen de resonancia magnética (IRM) ha contribuido de modo significativo al diagnóstico oportuno y asignación de etapa más exacta de cánceres de riñón. El carcinoma celular renal explica aproximadamente del 80% al 90% de los tumores renales.³ El tumor podría surgir de cualquier porción del riñón, pero afecta con frecuencia los polos, especialmente el polo superior.

Causas y patogénesis

La causa del carcinoma celular renal permanece sin aclarar. La evidencia epidemiológica sugiere una correlación entre fumar demasiado y el cáncer de riñón. La obesidad es también un factor de riesgo, en particular en mujeres. El riesgo de carcinoma celular renal se incrementa también en personas que enfermedad renal quística adquirida relacionada con la insuficiencia renal crónica.

Hay variantes patológicas del carcinoma celular renal que reflejan diferencias en la patología celular, perfil genético y características clínicas que van de benignas a muy malignas. Las categorías incluyen carcinoma de células claras (del 70% al 80% de los casos) (figura 41-18), tumores papilares o cromófilos (del 10% al 15%) y tumores cromófobos (del 5% al 10%)³⁸. Los tumores de células claras tienen un citoplasma transparente, muestran por lo general eliminaciones del cromosoma 3 y surgen de células epiteliales tubulares proximales. Los tumores de células renales papilares tienden a ser bilaterales y multifocales, muestran trisomía 7 o 17 y surgen de células tubulares proximales. Los tumores cromosómicos se caracterizan por pérdidas cromosómicas múltiples pero no exhiben eliminaciones 3 o trisomía 7 o 17, y tiene un curso clínico indolente³⁸. Los tumores de los conductos recolectores surgen de los conductos recolectores dentro de la médula renal, son muy raros, afectan a personas jóvenes y son muy agresivos. Los oncocitomas no exhiben cambios cromosómicos y son considerados benignos.



FIGURA 41-18 • Carcinoma de células claras y células renales. El riñón contiene un gran neoplasma irregular con una superficie de corte abigarrada. Las áreas *amarillas* corresponden a las células que contienen lípidos (de Rubin R., Strayer D. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 806, Figura 16.88). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Manifestaciones clínicas

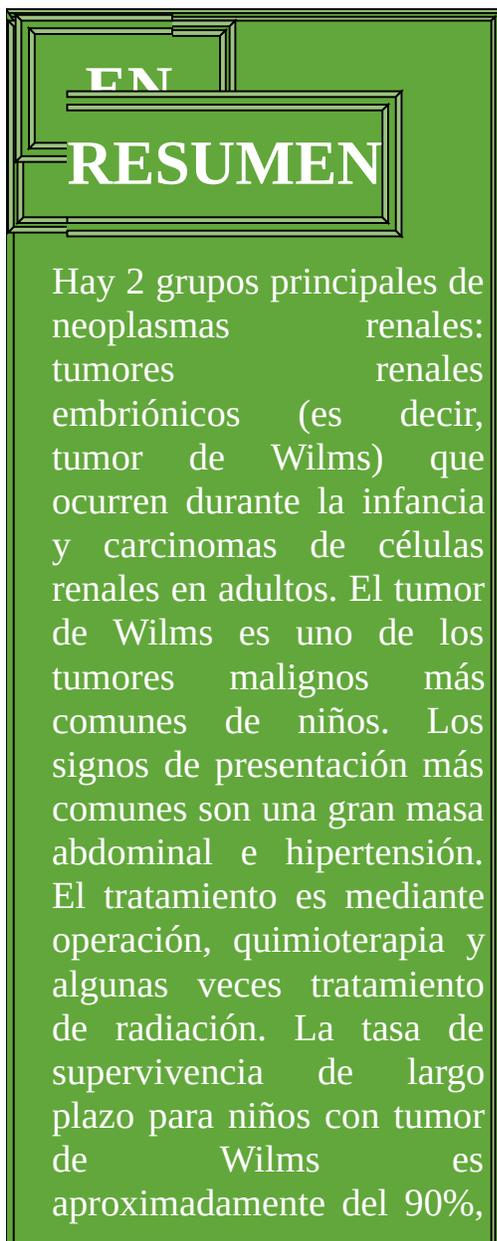
El cáncer de riñón es en gran medida un trastorno silencioso durante sus primeras etapas y los síntomas denotan por lo común enfermedad avanzada. Las características de presentación incluyen hematuria, dolor lumbar y presencia de una masa palpable en el costado. La hematuria macroscópica o microscópica, que ocurre en la mayoría de casos, es una pista clínica importante. Sin embargo, es intermitente y podría ser microscópica. Como resultado, el tumor podría alcanzar tamaño considerable antes de ser detectado. Como resultado de la utilización extendido de la ultrasonografía y la TC para diversas indicaciones, los tumores renales están siendo detectados de un modo incidental en personas sin ningún síntoma neurológico.

Diagnóstico y tratamiento

El cáncer de riñón se sospecha cuando hay hallazgos de hematuria y una masa renal. La ultrasonografía y la TC se utilizan para confirmar el diagnóstico. La

IRM podría emplearse cuando se sospecha la afectación de la vena cava inferior. El cáncer renal se clasifica comúnmente por medio del sistema de asignación de etapa del American Joint Committee on Cancer (sistema de Tumor, Nodo, Metástasis).

La intervención quirúrgica (nefrectomía radical con disección de nodo linfático) es el tratamiento de elección para tumores resecables. La operación de limitación de nefrona podría realizarse cuando ambos riñones son afectados o cuando una enfermedad relacionada tal como la hipertensión o diabetes mellitus amenaza el riñón contralateral. La quimioterapia de un solo agente y de combinación ha sido utilizada con éxito limitado.



**EN
RESUMEN**

Hay 2 grupos principales de neoplasmas renales: tumores renales embríonicos (es decir, tumor de Wilms) que ocurren durante la infancia y carcinomas de células renales en adultos. El tumor de Wilms es uno de los tumores malignos más comunes de niños. Los signos de presentación más comunes son una gran masa abdominal e hipertensión. El tratamiento es mediante operación, quimioterapia y algunas veces tratamiento de radiación. La tasa de supervivencia de largo plazo para niños con tumor de Wilms es aproximadamente del 90%.

con un plan de tratamiento agresivo.

El cáncer renal explicar cerca del 3% de los cánceres, con una incidencia pico en personas que rondan los 60 y 70 años de edad. El carcinoma de células renales explicar del 80% al 90% de los tumores de riñón. Estos tumores se caracterizan por una falta de signos de advertencia tempranos, diversas manifestaciones clínicas y resistencia a quimioterapia y radioterapia. Como resultado del empleo extendido de la ultrasonografía y la TC para diversas indicaciones, los tumores renales están siendo detectados de un modo incidental en personas sin síntomas urológicos. Los métodos de diagnóstico incluyen ultrasonografía y barridos de TC. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. El pronóstico depende de la etapa del cáncer. La tasa de supervivencia de 5 años es del 90% si el tumor no se ha extendido más allá de la cápsula renal, pero baja de modo considerable si ha ocurrido metástasis.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 36 años es admitido a la sala de urgencias con un inicio repentino de dolor espasmódico, intermitente, grave, que le hace sentir náuseas. Él describe el dolor originándose en la ingle izquierda e irradiándose hacia el costado. El examen microscópico de la orina revela la presencia de eritrocitos. Su temperatura es normal y no exhibe signos de septicemia.
 - A. *¿Cuál es la causa probable del dolor de este varón?*
 - B. *¿Qué medida diagnóstica podría usarse para confirmar la causa de su dolor?*
 - C. *Una radiografía releva un cálculo renal de 4 mm a 5 mm en el uréter izquierdo. ¿Cuáles son las probabilidades de que este paciente pase el cálculo de modo espontáneo?*
 - D. *¿Qué tipo de medicaciones y otros tratamientos debe recibir esta persona?*
 - E. *Una vez que ha pasado el cálculo, ¿qué tipo de medidas pueden usarse para evitar la recurrencia del cálculo?*
2. Un niño de 6 años de edad recibe un diagnóstico de glomerulonefritis aguda que se desarrolla después de una infección estreptocócica de garganta. En este momento, se observan las siguientes manifestaciones: una disminución en el gasto de orina, letargo creciente, hiperventilación y edema generalizado. Se detectan cantidades traza de proteína en su orina. El análisis de sangre revela lo siguiente: pH = 7.35, HCO₃ = 18 mEq/l, hematocrito = 29%, Na = 132 mEq/l, K = 5.6 mEq/l, NUS = 62 mg/dl, creatinina = 4.1 mg/dl y albúmina = 2 g/dl.
 - A. *¿Cuál es la causa probable de la enfermedad glomerular de este niño?*
 - B. *Utilizar los valores de laboratorio del apéndice para interpretar sus resultados de prueba de laboratorio. ¿Cuáles valores son significativos y por qué?*
 - C. *¿Está avanzando a uremia? ¿Cómo puede decirlo?*
3. Una mujer de 26 años hace una cita con su médico, quejándose de frecuencia urinaria, urgencia y ardor. Informa que su orina es turbia y

de olor anómalo. Se realiza un cultivo de orina y recibe una prescripción de antibióticos.

A. ¿Qué tipo de causa es la más probable de los síntomas de la mujer?

B. ¿Qué microorganismo es el responsable más probable de la infección?

C. ¿Qué factores podrían haberla predispuesto a este trastorno?

D. ¿Qué podría hacer esta mujer para evitar una infección en el futuro?

Referencias

1. National Kidney Foundation. (2011). Fact sheets: The problem of kidney and urologic diseases. [Online]. Available: www.kidney.org. Accessed June 12, 2011.
2. Minnesota Department of Health Fact Sheet. (2005). Renal agenesis/hypoplasia. [Online]. Available: <http://www.health.state.mn.us/divs/fh/mcshn/bd/renal.pdf>. Accessed June 13, 2011.
3. Rubin R., Strayer D. S. (Eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Neild G. (2009). What do we do about chronic renal failure in young adults? II. Adult outcomes of pediatric renal disease. *Pediatric Nephrology* 24(10), 1921–1928.
5. Mansoor O., Chandar J., Rodriguez M. M., et al. (2011). Long-term risk of chronic kidney disease in unilateral multicystic dysplastic kidney. *Pediatric Nephrology* 26(4), 597–603.
6. Rennke H. G., Denker B. M. (2010). *Renal pathophysiology: The essentials* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Irshad A., Ackerman S., Ravenel J. (2011). Horseshoe kidney imaging. *Medscape: Drugs, diseases, & procedures*. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/378396-overview#showall>. Accessed June 13, 2011.
8. Reed B. Y., Masourni A., Elhasson E., et al. (2011). Angiogenic growth factors correlate with disease severity in young patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 79(1), 128–134.
9. Xu H. W., Yu S. Q., Mei C. L., et al. (2011). Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 42(1), 204–206.
10. Meijer E., Boertien W. E., Nauta F. L., et al. (2010). Association of urinary biomarkers with disease severity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A cross sectional analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 56(5), 883–895.
11. Torres V. E., Meijer E., Bae K. T., et al. (2011). Rationale and design of the TEMPO (tolvaptan efficacy & safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease & its outcomes) 3–4 study. *American Journal of Kidney Diseases* 57(5), 692–699.
12. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Guay-Woodford L., Desmond R. A. (2011). Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics* 111(5), 1072–1080.
14. McConnell T. H., Hull K. (2011). *Human form human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Dunphy L. M., Winland-Brown J. E., Porter B., et al. (2011). *Primary care: The art and science of advanced practice nursing* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
16. Worcester E. M., Coe F. I. (2010). Calcium kidney stones. *New England Journal of Medicine* 363(10), 954–963.

17. Fischbach F., Dunning M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Sas D. J., Hulsey T. C., Shatat I. F., et al. (2010). Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *Journal of Pediatrics* 157(1), 132–137.
19. Weikert C., Weikert S., Schulze M. B., et al. (2010). Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *American Journal of Epidemiology* 171(4), 447–454.
20. Perry M. (2011). Treating symptomatic UTIs in older people. *Practice Nursing* 22(1), 21–23.
21. Raynor M. C., Carson C. C. (2011). Urinary infections in men. *Medical Clinics of North America* 95(1), 43–54.
22. Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J. L., et al. (2010). *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Gray M. (2010). Reducing catheter associated urinary tract infections in the critical care unit. *AACN Advanced Critical Care* 21(3), 247–257.
24. Ross M., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
25. Nguyen H. T. (2008). Bacterial infections of the genitourinary tract. In Tanagho E. A., McAninch J. W. (Eds.), *Smith's general urology* (16th ed.). New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
26. Rudick C. N., Billips B. K., Pavlov V. I., et al. (2010). Host-pathogen interactions mediating pain of UTI. *Journal of Infectious Diseases* 201(8), 1240–1249.
27. Nowak R., Schmidt W. (2008). Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections—conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine* 15(9), 653–667.
28. Johnson E. K., Wolf J. S. (2011). Medscape/references: Drugs, diseases, & procedures. *Urinary tract infections in pregnancy*. [Online.] Available: <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview#aw2aab6b6>. Accessed June 13, 2011.
29. Zorc J. J., Kidoo D. A., Shaw K. N. (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical Microbiology Reviews* 18(2), 417–422.
30. Fain J. A. (2009). Understanding diabetes mellitus and kidney disease. *Nephrology Nursing Journal* 36(5), 465–470.
31. Walsh M., Catapano F., Szpirt W., et al. (2011). Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 57(4), 566–574.
32. Garin E. H., Mu W., Arthur J. M., et al. (2010). Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmented glomerulonephrosis. *Kidney International* 78(3), 296–302.
33. Roufosse C. A., Cook H. T. (2009). Pathologic predictors of prognosis in immunological IgA nephropathy: A review. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 18(3), 212–219.
34. Saulsbury F. T. (2010). Henoch-Schonlein purpura. *Current Opinion in Rheumatology* 22(5), 598–602.
35. Weening J. J., D'Agati V. D., Schwartz M. M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology* 15, 241–250.
36. Lehne R. A. (2009). *Pharmacology for nursing care* (7th ed.). St. Louis, MO: Elsevier.
37. Ross J. H. (2006). Wilm's tumor: Update strategies for evaluation and management. *Contemporary Urology* 18(11), 18–22, 25.
38. Kell S. D. (2011). Renal cell carcinoma: Treatment options. *British Journal of Nursing* 20(9), 536–539.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Insuficiencia renal aguda y nefropatía crónica

42

Sheila Grossman

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Tipos de insuficiencia renal aguda

Insuficiencia prerrenal

Insuficiencia posrenal

Insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda

Diagnóstico y tratamiento

NEFROPATÍA CRÓNICA

Definición y clasificación

Evaluación de la velocidad de filtración glomerular y otros indicadores de la función renal

Manifestaciones clínicas

Acumulación de residuos nitrogenados

Trastornos de líquidos, electrolitos y acidobásico

Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo, y osteopatía

Trastornos hematológicos

Trastornos cardiovasculares

Trastornos gastrointestinales

Trastornos neuromusculares

Función inmunitaria alterada

Trastornos de la integridad de la piel

Disfunción sexual

Eliminación de fármacos

Tratamiento

Medidas para retardar la progresión del trastorno

Diálisis y trasplante

Manejo dietético

NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Nefropatía crónica en niños

Etiología

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

Nefropatía crónica en adultos mayores

Etiología y diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Tratamiento

La insuficiencia renal es un padecimiento en el cual los riñones no eliminan los productos de desecho metabólico de la sangre ni regulan el balance de líquidos, electrolitos y el pH de los líquidos extracelulares. Es posible que la causa subyacente sea una nefropatía, enfermedad sistémica o defectos urológicos de origen no renal. La insuficiencia renal ocurre como un trastorno agudo o crónico. La lesión renal aguda es de inicio repentino y, a menudo, es reversible si se reconoce en forma temprana y se da tratamiento adecuado. En contraste, la nefropatía crónica es el resultado final de daño irreparable a los riñones. Se desarrolla con lentitud, por lo general a lo largo de varios años. De hecho, es necesario que el 80% de las nefronas dejen de funcionar antes de que se manifiesten los síntomas de nefropatía crónica. Aproximadamente 26 millones de estadounidenses adultos, o 1 de cada 9 adultos, tiene alguna forma de nefropatía¹.



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir la insuficiencia renal aguda en términos de sus causas,

tratamiento y desenlaces clínicos.

- Diferenciar las formas prerrenal, intrarrenal (lesión renal aguda) y posrenal de la insuficiencia renal aguda en términos de los mecanismos de desarrollo y manifestaciones.

La lesión renal aguda, también denominada insuficiencia renal aguda (IRA), representa un deterioro rápido en la función renal, suficiente como para aumentar las concentraciones sanguíneas de desechos nitrogenados, y deteriorar el balance de líquidos y electrolitos¹. A diferencia de la nefropatía crónica (NFC) y la insuficiencia renal, la insuficiencia renal aguda es potencialmente reversible si los factores precipitantes se corrigen o eliminan antes de que haya ocurrido lesión renal permanente.

La insuficiencia renal aguda es una amenaza frecuente para las personas graves en las unidades de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad que va desde el 40% hasta el 90%^{2, 3}. Aunque los métodos de tratamiento como la diálisis y los tratamientos de reemplazo renal son efectivos en la corrección de los trastornos potencialmente mortales de líquidos y electrolitos, la tasa de mortalidad por insuficiencia renal aguda no ha mejorado de manera sustancial en las últimas décadas⁴. Es probable que esto se deba a la insuficiencia renal aguda que se observa más a menudo que antes en los adultos mayores, y porque con frecuencia está superpuesta sobre otros padecimientos potencialmente mortales, como traumatismo, *shock* y septicemia y enfermedades concurrentes como enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad respiratoria⁴.

El indicador más frecuente de IRA es la *uremia*, una acumulación en la sangre de desechos nitrogenados (nitrógeno ureico, ácido úrico y creatinina) y una disminución en la velocidad de filtración glomerular (FG). Se analizan nuevos biomarcadores par diagnosticar con más precisión la insuficiencia renal aguda. Como resultado, la excreción de desechos nitrogenados se reduce y el balance de líquidos y electrolitos no se puede mantener.

PUNTOS CLAVE

INSUFICIENCIA/LESIÓN RENAL AGUDA

- La insuficiencia/lesión renal aguda es causada por padecimientos que producen una supresión en la función renal.
- En ocasiones es el resultado de una disminución en la irrigación del

riñón (insuficiencia prerrenal), trastornos que alteran las estructuras dentro de los riñones (insuficiencia intrarrenal) o trastornos que interfieren con la eliminación de la orina desde el riñón (insuficiencia posrenal).

- La insuficiencia renal aguda, aunque causa una acumulación de productos que lo normal es que se eliminen a través del riñón, es un proceso potencialmente reversible si se corrigen los factores que causaron el problema.

Tipos de insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda es causada por varios tipos de padecimientos, que incluyen la disminución en el flujo sanguíneo sin lesión isquémica; lesión isquémica, tóxica o de obstrucción tubular; y obstrucción del flujo de salida de las vías urinarias. Las causas de la insuficiencia renal aguda con frecuencia se clasifican en prerrenal, intrarrenal y posrenal² (figura 42-1). De manera colectiva, las causas prerrenales y las intrarrenales provocan del 80% al 95% de los casos de insuficiencia renal aguda³. En el recuadro 42-1 se resumen las causas de insuficiencia renal dentro de estas categorías.

Insuficiencia prerrenal

La insuficiencia prerrenal, la forma más frecuente de insuficiencia renal aguda, se caracteriza por una disminución importante en el flujo sanguíneo renal. Es reversible si la causa de la disminución del flujo sanguíneo renal se identifica y corrige antes de que ocurra daño renal. Las causas de la insuficiencia prerrenal incluyen la reducción profunda del volumen vascular (p. ej., hemorragia, pérdida de volumen del líquido extracelular), perfusión deteriorada debido a insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico y disminución del llenado vascular debido a un aumento en la capacidad vascular (p. ej. anafilaxia y septicemia). Los adultos mayores presentan riesgo particular debido a su predisposición a hipovolemia y su elevada prevalencia de trastornos vasculares renales.

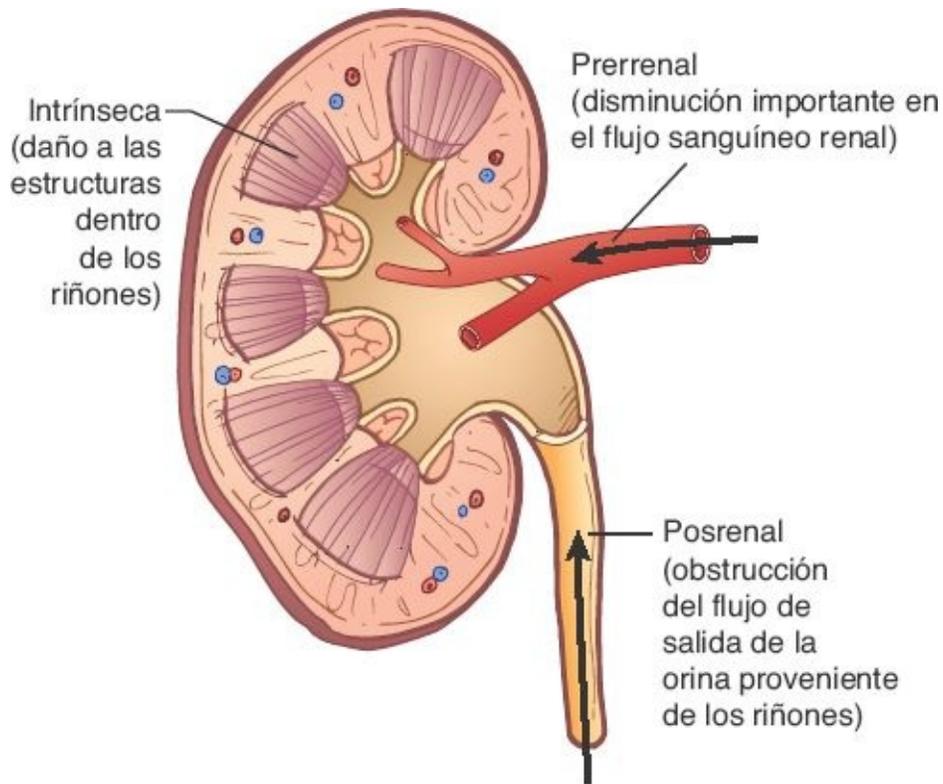


FIGURA 42-1 • Tipos de Insuficiencia renal aguda.

RECUADRO 42-1

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Prerrenal

Hipovolemia

Hemorragia.

Deshidratación.

Pérdida excesiva de líquidos del tubo digestivo.

Pérdida excesiva de líquidos debido a quemaduras.

Disminución del llenado vascular

Shock anafiláctico.

Shock séptico.

Insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico.

Disminución de la perfusión renal debida a septicemia, mediadores vasoactivos, fármacos, agentes diagnósticos.

Intrarrenal

Necrosis tubular aguda/Insuficiencia renal aguda

Isquemia renal prolongada.

Exposición a fármacos nefrotóxicos, metales pesados y disolvente orgánicos.

Obstrucción intratubular provocada por hemoglobinuria, mioglobinuria, mieloma de cadenas ligeras o cilindros de ácido úrico.

Nefropatía aguda (glomerulonefritis aguda, pielonefritis).

Posrenal

Obstrucción ureteral bilateral.

Obstrucción de la salida vesical.

Algunos mediadores vasoactivos, fármacos y agentes diagnósticos estimulan una vasoconstricción intrarrenal intensa e inducen hipoperfusión glomerular e insuficiencia prerrenal. Entre los ejemplos se incluyen endotoxinas, agentes de radiocontraste como los que se utilizan para la cateterización cardíaca, ciclosporina (un fármaco inmunosupresor que se utiliza para evitar el rechazo al trasplante) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)². Muchos de estos fármacos causan también necrosis tubular aguda (NTA, analizada más adelante). Además, varias clases de fármacos de empleo frecuente en ocasiones deterioran los mecanismos de adaptación renal y convierten una hipoperfusión renal compensada en una insuficiencia prerrenal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) reducen los efectos de la renina sobre el flujo sanguíneo renal; cuando se combinan con diuréticos, en ocasiones causan insuficiencia prerrenal en personas con disminución del flujo sanguíneo debido a nefropatía de grandes vasos o de pequeños vasos. Las prostaglandinas tienen un efecto vasodilatador sobre los vasos renales. Los AINE reducen el flujo sanguíneo renal a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En algunas personas con disminución de la perfusión renal, los AINE llegan a precipitar insuficiencia prerrenal.

Por lo general, los riñones reciben del 20% al 25% del gasto cardíaco⁵. Se requiere de este gran suministro de sangre para que los glomérulos eliminen los desechos metabólicos y regulen los líquidos y electrolitos corporales. Por fortuna, los riñones normales toleran reducciones de flujo sanguíneo relativamente grandes antes de que ocurra daño renal. Conforme se reduce el flujo sanguíneo renal, disminuye la FG, se reduce la cantidad de sodio y otras sustancias que se filtran a través de los glomérulos y también la necesidad de mecanismos dependientes de energía para reabsorber estas sustancias⁵.

Conforme la FG y la diuresis se acercan a cero, el consumo de oxígeno de los riñones se aproxima a lo que se requiere para mantener vivas a las células tubulares. Cuando el flujo sanguíneo disminuye por debajo de este nivel, el cual está cerca del 20% al 25% de lo normal, ocurren cambios isquémicos⁵. Debido a su elevada tasa metabólica, las células epiteliales tubulares son muy vulnerables a la lesión isquémica. Si no se da un tratamiento adecuado, la hipoperfusión renal prolongada conduce a necrosis tubular isquémica con importante morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la mayoría de las personas que presentan la hipoperfusión renal prolongada no tiene necrosis epitelial tubular, de manera que el término NTA se utiliza con menos frecuencia y la IRA se refiere a esta patología intrarrenal⁶.

La insuficiencia prerrenal se manifiesta por una disminución aguda en la diuresis y una elevación desproporcionada del nitrógeno ureico en sangre (NUS) en relación con las concentraciones de creatinina sérica. El riñón normalmente responde a una disminución en la FG con una disminución de la diuresis. De ahí, que un signo temprano de insuficiencia renal es una disminución aguda de la diuresis. Una excreción de sodio fraccionada baja (<1%) indica que la oliguria se debe a disminución de la perfusión renal y que las nefronas responden en forma adecuada al disminuir la excreción del sodio filtrado en un intento por conservar el volumen vascular². Las concentraciones de NUS dependen también de la FG. Una FG baja permite más tiempo para que las partículas pequeñas como la urea se reabsorban hacia la sangre. La creatinina, la cual es de mayor tamaño y no difundible, permanece en el líquido tubular y la cantidad total de creatinina filtrada, aunque sea pequeña, se excreta en la orina. Como consecuencia, existe también una elevación desproporcionada en la proporción NUS a creatinina sérica, desde un valor normal de 10:1 a una proporción mayor de 15:1 a 20:1².

Insuficiencia posrenal

La insuficiencia posrenal es el resultado de la obstrucción del flujo de salida de la orina proveniente de los riñones. Es posible que la obstrucción ocurra en los uréteres (es decir, cálculos o estenosis), vejiga (es decir, tumores o vejiga neurogénica) o uretra (es decir, hiperplasia prostática). Debido al aumento de orina que no se excreta debido a la obstrucción, ocurre presión retrógrada a lo largo de los túbulos y nefronas, lo cual al final daña las nefronas². La hiperplasia prostática es el problema subyacente más frecuente. Debido a que ambos uréteres deben estar ocluidos para producir insuficiencia renal, la obstrucción de la vejiga rara vez causa insuficiencia renal aguda a menos que uno de los riñones ya esté dañado o la persona tenga sólo un riñón. El tratamiento de la

insuficiencia posrenal aguda consiste en tratar la causa subyacente de obstrucción de manera que se restablezca el flujo de orina antes de que ocurra un daño permanente en las nefronas.

Insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda

La insuficiencia renal intrarrenal o lesión renal aguda, como se conoce ahora con más frecuencia, es provocada por padecimientos que causan daño a las estructuras dentro de los riñones. La etiología más reciente de la insuficiencia renal aguda intrarrenal causa daño al parénquima en los glomérulos, vasos, túbulos o intersticio⁶. Las principales causas de insuficiencia intrarrenal son isquemia relacionada con insuficiencia prerrenal, lesión de las estructuras tubulares de las nefronas y obstrucción intratubular. La glomerulonefritis aguda y la pielonefritis aguda son también causas intrarrenales de la insuficiencia renal aguda. La disminución de la filtración glomerular y la lesión epitelial se deben a muchas causas como vasoconstricción intrarrenal, disminución de la presión hidrostática en los glomérulos, cambios en el tono arterial por retroalimentación glomerulotubular, disminución de la permeabilidad capilar en los glomérulos, aumento de la presión hidrostática tubular secundaria a obstrucción y flujo retrógrado del filtrado glomerular hacia el intersticio⁶. La lesión de las estructuras tubulares de la nefrona es la causa más frecuente y a menudo es de origen isquémico o tóxico.

Lesión o necrosis tubular aguda. La lesión o necrosis tubular aguda se caracteriza por la destrucción de las células epiteliales tubulares con supresión aguda de la función renal (figura 42-2). Esta lesión aguda la causan una variedad de padecimientos que incluyen daño tubular agudo debido a isquemia, septicemia, efectos nefrotóxicos de fármacos, obstrucción tubular y toxinas por una infección masiva². Las células epiteliales tubulares son particularmente sensibles a la isquemia y también son vulnerables a las toxinas. La lesión tubular que ocurre con frecuencia es reversible.

La NTA isquémica o lesión tubular aguda ocurre con más frecuencia en personas que se someten a una cirugía mayor, hipovolemia grave o septicemia incontenible, traumatismo o quemaduras⁴. La septicemia produce isquemia al provocar una combinación de vasodilatación sistémica e hipoperfusión intrarrenal. Además, la septicemia provoca la generación de toxinas que sensibilizan las células de los túbulos renales a los efectos dañinos de la isquemia. La NTA, como complicación de traumatismos y quemaduras es con frecuencia de origen multifactorial, resultado de efectos combinados de hipovolemia, mioglobinuria y otras toxinas liberadas desde el tejido dañado.

Otra etiología de la lesión tubular aguda es aquella que presentan las personas con hemólisis debida a cardiopatía valvular y que tienen una prótesis valvular⁷. Esta etiología es cada vez más frecuente. En contraste con la insuficiencia prerrenal, la FG no mejora con el restablecimiento del flujo sanguíneo renal en la insuficiencia renal aguda causada por NTA isquémica o lesión tubular aguda.

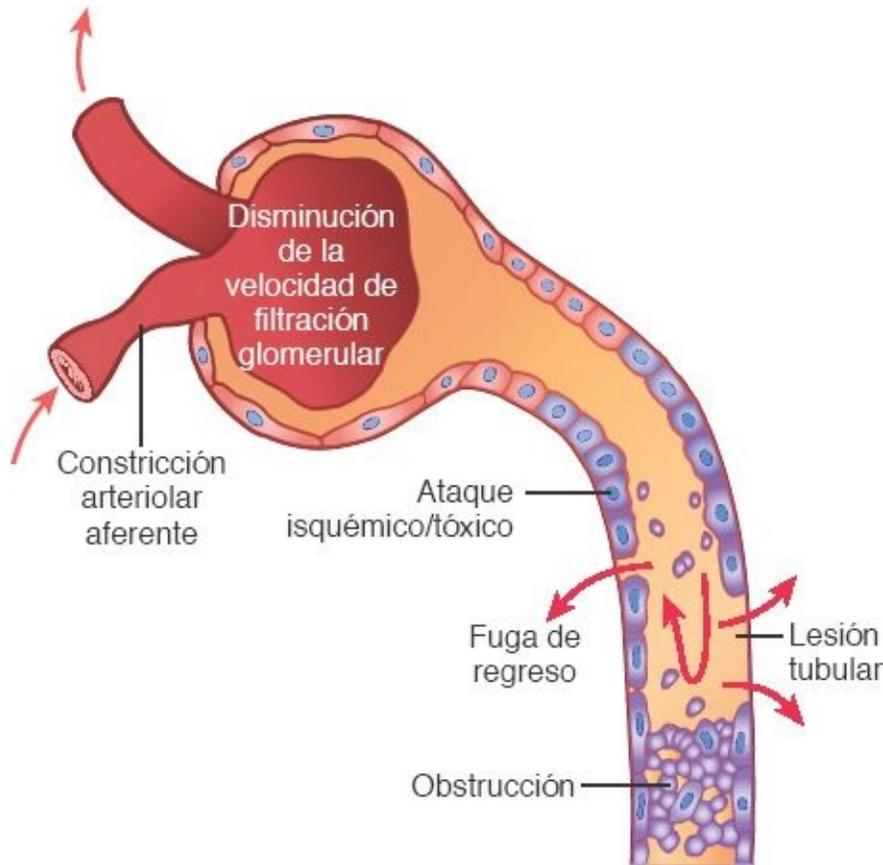


FIGURA 42-2 • Patogénesis de la IRA causada por necrosis tubular aguda (NTA). La esfacelación y necrosis de las células epiteliales tubulares conducen a obstrucción y aumento de la presión intraluminal, lo cual reduce la filtración glomerular. La vasoconstricción arteriolar aferente causada en parte por mecanismos de retroalimentación glomerulotubular provoca una disminución en la presión de filtración de los capilares glomerulares. La lesión tubular y el aumento de la presión intraluminal causan que el líquido se mueva desde el lumen del túbulo hacia el intersticio (fuga de regreso) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 792). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins).

La NTA neurotóxica o lesión tubular aguda complica la administración de o la exposición a muchos fármacos de estructura diversa y otros nefrotóxicos. Estos fármacos causan lesión tubular al inducir combinaciones variables de vasoconstricción renal, daño tubular directo u obstrucción intratubular. El riñón es particularmente vulnerable a la lesión neurotóxica debido a su rica irrigación

sanguínea y la capacidad de acumular las toxinas hasta concentraciones altas en la porción medular del riñón. Los efectos tóxicos, los cuales causan cierta necrosis menor, por lo general están limitados al túbulo proximal. Asimismo, el riñón es un sitio importante para los procesos metabólicos que transforman fármacos relativamente inocuos en metabolitos tóxicos. Los agentes farmacológicos que son directamente tóxicos para el túbulo renal incluyen antimicrobianos como aminoglucósidos (p. ej., vancomicina, gentamicina), agentes quimioterapéuticos como cisplatino y agentes de radiocontraste². Varios factores contribuyen a la neurotoxicidad de los aminoglucósidos, que incluyen una disminución de la FG, enfermedad renal preexistente, hipovolemia y administración concurrente de otros fármacos que tienen un efecto nefrotóxico. El cisplatino causa que en un tercio de los pacientes que toman incluso una sola dosis desarrollen nefropatía, se acumula en las células del túbulo proximal, induce lesión mitocondrial e inhibición de la actividad de la trifosfatasa de adenosina (ATPasa), así como el transporte de solutos⁸. La neurotoxicidad inducida por los medios de radiocontraste se cree que es el resultado de toxicidad tubular directa e isquemia renal. El riesgo de daño renal causado por los medios de radiocontraste es más importante en los adultos mayores y en quienes tienen nefropatía preexistente, disminución de volumen, diabetes mellitus y exposición reciente a otros fármacos nefrotóxicos⁹.

La presencia de mioglobina, hemoglobina, ácido úrico, cadenas ligeras de mieloma o aumento del ácido úrico en la orina es la causa más frecuente de NTA debida a obstrucción intratubular^{2, 4}. La hemoglobinuria es provocada por reacciones a transfusión sanguínea y otras crisis hemolíticas⁷. Los músculos cardíaco y esquelético contienen mioglobina, cuya función corresponde a la de la hemoglobina, ya que sirve como un reservorio de oxígeno en las fibras musculares. La mioglobina se encuentra normalmente en el suero o en la orina. La mioglobinuria con más frecuencia es el resultado de traumatismo muscular, aunque es posible que se deba a un esfuerzo extremo, hipertermia, septicemia, convulsiones prolongadas, disminución de potasio o fosfato y alcoholismo o abuso de drogas. Tanto la mioglobina como la hemoglobina cambian el color de la orina, la cual varía desde el color del té hasta rojo, pardo o negro. Los cilindros granulares de color «pardo sucio» y las células epiteliales en la orina se correlacionan con lesión tubular aguda, los cilindros de eritrocitos y la proteína en orina refleja glomerulonefritis, y los cilindros de leucocitos y piuria se relacionan con nefritis tubulointersticial aguda^{6, 9}.

La evolución clínica de la NTA se divide en tres fases:

1. Inicio o fase inicial.
2. Fase de mantenimiento.
3. Fase de recuperación o convalecencia.

El *inicio* o *fase inicial*, la cual tiene una duración de horas o días, es el tiempo desde el inicio del suceso precipitante (p. ej., fase isquémica de la insuficiencia prerrenal o exposición a la toxina) hasta que ocurre la lesión tubular¹⁰.

La *fase de mantenimiento* de la NTA se caracteriza por una disminución importante en la FG, que causa una retención repentina de metabolitos endógenos, como urea, potasio, sulfato y creatinina que normalmente se eliminan por los riñones. En este punto la diuresis es más baja. La retención de líquidos provoca edema, intoxicación por agua y congestión pulmonar. Si el período de oliguria se prolonga, con frecuencia se desarrolla hipertensión y con ella signos de uremia. Cuando se deja sin tratamiento, las manifestaciones neurológicas de la uremia progresan desde irritabilidad neuromuscular hasta convulsiones, somnolencia, coma y muerte. La hiperpotasemia suele ser asintomática hasta que las concentraciones del potasio en suero superan los 6 mEq/l a 6,5 mEq/l, punto en el cual se observan cambios electrocardiográficos característicos y síntomas de debilidad muscular.

Antiguamente, la mayoría de las personas con NTA presentaba oliguria. Durante las últimas décadas, ha aumentado la prevalencia de una forma de NTA sin oliguria^{2, 6}. Las personas con insuficiencia sin oliguria tienen niveles de filtración glomerular más altos y excretan más desechos nitrogenados, agua y electrolitos en la orina en comparación con las personas con insuficiencia renal aguda oligúrica. Las anomalías en las concentraciones de la química sanguínea suelen ser más leves y causar menos complicaciones. Es probable que la disminución en la NTA oligúrica refleje las nuevas estrategias de tratamiento del mal desempeño cardíaco e insuficiencia circulatoria que se enfocan en una expansión vigorosa del volumen plasmático.

La *fase de recuperación* es el período durante el cual se lleva a cabo la reparación del tejido renal, su inicio suele anunciarse mediante un aumento gradual en la diuresis y una disminución en las creatinina sérica, lo que indica que las nefronas se han recuperado hasta el punto en que es posible la excreción urinaria. La diuresis a menudo ocurre antes de que la función renal retorne por completo a lo normal. Como consecuencia, es posible que permanezcan elevados el NUS y las concentraciones de creatinina, potasio y de fósforo séricos, o continúen elevándose aunque aumente la diuresis. En algunos casos, la diuresis es provocada por una función deteriorada de la nefrona y causa una pérdida excesiva de agua y electrolitos. Con el tiempo, se restablece la función tubular

renal con una mejoría en la capacidad de concentración. Más o menos al mismo tiempo, el NUS y la creatinina empiezan a normalizarse. En algunos casos, persiste un daño renal leve a moderado.

Diagnóstico y tratamiento

Dadas las altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la insuficiencia renal aguda, debe enfocarse la atención en la prevención y el diagnóstico temprano. Esto incluye medidas de evaluación para identificar a las personas en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, que incluyen aquellas con insuficiencia renal preexistente y diabetes. Estas personas están en riesgo particular de desarrollar insuficiencia renal aguda debido a fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos y agentes de radiocontraste) o fármacos como AINE que alteran la hemodinámica intrarrenal. Los adultos mayores son susceptibles a todas las formas de insuficiencia renal aguda debido a los efectos del envejecimiento sobre la reserva renal⁹.

La observación cuidadosa de la diuresis es esencial para las personas en riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda. Las pruebas de orina que miden la osmolaridad de la orina, la concentración urinaria de sodio y la excreción fraccionada de sodio ayudan a diferenciar la uremia prerrenal, en donde se mantiene la capacidad de reabsorción de las células tubulares, de la necrosis tubular, en donde se pierden estas funciones, una de las primeras manifestaciones del daño tubular es la incapacidad de concentrar la orina.

Se obtiene información diagnóstica adicional con el examen general de orina que incluye evidencia de proteinuria, hemoglobinuria, y cilindros o cristales en la orina. Las pruebas de sangre en busca de NUS y creatinina dan información con respecto a la capacidad de eliminar los desechos nitrogenados de la sangre. Es también importante descartar obstrucción urinaria. Sin embargo, estos marcadores convencionales de creatinina sérica y nitrógeno ureico, secreción fraccionada de sodio para evaluar la FG y la diuresis no se manifiestan hasta después de 1 o 2 días de que se inició la insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, cuando se evalúa la creatinina sérica en las personas enfermas, no se debe asumir que la persona se encuentra en un estado hemodinámico estable. Por lo tanto, un aumento en la concentración de creatinina tiene un retraso en cuanto a la lesión renal. La edad de la persona, su sexo, masa muscular y medicamentos también influyen las concentraciones de creatinina. La urea tampoco se produce de manera constante y la cantidad de urea aumenta por la dieta, medicamentos e infección, y también la afecta la hepatopatía. Con la

hepatopatía, la urea de la persona disminuirá y no relejará la disfunción renal¹¹. Por último, la excreción fraccionada de sodio se ve impactada por los diuréticos, enfermedades específicas e infección, y no es un factor pronóstico exacto de disminución de la FG¹².

Algunos biomarcadores nuevos se encuentran en estudio para evaluar la IRA antes de los parámetros convencionales. La interleucina-18 (IL-18) se produce en el túbulo proximal después de la IRA y es una citocina inflamatoria⁴. Este marcador aumenta con la IRA isquémica y es fácil de medir en la orina¹³. La lipocalina relacionada con la gelatinina del neutrófilo (NGAL, por sus siglas en inglés) está presente normalmente en varios órganos entre los que se incluyen los riñones¹³. La NGAL se mide en la sangre y en la orina, y las concentraciones aumentadas son factor pronóstico de disfunción del injerto en los trasplantes renales¹³. La molécula-1 de lesión renal está aumentada con la lesión renal aguda en las células del túbulo proximal¹³.

Una preocupación importante en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda es la identificación y corrección de la causa (p. ej., mejorar la perfusión renal, suspender los fármacos nefrotóxicos). Los líquidos deben regularse con cuidado en un esfuerzo por mantener el volumen de líquidos y las concentraciones de electrolitos normales. Debido a que las infecciones secundarias son la principal causa de muerte en las personas con insuficiencia renal aguda, se necesita un esfuerzo constante para prevenir y tratar tales infecciones.

La hemodiálisis está indicada cuando no es posible mantener controlados, por otros medios, los desechos nitrogenados y el balance de agua y electrolitos². La hemodiálisis ha surgido como un método de tratamiento para la insuficiencia renal aguda en personas con demasiada inestabilidad hemodinámica como para tolerar la hemodiálisis. Una ventaja relacionada con las hemodiálisis es la capacidad de administrar soporte nutricional. Las desventajas son la necesidad de anticoagulación prolongada y vigilancia sofisticada continua.



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-1 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.



NEFROPATÍA CRÓNICA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar las causas más frecuentes de nefropatía crónica.
- Explicar los mecanismos fisiológicos que subyacen los problemas frecuentes relacionados con la nefropatía crónica, que incluyen alteraciones en el balance de líquidos y electrolitos, y trastornos esqueléticos, hematológicos, cardiovasculares, del sistema inmunitario, neurológicos, de la piel y de la función sexual.
- Especificar las bases para las reacciones adversas por fármacos en las personas con nefropatía crónica.
- Mencionar las posibles complicaciones del trasplante renal.

La nefropatía crónica (NPC) es un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, etnias y grupos socioeconómicos. La prevalencia e incidencia de la enfermedad, las cuales reflejan la de padecimientos como la diabetes, hipertensión y obesidad, van en aumento. Sólo en Estados Unidos, más de 20 millones de personas o 1 de cada 9 adultos padece de NPC. Otros 20 millones de personas tienen un riesgo en aumento de desarrollar el trastorno¹.

Definición y clasificación

En 2002, la Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) de la National Kidney Foundation (NKF) publicó las directrices de la práctica clínica para NPC¹⁴. Los objetivos del Grupo de Trabajo que desarrolló las directrices fueron Definir la NPC y clasificar las etapas, para evaluar las medidas de laboratorio utilizadas para valorar la nefropatía, así como asociar el nivel de función renal con las complicaciones de la NPC. Las directrices utilizan la FG para clasificar la NPC en 5 etapas, empezando con daño renal con FG normal o elevada, progresando a NPC y potencialmente hasta insuficiencia renal. Se anticipa que la detección temprana del daño renal, junto con la implementación de medidas agresivas para disminuir su progresión, retarden o prevengan el inicio de la insuficiencia renal².

Según las directrices de la NKF, las personas con FG de 60 ml/min/1,73m² a 89 ml/min/1,73m² (corregida para el área de superficie corporal) sin daño renal

se clasifican como «FG disminuida»¹⁴. La FG disminuida son marcadores de daño renal reconocidos ocurre en lactantes y adultos mayores, y suele considerarse «normal para la edad». Otras causas de disminución crónica de FG sin daño renal en adultos incluye la extirpación de un riñón, disminución del volumen del líquido extracelular y enfermedades sistémicas relacionadas con una reducción de la perfusión renal, como insuficiencia cardíaca y cirrosis¹⁴. Incluso en esta etapa, existe a menudo una pérdida de la reserva renal característica.

La NPC se define como lesión renal o una FG menor de 60 ml/min/1,73m² durante 3 meses o más¹⁴. La NPC es el resultado de varios padecimientos que causan una pérdida permanente de nefronas, que incluyen diabetes, hipertensión, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico y poliquistosis renal.



¿Recuerda al Sr. Reterez presentado en el capítulo 38? Fue diagnosticado con enfermedad renal poliquística. Con este trastorno genético una persona manifiesta síntomas durante su cuarta década de vida. El Sr. Reterez tiene 45 años de edad. Su NPC probablemente es menor a 60 ml/min, esto indica que está reteniendo desechos nitrogenados. Además su NUS está en aumento, así como su creatinina (NUS=4, creatinina=2,0 a su ingreso a la sala de emergencias). Sus síntomas son debido a la NPC.

La hipertensión y la nefropatía diabética son las 2 principales causas de NPC en Estados Unidos².

Las directrices de la práctica de la NKF definen insuficiencia renal «como:

1. Una FG menor de 15 ml/min/1,73m², por lo general acompañada de la mayoría de los signos y síntomas de uremia, o
2. La necesidad de iniciar el tratamiento de reemplazo renal (diálisis o trasplante)»¹⁴.

Estas directrices señalan que la insuficiencia renal no es sinónimo de nefropatía terminal (NPT).

Sin importar la causa, la NPC representa una pérdida de las nefronas funcionales con un deterioro progresivo de la filtración glomerular, capacidad de reabsorción tubular y funciones endocrinas de los riñones (figura 42-3). Todas las formas de NPC se caracterizan por una reducción en la FG, lo que refleja una reducción correspondiente en el número de nefronas funcionales. La velocidad de destrucción de las nefronas difiere de un caso a otro y va desde varios meses

hasta muchos años. Lo típico es que los signos y síntomas de la NPC ocurran en forma gradual y no se hagan evidentes hasta que la enfermedad esté muy avanzada. Esto se debe a la asombrosa capacidad de compensación de los riñones. Conforme se destruyen las estructuras renales, las nefronas restantes sufren hipertrofia estructural y funcional, cada una aumentando su función como un medio de compensar las que se han perdido. En el proceso, cada nefrona restante debe filtrar más partículas de solutos desde la sangre. Es sólo cuando las pocas nefronas restantes se destruyen que se hacen evidentes las manifestaciones de la insuficiencia renal².

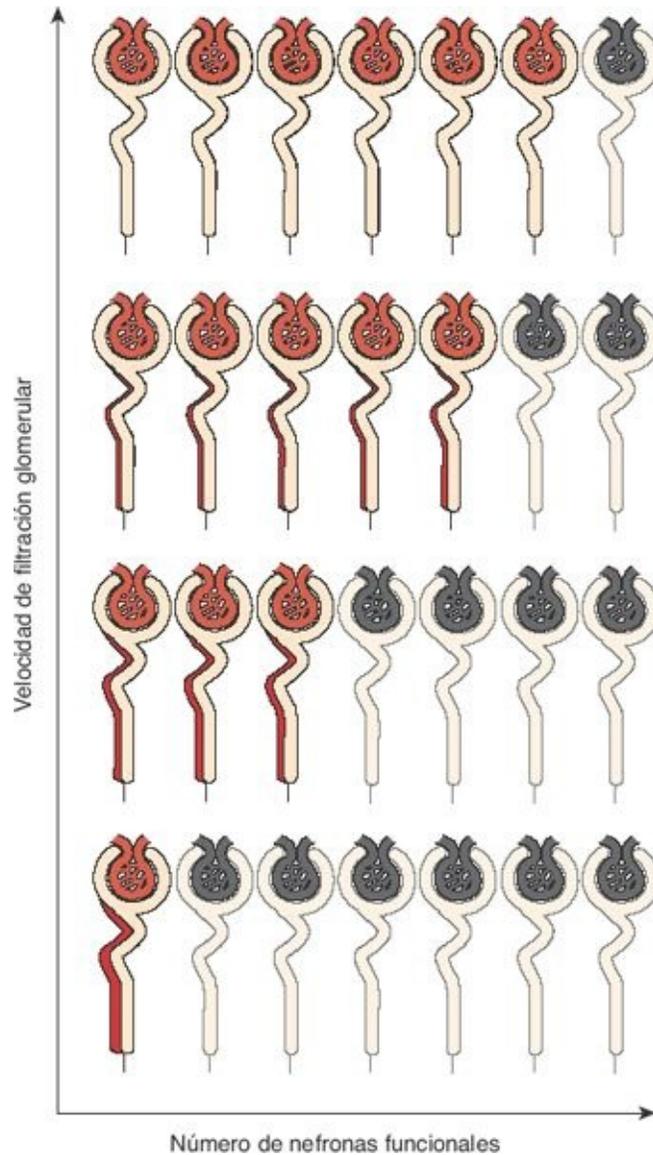


FIGURA 42-3 • Relación de la función renal y la masa de nefronas. Cada riñón contiene cerca de un millón de pequeñas nefronas. Existe una relación proporcional entre el número de nefronas afectadas por el proceso patológico y la FG resultante.

PUNTOS CLAVE

NEFROPATÍA CRÓNICA

- La NPC representa la disminución progresiva de la función renal debida a pérdida permanente de nefronas.
- La NPC es el resultado de varios padecimientos que incluyen diabetes, hipertensión, glomerulonefritis y otras nefropatías.
- La FG se considera la mejor medida de la función renal.

Evaluación de la velocidad de filtración glomerular y otros indicadores de la función renal

La FG se considera como la mejor medida de la función general de los riñones. La FG normal, la cual varía con la edad, sexo y tamaño corporal, es aproximadamente de 120 ml/min/1,73m² a 130 ml/min/1,73m² para los adultos jóvenes sanos normales¹⁴. En la práctica clínica, la FG suele calcularse empleando la concentración de creatinina sérica. Aunque la FG se obtiene de mediciones de la depuración de creatinina utilizando métodos de recogida de orina con tiempo (p. ej., 24 h), las concentraciones obtenidas se dice que no son más confiables que las concentraciones calculadas que se obtienen mediante las concentraciones de creatinina sérica¹⁴. Debido a que la FG varía con la edad, sexo, etnia y tamaño corporal, para calcular la FG basándose en las concentraciones de creatinina sérica^{14 a 16} se utilizan las ecuaciones de Cockcroft y Gault o la Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) que toman en cuenta estos factores (cuadro 42-1).

La albuminuria sirve como parámetro clave para medir la lesión y reparación de las nefronas¹⁷. La orina normalmente contiene pequeñas cantidades de proteína. Sin embargo, un aumento persistente en la excreción de proteínas suele ser un signo de daño renal. El tipo de proteína (p. ej., globulinas de bajo peso molecular o albúmina) depende del tipo de nefropatía. El aumento en la excreción de globulinas de bajo peso molecular es un marcador de enfermedad túbulo-intersticial y la excreción de albúmina es un marcador de NPC, provocada por hipertensión o diabetes mellitus¹⁸. Para el diagnóstico de NPC en adultos y niños pospúberes con diabetes, se prefiere la medición de

albúmina urinaria.¹⁸ En la mayoría de los casos, la prueba con tira reactiva en orina es aceptable para la detección de albuminuria. Si la prueba con tira reactiva es positiva (1+ o más), suele confirmarse la albuminuria mediante la medición cuantitativa de la proporción albúmina a creatinina en una muestra de orina aleatoria (sin horario)^{18, 19}. La microalbuminuria, la cual es un signo temprano de nefropatía diabética, se refiere a la excreción de albúmina superior al rango normal, pero inferior al rango que normalmente se detecta en pruebas de excreción de proteína total en la orina¹⁹. La población en riesgo de NPC (es decir, quienes padecen diabetes mellitus, hipertensión o antecedentes familiares de nefropatía) deben hacerse pruebas de detección de microalbuminuria, por lo menos una vez al año, como parte de su revisión de salud¹⁸.

CUADRO 42-1

PREDICCIÓN DE DEPURACIÓN DE CREATININA MEDIANTE EL EMPLEO DE LA CREATININA SÉRICA

- La ecuación de Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD) se utiliza para calcular la depuración de creatinina en adultos. Utilice el siguiente sitio en la Web: http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm.
- La ecuación de Cockcroft y Gault se utiliza para calcular la depuración de creatinina en los adultos mayores. Utilice el siguiente sitio en la Web: <http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroftgault-equation>. El resultado de la ecuación debe multiplicarse por un factor de 0,85 para las mujeres.

Otros marcadores de daño renal incluyen anomalías en el sedimento de la orina (eritrocitos y leucocitos) y hallazgos anómalos en los estudios de imagenología¹⁹. Asimismo, el biomarcador aminoácido, cistatina C, también conocida como cistatina 3, el cual se ha utilizado para pronosticar la enfermedad cardiovascular de reciente inicio se ha encontrado que también pronostica nefropatía²⁰. La ecografía es particularmente útil para detectar varios trastornos

renales, que incluyen obstrucciones, infecciones, cálculos de vías urinarias y poliquistosis renal.



El Sr. Reterez tiene una prueba positiva con tira reactiva para albúmina/proteína y sangre en orina. Si se hubiera realizado las pruebas de detección unos años antes, es muy probable que su microalbuminuria fuera positiva. Habría sido muy útil si sus familiares le hubieran dado más información acerca del trastorno genético en su familia, el cual parece que se ha transmitido a través de generaciones. Es esencial saber si se porta o no el gen de poliquistosis renal por 2 razones. Primero, una persona puede hacerse pruebas de detección en busca de algún signo de nefropatía y segundo, es posible poner a una persona en una lista para trasplante renal en forma temprana antes de que se manifiesten los síntomas sistémicos y enfermedad de múltiples sistemas. Ambos riñones del Sr. Reterez tienen poliquistosis. Por tanto él requiere con urgencia diálisis o un trasplante renal bilateral.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la NPC incluyen la acumulación de desechos nitrogenados; alteraciones en el balance de agua, electrolitos y acidobásicos; trastornos de minerales y esqueléticos; anemia y trastornos de coagulación; hipertensión y alteraciones en la función cardiovascular; trastornos gastrointestinales; complicaciones neurológicas; trastornos de la integridad de la piel y trastornos de la función inmunitaria^{17, 21} (figura 42-4). El punto en el cual estos trastornos hacen su aparición y la gravedad de las manifestaciones están determinados en gran medida por el grado de función renal que esté presente y las enfermedades coexistentes. Muchos de ellos hacen su aparición antes de que la FG llegue a la etapa de insuficiencia renal.

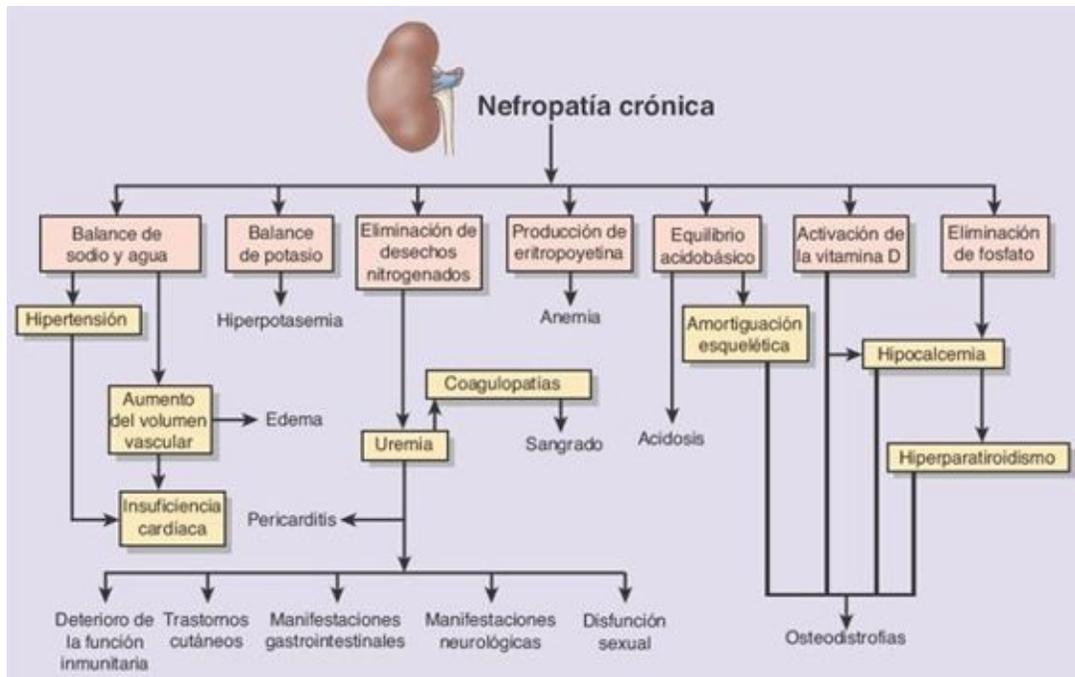


FIGURA 42-4 • Mecanismos y manifestaciones de la NPC.

Acumulación de desechos nitrogenados

La acumulación en la sangre de desechos nitrogenados o uremia, es un signo temprano de insuficiencia renal, la que suele ocurrir antes de que otros síntomas se hagan evidentes. La urea es uno de los primeros desechos nitrogenados que se acumula en la sangre y la concentración del NUS es cada vez más elevada conforme progresa la NPC. La concentración normal de urea en el plasma es de alrededor de 20 mg/dl. En la insuficiencia renal, esta concentración llega a elevarse hasta 800 mg/dl¹⁷. La creatinina un subproducto del metabolismo muscular, se filtra libremente en el glomérulo y no se reabsorbe en los túbulos renales. Se produce a una velocidad relativamente constante y casi la totalidad de la creatinina que se filtra en el glomérulo se elimina en la orina en vez de que se reabsorba hacia la sangre. Por ello, la creatinina sérica se utiliza como un método indirecto para valorar la FG y el grado de daño renal que ha ocurrido en la NPC¹⁷.

La *uremia*, que literalmente significa «orina en la sangre», es el término que se utiliza para describir las manifestaciones de la insuficiencia renal. Hasta que se han destruido por lo menos 2 terceras partes de las nefrona se presentan pocos síntomas de uremia. La uremia difiere de la hiperazoemia, la cual sólo indica la acumulación de desechos nitrogenados en la sangre y en ocasiones es asintomática. El estado urémico incluye signos y síntomas de alteración del

balance de líquidos, electrolitos y ácido-básico; alteraciones en las funciones reguladoras (p. ej., control de la presión arterial, producción de eritrocitos y deterioro de la síntesis de vitamina D); y los efectos de la uremia sobre la función corporal (p. ej., encefalopatía urémica, neuropatía periférica, prurito). En esta etapa, casi todo órgano y estructura corporal está afectado. Los síntomas en el inicio de la uremia (p. ej., debilidad, fatiga, náuseas, apatía) a menudo son sutiles. Los síntomas más graves incluyen debilidad extrema, vómito frecuente, letargo y confusión. Sin tratamiento de diálisis o un trasplante renal, siguen el coma y la muerte.

Trastornos de líquidos, electrolitos y ácido-básico

La función de los riñones es la regulación del volumen del líquido extracelular. Esto lo hacen mediante la eliminación o conservación de sodio y agua. La insuficiencia renal crónica produce deshidratación o sobrecarga de líquidos, dependiendo del proceso patológico de la nefropatía. Además de la regulación del volumen, está disminuida la capacidad de los riñones de concentrar la orina. Uno de los primeros síntomas de daño renal es la poliuria con orina casi isotónica con el plasma (es decir, con una densidad de 1,008 a 1,012) y con poca variación de una micción a la otra.

Conforme disminuye la función renal, se reduce la capacidad de regular la excreción del sodio. Los riñones por lo general toleran grandes variaciones en la ingesta de sodio al tiempo que mantienen concentraciones de sodio sérico normales. En la insuficiencia renal crónica se pierde la capacidad de regular la excreción del sodio. Existe un deterioro de la capacidad de ajustarse a una reducción repentina en la ingesta de sodio y poca tolerancia a una sobrecarga aguda de sodio. Con una ingesta restringida de sodio o un exceso en las pérdidas de sodio causadas por diarrea o vómito ocurre disminución de volumen con una disminución concurrente en la FG. La pérdida de sal es un problema frecuente en la insuficiencia renal avanzada debido al deterioro de la reabsorción tubular de sodio²². El aumento en la ingesta de sodio en personas con insuficiencia renal a menudo mejora la FG y la poca de función renal presente. En los pacientes con hipertensión relacionada, la posibilidad de aumentar la presión arterial o producir una insuficiencia cardíaca congestiva a menudo impide la ingesta complementaria de sodio.

Aproximadamente, 90% de la excreción de potasio se hace a través de los riñones⁵. En la insuficiencia renal, la excreción de potasio en cada nefrona aumenta conforme los riñones se adaptan a la disminución en la FG. Asimismo, la excreción en el tubo digestivo se aumenta. Como resultado, la hiperpotasemia

no suele desarrollarse hasta que la función renal está muy comprometida. Debido a este mecanismo de adaptación, no suele ser necesario restringir la ingesta de potasio en pacientes con NPC⁵ hasta que la FG ha disminuido a menos de 5 ml/min/1,73m² a 10 ml/min/1,73m². En personas con insuficiencia renal, la hiperpotasemia a menudo es el resultado de no seguir las restricciones de potasio en la dieta; estreñimiento; acidosis aguda que causa la liberación del potasio intracelular hacia el líquido extracelular; traumatismo o infección que causa la liberación del potasio desde los tejidos corporales; o la exposición a medicamentos que contienen potasio, que evitan su entrada hacia las células o bloquean su secreción en las nefronas distales.

Lo normal es que los riñones regulen el pH sanguíneo mediante la eliminación de iones hidrógeno producidos en los procesos metabólicos y la regeneración de bicarbonato. Esto se logra a través de la secreción de iones hidrógeno, reabsorción de sodio y bicarbonato, y la producción de amoníaco, el cual actúa como amortiguador para los ácidos titulables. Con una disminución en la función renal, estos mecanismos se deterioran y es posible que ocurra acidosis metabólica cuando una persona se pone a prueba con una carga excesiva de ácido o pierde demasiado álcali, como en la diarrea. La acidosis que ocurre en personas con insuficiencia renal parece estabilizarse conforme la enfermedad progresa, lo que es probable que sea el resultado de la enorme capacidad de amortiguación del hueso. Sin embargo, se cree que la acción amortiguadora aumenta la resorción ósea y contribuye a los trastornos esqueléticos que ocurren en las personas con NPC.

Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo, y osteopatía

Las anomalías del metabolismo del calcio y fósforo ocurren al principio de la NPC¹⁷. La regulación de las concentraciones de fosfato sérico requiere de la excreción urinaria diaria de una cantidad igual a la ingerida en la dieta. Con el deterioro de la función renal se afecta la excreción del fosfato y como resultado se elevan las concentraciones de fosfato. Al mismo tiempo disminuyen las concentraciones del calcio sérico ya que están reguladas inversamente en relación con las concentraciones del fosfato sérico. El decremento en el calcio sérico, a su vez, estimula la liberación de la hormona paratiroidea (HPT), con un aumento resultante en la resorción de calcio del hueso. Aunque las concentraciones séricas de calcio se mantienen a través del aumento de la función de la HPT, este ajuste se logra a expensas del sistema esquelético y otros órganos corporales.

En la NPC también se deteriora la síntesis de vitamina D. Los riñones

regulan la actividad de la vitamina D al convertir la forma inactiva de vitamina D (25[OH] vitamina D₃) a calcitriol (1,25[OH] vitamina D₃), la forma activa de la vitamina D²³. Se sabe que el calcitriol tiene un efecto supresor directo sobre la producción de HPT; por lo tanto, las concentraciones reducidas de calcitriol causan concentraciones elevadas de HPT. Asimismo, la reducción de las concentraciones de calcitriol conduce a un deterioro en la absorción de calcio desde el tubo digestivo. La vitamina D regula también la diferenciación del osteoblasto, con lo que se afecta el reemplazo óseo.

La mayoría de las personas con NPC desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, que es resultado de la estimulación crónica de las glándulas paratiroides^{24, 25}. Durante las últimas 2 a 3 décadas, el principal marcador bioquímico para el diagnóstico de NPC ha sido la medición de la función de la HPT utilizando una técnica inmunorreactiva denominada *HPT intacta*.

Trastornos esqueléticos. El término *osteodistrofia renal* o *trastorno mineral y óseo de la NPC* se utiliza para describir las complicaciones esqueléticas de la NPC¹⁷. Los cambios esqueléticos que ocurren con la NPC se han dividido en 2 principales tipos de trastornos: osteodistrofia de recambio óseo alto y osteodistrofia de recambio óseo bajo. Algunas personas tienen predominio de un tipo de trastorno óseo, mientras que otras tienen un tipo de osteopatía mixta. Inherente a ambos estados se encuentra la reabsorción anómala y la remodelación defectuosa del hueso. En las etapas tempranas de la NPC (etapa 2) en ocasiones se observan formas leves de metabolismo óseo defectuoso, y se hacen más graves conforme se deteriora la función renal como en la etapa 5.

La osteodistrofia de recambio óseo alto, en ocasiones denominada *osteítis fibrosa*, se caracteriza por un aumento en la resorción y formación ósea, con predominio de la resorción ósea. El trastorno está relacionado con hiperparatiroidismo secundario; alteración del metabolismo de la vitamina D, junto con una resistencia a la acción de la vitamina D; y deterioro de la regulación de los factores de crecimiento e inhibidores producidos localmente. Existe un aumento en el número y actividad tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. Aunque los osteoblastos producen grandes cantidades de matriz ósea, la mineralización no puede mantener el paso, y existe una disminución en la densidad ósea y la formación de hueso poroso y de fibras gruesas. El hueso cortical se afecta más que el hueso esponjoso⁶. La fibrosis de la médula ósea es otro componente de la osteítis fibrosa; ocurre en áreas de aumento de actividad de las células óseas. En las etapas avanzadas del trastorno se desarrollan quistes en el hueso, un padecimiento denominado *osteítis fibrosa quística*.

La osteodistrofia de recambio óseo bajo se caracteriza por una disminución en el número de osteoblastos y un número bajo o reducido de osteoclastos, una tasa de recambio óseo baja y una acumulación de matriz ósea no mineralizada. Existen 2 formas de osteodistrofia de recambio óseo bajo: osteomalacia y osteodistrofia adinámica. La *osteomalacia* se caracteriza por una formación lenta de hueso y defectos en la mineralización ósea, lo cual tal vez lo causa la insuficiencia de vitamina D, exceso de depósitos de aluminio y acidosis metabólica. Se cree que esta última tiene un efecto directo en la actividad tanto osteoblástica como osteoclástica, así como en el proceso de mineralización, al disminuir la disponibilidad del fosfato trivalente. Hasta la década de los 80, la osteomalacia observada en la NPC era producto principalmente de intoxicación por aluminio. Ésta causa disminución y mineralización defectuosa del hueso por lo osteoblastos existentes y la inhibición más prolongada de la diferenciación de los osteoblastos⁶. Durante las décadas de los 70 y 80, se descubrió que la acumulación del aluminio proveniente del agua utilizada en la diálisis y las sales de aluminio utilizadas como fijadores de fosfato causaron osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. Este descubrimiento condujo a un cambio en la composición de las soluciones para diálisis y la sustitución de las sales de aluminio por carbonato de calcio como fijadores de fosfato. Como resultado, ha disminuido la prevalencia de osteomalacia en las personas con NPC.

El segundo tipo de osteodistrofia de recambio ósea bajo, la *osteodistrofia adinámica*, se caracteriza por un bajo número de osteoblastos, con una cantidad normal o disminuida de osteoclastos. Ahora se reconoce que es tan frecuente como la osteodistrofia de recambio óseo alto y es especialmente frecuente en las personas con diabetes. La osteopatía adinámica se caracteriza por un volumen y mineralización óseos reducidos que son el resultado, en parte, de una supresión excesiva de la producción de HPT con calcitriol²⁶.

Sin importar la causa de las anomalías esqueléticas en la NPC la osteopatía conduce a dolor a la palpación de los huesos y debilidad muscular. Las fracturas óseas complican los tipos de osteopatía de recambio tanto alto como bajo. Sin embargo, ahora se reconoce que las personas con osteopatía adinámica tienen una mayor predisposición a fracturas que quienes tienen osteítis fibrosa quística. Sin embargo, en esta última, a menudo coexiste la debilidad de músculos proximales relacionada con la HPT en las extremidades inferiores, lo que da origen a anomalías en la deambulación y dificulta levantarse de una silla o subir escaleras.

Es importante el tratamiento temprano de la hiperfosfatemia y la hipocalcemia para prevenir o hacer más lento el desarrollo de complicaciones

esqueléticas. Los productos lácteos y otros alimentos con alto contenido de fósforo están restringidos en la dieta. Los antiácidos fijadores de fosfato (sales de aluminio, carbonato de calcio o acetato de calcio) se prescriben para disminuir la absorción de fosfato desde el tubo digestivo. Los fijadores de fosfato que contienen calcio en ocasiones conducen a hipercalcemia, con lo que se empeora la calcificación de tejidos blandos, en especial en las personas que reciben tratamiento con vitamina D. Los antiácidos que contienen aluminio contribuyen al desarrollo de la osteodistrofia o el trastorno mineral y óseo de la NPC.

A menudo se utilizan formas farmacológicas activadas de la vitamina D (p. ej., calcitriol) para aumentar las concentraciones de calcio sérico y, por lo menos en parte, revertir el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa que ocurren con la NPC. Aunque el calcitriol es efectivo para controlar la sobreproducción de HPT, sus efectos estimuladores de la absorción intestinal del calcio y el fósforo, junto con sus efectos supresores del recambio óseo, predispone a la hipercalcemia e hiperfosfatemia así como a un aumento en el producto calcio-fosfato (Ca x P). La hipercalcemia y un producto Ca x P elevado aumentan el riesgo de calcificación metastásica, una complicación relacionada con disfunción cardíaca y muerte²⁷. La osteodistrofia y nefropatía renal son más que una disfunción ósea esquelética, ya que las personas con este padecimiento tienen también un mayor riesgo cardiovascular y se ha encontrado que tienen hipertrofia ventricular izquierda y rigidez arterial secundaria a la calcificación vascular²⁷.

El hiperparatiroidismo secundario en la NPC se trata también mediante la activación del receptor que percibe el calcio en la glándula paratiroides con medicamentos como el fármaco calciomimético cinacalcet²⁸. Sin embargo, debido a que la osteopatía adinámica a menudo es una consecuencia de un tratamiento demasiado meticuloso del hiperparatiroidismo secundario, estos fármacos requieren una utilización cuidadosa.

Trastornos hematológicos

Anemia. La anemia crónica (concentraciones de hemoglobina <13,5 g/dl en varones adultos y <12 g/dl en mujeres adultas) es la alteración más profunda que acompaña a la NPC. Los afroamericanos y las personas con diabetes tienen tasas aún más altas de anemia para cada etapa avanzada de NPC. Las directrices de la NKF recomiendan que las personas con FG menor de 60 ml/min/1,73m² deben evaluarse en busca de anemia. La valoración de la anemia y sus causas incluye mediciones de hemoglobina, hematocrito y reservas de hierro.

La anemia de la NPC se debe a varios factores, que incluyen la pérdida crónica de sangre, hemólisis, supresión de médula ósea debida a la retención de factores urémicos y disminución de la producción de eritrocitos debida al deterioro de la producción de eritropoyetina e insuficiencia de hierro. Los riñones son el sitio primario de la producción de la hormona *eritropoyetina*, la cual controla la producción de eritrocitos²¹. En la insuficiencia renal, la producción de eritropoyetina suele ser insuficiente para estimular la producción adecuada de eritrocitos en la médula ósea. Entre las causas de insuficiencia de hierro en personas con NPC están la anorexia y restricciones dietéticas que limitan la ingesta, así como la pérdida de sangre que ocurre durante la diálisis²¹.

Cundo no se da tratamiento, la anemia causa o contribuye a la debilidad, fatiga, depresión, insomnio y disminución de la función cognitiva. Existe también una creciente inquietud acerca de los efectos fisiológicos de la anemia sobre la función cardiovascular. La anemia de la insuficiencia renal produce una disminución de la viscosidad sanguínea y un aumento compensador en la frecuencia cardíaca. La disminución de la viscosidad sanguínea también exagera la vasodilatación periférica y contribuye a una disminución de la resistencia vascular. El gasto cardíaco aumenta en una manera compensadora para mantener la perfusión tisular. La anemia limita también el suministro de oxígeno del miocardio, en particular en las personas con cardiopatía coronaria, lo que conduce a angina de pecho y otros sucesos isquémicos²⁹.



El Sr. Reterez tiene fatiga intensa que es probable que se deba a un hematocrito y hemoglobina bajos secundarios a su NPC, la cual ocurrió debido a su poliquistosis renal. Ésta es anemia de enfermedad crónica. Es muy probable que al Sr. Reterez se le prescriba un complemento con eritropoyetina para ayudar en la estimulación de la médula ósea para que produzca más eritrocitos. Su médico de atención primaria lo revisará con cuidado en busca de signos de enfermedad cardiovascular y manejará también su hipertensión debido a que supresión arterial es de 145/92 y su pulso es de 92.

Se realizó un avance significativo en el manejo farmacológico de la NPC cuando se dispuso de la eritropoyetina humana recombinante (EPOhr) en 1989 para ayudar a mantener los niveles de hematocrito en las personas con insuficiencia renal². Hace 3 años se introdujo una proteína estimulante de la eritropoyesis con una vida media prolongada para el tratamiento de la anemia en

la NPC. Es la darbepoetina α , un análogo hiperglucosilado de la EPOhr³⁰. Sin embargo, la evidencia indica que no es más efectiva y es más cara para las personas con NPC en diálisis que la epoetina α ³¹. Los beneficios secundarios de dar tratamiento para la anemia con EPOhr, que antes se atribuían a la corrección de la uremia, incluyen una mejoría en el apetito, nivel de energía, función sexual, color de la piel, y crecimiento del cabello y las uñas, así como una reducción de la intolerancia al frío. Debido a que ha ocurrido un empeoramiento de la hipertensión y convulsiones cuando el hematocrito se eleva demasiado rápido, son necesarias mediciones frecuentes del hematocrito. Además, los investigadores en la actualidad se cuestionan si los agentes estimulantes de la eritropoyetina son tan efectivos como se pensaba o si en realidad son tóxicos³². Se necesita más evidencia para validar si deben o no utilizarse los agentes estimulantes de la eritropoyetina³².

Coagulopatías. Los trastornos de sangrado se manifiestan como epistaxis, hemorragia, sangrado gastrointestinal y formación de equimosis en la piel y tejidos subcutáneos. Aunque la producción de plaquetas es normal en la NPC, la función de las plaquetas está deteriorada^{6, 17}. La función de coagulación mejora con la diálisis mas no se normaliza por completo, lo que indica que la uremia contribuye al problema. Las personas con NPC tienen también una mayor susceptibilidad a trastornos trombóticos.

Trastornos cardiovasculares

La tasa general de mortalidad por enfermedad cardiovascular en las personas con NPC es muchas veces mayor que la de la población general²⁹. Incluso después de estratificar por edad, la incidencia de enfermedades cardiovasculares sigue siendo 10 a 20 veces mayor en personas con NPC que en la población general²⁹.

Hipertensión. La hipertensión es una manifestación temprana de la NPC. Los mecanismos que producen hipertensión en la NPC son multifactoriales. Incluyen un aumento en el volumen vascular, elevación de la resistencia vascular periférica, disminución de las concentraciones de los vasodilatadores renales, las prostaglandinas, y aumento en la actividad del sistema reninaangiotensina.

La identificación temprana y el tratamiento agresivo de la hipertensión ha mostrado retardar la progresión a disfunción renal en muchos tipos de nefropatía^{2, 32}. El tratamiento incluye restricción de sal y agua, y el consumo de antihipertensivos para controlar la presión arterial. Muchas personas con NPC necesitan tomar varios medicamentos antihipertensivos para controlar la presión arterial. Existe una nueva clase de fármacos para la hipertensión denominados

bloqueadores de endotelina. Estos fármacos están en estudio en personas con hipertensión difícil de manejar³³.

Cardiopatía. El espectro de la enfermedad cardiovascular debida a NPC incluye hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica. Las personas con NPC tienden a tener un aumento en la prevalencia de disfunción ventricular izquierda, tanto con depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda como en la disfunción sistólica, como el llenado ventricular insuficiente, como en la insuficiencia diastólica². Múltiples factores conducen al desarrollo de la disfunción ventricular izquierda, que incluyen sobrecarga de líquido extracelular, derivación de la sangre a través de una fístula arteriovenosa para la diálisis y anemia. Esta última, en particular se ha correlacionado con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda²¹. Estas anomalías, aunadas con la hipertensión que está presente, a menudo causan un aumento del trabajo del miocardio y la demanda de oxígeno, con el final desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca congestiva y el edema pulmonar tienden a ocurrir en las etapas tardías de la insuficiencia renal. Las enfermedades coexistentes que se ha identificado que contribuyen a la carga de enfermedad cardiovascular incluyen hipertensión, anemia, diabetes mellitus, dislipidemia y coagulopatías. La HPT también desempeña un papel en la patogénesis de la miocardiopatía en la insuficiencia renal²⁷.

Pericarditis. La pericarditis ocurre en muchas personas con NPC en etapa 5 debido a la uremia y la diálisis prolongada. Las manifestaciones de la pericarditis urémica se asemejan a la pericarditis viral, con todas sus posibles complicaciones, que incluyen taponamiento cardíaco. Los signos que se representan incluyen dolor precordial leve a intenso con acentuación respiratoria y un frote pericárdico. La fiebre es variable en ausencia de infección y es más frecuente en la pericarditis por diálisis que la urémica².

Trastornos gastrointestinales

La anorexia, náuseas y vómito son frecuentes en personas con uremia, junto con sabor metálico en la boca que deprime aún más el apetito. Son frecuentes las náuseas por la mañana. Es posible que se presente ulceración y sangrado de la mucosa gastrointestinal y el hipo es frecuente. Una posible causa de náuseas y vómito es la descomposición de la urea por la flora intestinal lo que provoca una elevada concentración de amoníaco. La HPT aumenta la secreción gástrica y contribuye a problemas gastrointestinales. Las náuseas y vómito a menudo mejoran con la restricción de la proteína en la dieta y después del inicio de la

diálisis, y desaparecen con el trasplante renal.

Trastornos neuromusculares

Muchas personas con NPC tienen alteraciones en el sistema nervioso central y periférico². La neuropatía periférica o compromiso de los nervios periféricos, afecta las extremidades inferiores con más frecuencia que las superiores. Es simétrica y afecta tanto la función sensitiva como la motora. Es posible que las toxinas urémicas causen atrofia y desmielinización de las fibras nerviosas lo que provoca la neuropatía. El síndrome de piernas inquietas es una manifestación de compromiso de los nervios periféricos y se observa hasta en 2 tercios de los pacientes en diálisis. Este síndrome se caracteriza por sensaciones de hormigueo, punzadas y cosquilleo, que lo típico es que sean más intensas en reposo. Se obtiene alivio temporal al mover las piernas. Una sensación de ardor en los pies, que va seguida de debilidad muscular y atrofia, es una manifestación de uremia.

Los trastornos del sistema nervioso central en la uremia son similares a los causados por otros trastornos metabólicos y tóxicos. En ocasiones denominada *encefalopatía urémica*, esta patología no se comprende del todo y es el resultado, por lo menos en parte, de un aumento de los ácidos orgánicos tóxicos que alteran la función neural. Contribuyen también las anomalías electrolíticas, como cambios en el sodio. Las manifestaciones se relacionan más con el progreso del trastorno urémico que con la concentración de productos metabólicos. Las reducciones en el estado de alerta y vigilia son las indicaciones más tempranas y significativas de la encefalopatía urémica. Éstas a menudo van seguidas de una incapacidad de fijar la atención, pérdida de memoria reciente y errores de percepción en la identificación de personas y objetos. Ocurren delirios y coma en forma tardía en el curso de la enfermedad. Las convulsiones son el acontecimiento preterminal.

Los trastornos en la función motora acompañan con frecuencia a las manifestaciones neurológicas de la encefalopatía urémica. Durante las etapas tempranas, a menudo existe dificultad para realizar movimientos finos de las extremidades. La marcha se vuelve inestable y torpe, con temblor en los movimientos. Conforme progresa la enfermedad ocurre la asterixis (movimientos de dorsiflexión de manos y pies). Ésta se provoca al pedir a la persona que coloque los brazos en hiperextensión de codos y muñecas con los dedos abiertos. Si está presente asterixis, esta posición causa aleteo de los dedos de un lado al otro.

Función inmunitaria alterada

La infección es una complicación frecuente y causa de hospitalización y muerte en las personas con insuficiencia renal². Las anomalías inmunitarias disminuyen la eficiencia de la respuesta inmunitaria a la infección². Todos los aspectos de la inflamación y función inmunitaria se ven afectados en forma adversa por las altas concentraciones de urea y desechos metabólicos, que incluyen una disminución del recuento de granulocitos, deterioro de la inmunidad humoral y celular, y una función defectuosa de los fagocitos. La respuesta inflamatoria aguda y la hipersensibilidad de tipo tardío están deterioradas. Aunque las personas con NPC tienen respuestas humorales normales a las vacunas, es posible que se requiera de un programa de inmunización más agresivo. Es posible que también estén afectadas las barreras de piel y mucosas contra la infección. En las personas que se mantienen con diálisis, los dispositivos de acceso vascular son puertas de entrada frecuentes para los patógenos. Muchas personas con NPC no tienen una reacción febril con la infección, lo que dificulta más el diagnóstico.

Trastornos de la integridad de la piel

Las manifestaciones de la piel son frecuentes en las personas con NPC². La piel a menudo está pálida debido a la anemia y en ocasiones tiene un tinte cetrino, amarillo parduzco. La piel y membranas mucosas están a menudo secas y es frecuente las equimosis subcutáneas. La sequedad de la piel o xerosis la causa una reducción de la sudoración debida a la disminución del tamaño de las glándulas sudoríparas y la disminución de la actividad de las glándulas sebáceas. Es frecuente el prurito; provocado por las concentraciones elevadas de fosfato sérico y el desarrollo de cristales de fosfato que se presentan con el hiperparatiroidismo. El rascado intenso y las repetidas punciones con agujas, en especial con la hemodiálisis, ocasiona la pérdida de la integridad de la piel y aumenta el riesgo de infección. En las etapas avanzadas de la insuficiencia renal no tratada, se precipitan cristales de urea en la piel como resultado de su elevada concentración en los líquidos corporales. Las uñas también se vuelven delgadas y frágiles.

Disfunción sexual

No está del todo clara la causa de la disfunción sexual en varones y mujeres con NPC. Es probable que la causa sea multifactorial y la consecuencia de las altas concentraciones de toxinas urémicas, neuropatía, función endocrina alterada, factores psicológicos y medicamentos (p. ej., medicamentos antihipertensivos). Las alteraciones en las respuestas sexuales fisiológicas, capacidad reproductora y

la libido son frecuentes.

En muchos varones en diálisis ocurre impotencia³⁴. Son frecuentes los desarreglos de las hormonas hipofisarias y gonadales, como disminución en las concentraciones de testosterona y aumentos en la concentración de prolactina y hormona luteinizante, y causan disfunción eréctil y disminución del recuento de espermatozoides. Es posible que la pérdida de la libido se deba a la anemia crónica y a la disminución de las concentraciones de testosterona. Se han utilizado varios fármacos, como testosterona exógena y bromocriptina, en un intento de normalizar las concentraciones de las hormonas. En pequeños estudios el citrato de sildenafil ha mostrado ser efectivo y seguro en las personas en hemodiálisis a largo plazo³⁴.

La función sexual deteriorada en las mujeres se manifiesta por concentraciones anómalas de progesterona, hormona luteinizante y prolactina. Se han descrito hipofertilidad, anomalías menstruales, disminución de la lubricación vaginal y diversos problemas orgásmicos.

Eliminación de fármacos

Los riñones son los responsables de la eliminación de muchos fármacos y sus metabolitos. La NPC y su tratamiento interfiere con la absorción, distribución y eliminación de los fármacos². La administración de grandes cantidades de antiácidos fijadores de fosfato para controlar la hiperfosfatemia y la hipocalcemia en los pacientes con insuficiencia renal avanzada interfiere con la absorción de algunos fármacos.² Muchos fármacos se fijan a proteínas plasmáticas, como la albúmina, para su transporte dentro del cuerpo; la porción no fijada del fármaco está disponible para actuar en los diversos sitios receptores y está libre para ser metabolizada. Una disminución en las proteínas plasmáticas, la albúmina en particular, que ocurre en muchas personas con NPC da como resultado una menor cantidad de fármaco unido a proteína y una mayor cantidad del fármaco libre.

En el proceso de metabolismo, algunos medicamentos forman metabolitos intermedios que son tóxicos si no se eliminan. Algunas vías de metabolismo de fármaco como la hidrólisis, se hacen más lentas con la uremia. En las personas con diabetes, por ejemplo, los requerimientos de insulina se reducen cuando se deteriora la función renal. La disminución de la eliminación por los riñones permite que los fármacos o sus metabolitos se acumulen en el cuerpo y se requiere ajustar las dosis de los fármacos. Algunos medicamentos contienen nitrógeno, sodio, potasio y magnesio no deseados y deben evitarse en los pacientes con NPC. La penicilina, por ejemplo, contiene potasio. La

nitrofurantoína y el cloruro de amonio se suman a las reservas de nitrógeno. Muchos antiácidos contienen magnesio. Debido a los problemas con la dosificación de los fármacos y su eliminación, debe advertirse a las personas con NPC sobre el peligro de utilizar remedios de venta libre.

Tratamiento

El NPC se trata mediante manejo conservador para prevenir o retardar la destrucción de las nefronas y, cuando es necesario, mediante el tratamiento de reemplazo renal con diálisis o trasplante.

Medidas para retardar la progresión del trastorno

El tratamiento conservador a menudo retarda la progresión de la NPC¹⁷. Esto incluye medidas para retardar el deterioro de la función renal y ayudar al cuerpo a manejar los efectos del deterioro de la función, deben tratarse con rapidez las infecciones de vías urinarias y evitarse los medicamentos con potencial de dañar al riñón. Es importante observar que estas estrategias son complementarias al tratamiento de la causa original del trastorno renal, el cual es de suma importancia y necesita abordarse continuamente.

Es importante el control de la presión arterial, al igual que el control del azúcar en sangre en las personas con diabetes mellitus. El control glucémico intensivo en personas con diabetes ayuda a prevenir el desarrollo de la microalbuminemia y retarda la progresión de la nefropatía diabética. Además de la reducción en el riesgo cardiovascular, el tratamiento antihipertensivo en personas con NPC se enfoca en hacer más lenta la progresión de la pérdida de nefronas mediante la disminución de la hipertensión intraglomerular y la hipertrofia³². La presión arterial elevada aumenta también la proteinuria debido a la transmisión de la presión elevada a los glomérulos. Los inhibidores de la ECA y los ARA, los cuales tienen un efecto singular en la microcirculación glomerular (es decir, la dilatación de la arteriola eferente), se utilizan cada vez más en el tratamiento de la hipertensión y la proteinuria, en particular en las personas con diabetes³⁴.

Se ha vuelto aparente que el tabaquismo tiene un impacto negativo en la función renal, es uno de los factores de riesgo más modificables para NPC^{35, 36}. Los mecanismos del daño renal inducido por el tabaquismo parecen incluir tanto efectos hemodinámicos agudos (es decir aumento en la presión arterial, en la presión intraglomerular y en la excreción urinaria de albúmina) y efectos crónicos (disfunción en las células endoteliales) y efectos crónicos (disfunción

en las células endoteliales)³⁵. El tabaquismo es particularmente nefrotóxico en los adultos mayores con hipertensión y quienes padecen diabetes. Es importante mencionar que parece que los efectos adversos del tabaquismo son independientes de la nefropatía subyacente.

Diálisis y trasplante

La diálisis o tratamiento de reemplazo renal está indicada cuando están presentes uremia avanzada o desequilibrios electrolíticos graves. Hace sólo 50 años, muchas personas con NPC progresaban a las etapas terminales de la insuficiencia renal y luego fallecían. La elevada tasa de mortalidad estaba relacionada con las limitaciones en el tratamiento de la nefropatía y con el tremendo costo del tratamiento constante. En 1972 se inició el apoyo federal para la diálisis y el trasplante a través de un programa de subsidio de Medicare en Estados Unidos. Durante las últimas décadas, un creciente número de personas han requerido de tratamiento de reemplazo renal con diálisis o trasplante. El número de personas que inicia diálisis ha crecido de manera sustancial. En 2008, más de medio millón de personas en Estados Unidos iniciaron diálisis o recibieron un trasplante renal³⁸. En 2008 se realizaron 16 520 trasplantes renales en Estados Unidos, pero 4 573 personas murieron debido a la falta de un trasplante. En 2009 existían cerca de 82 364 personas esperando un trasplante renal³⁸.

La decisión entre diálisis y trasplante se basa en la edad, problemas de salud relacionados, disponibilidad de donador y preferencia personal. Aunque el trasplante a menudo es el tratamiento preferido, la diálisis desempeña un papel crucial como método de tratamiento para la insuficiencia renal. Es un método de soporte vital para personas que no son candidatos para trasplante o quienes esperan uno. Existen 2 categorías amplias de la diálisis: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

Hemodiálisis. Los principios básicos de la hemodiálisis han permanecido sin cambio a lo largo de los años, aunque la tecnología nueva ha mejorado la eficiencia y la velocidad de la diálisis. Un sistema de hemodiálisis o riñón artificial, consiste de 3 partes: un sistema de entrega de la sangre, un dializador y un sistema de entrega de líquido de diálisis. El dializador suele ser un cilindro hueco compuesto de haces de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre, mientras el dializado viaja por fuera de los tubos². Las paredes de los tubos capilares en la cámara de diálisis están hechos de un material de membrana semipermeable que permite que todas las moléculas excepto las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas se muevan libremente en ambas

direcciones, desde la sangre hacia la solución dializante y de ésta hacia la sangre. La dirección del flujo está determinada por la concentración de las sustancias contenidas en las dos soluciones. Los productos de desecho y el exceso de electrolitos en la sangre difunden normalmente hacia la solución dializante. Si existe la necesidad de reemplazar o agregar sustancias, como bicarbonato a la sangre, éstas se agregan a la solución dializante (figura 42-5).

Durante la diálisis, la sangre se mueve desde una arteria a través de tubos y la cámara de sangre en la máquina de diálisis y después de regreso al cuerpo a través de una vena. El acceso al sistema vascular se logra a través de una derivación arteriovenosa externa (es decir, catéteres implantados dentro de una arteria y una vena) o con más frecuencia, a través de una fístula arteriovenosa interna (es decir, anastomosis de una vena a una arteria, por lo general, en el antebrazo). Se utiliza heparina para evitar la formación de coágulos durante el tratamiento de diálisis; se administra de manera continua o intermitente. Los problemas que pueden ocurrir durante la diálisis, dependiendo de la velocidad del flujo sanguíneo y la extracción de solutos, incluyen hipotensión, náuseas, vómito, calambres musculares, cefalea, dolor precordial y síndrome de desequilibrio.

La mayoría de las personas se somete a diálisis 3 veces por semana durante 3 h a 4 h. El tratamiento se determina mediante perfiles cinéticos denominados como valores Kt/V , los cuales consideran el tamaño del dializador, el dializado, la velocidad de flujo, el tiempo de diálisis y el tamaño corporal. Muchos centros de diálisis proporcionan la opción para los pacientes de aprender a realizar la hemodiálisis en su domicilio.

Diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal se introdujo a mediados de la década de los 70. La mejoría en la tecnología y la capacidad de administrar una diálisis adecuada dio como resultado mejores resultados clínicos y la aceptación de la diálisis peritoneal como un tratamiento de reemplazo renal.

Los mismos principios de difusión, ósmosis y ultrafiltración que se aplican a la hemodiálisis, aplican para la diálisis peritoneal². La delgada membrana serosa de la cavidad peritoneal sirve como membrana dializante. Se implanta quirúrgicamente un catéter de Silastic en la cavidad peritoneal por debajo del ombligo para proporcionar acceso. El catéter se pasa a través del tejido subcutáneo y sale en el costado del abdomen (figura 42-6). El proceso de diálisis implica la instilación de una solución dializante estéril (por lo general 1 l a 3 l) a través del catéter durante un período de aproximadamente de 10 min. La solución se deja reposar o *permanecer* en la cavidad peritoneal durante un tiempo prescrito, durante el cual los productos metabólicos y el líquido

extracelular difunden hacia la solución de diálisis. Al final del tiempo de permanencia, el líquido de diálisis se saca de la cavidad peritoneal por gravedad hacia una bolsa estéril. La glucosa en la solución de diálisis causa la extracción de agua. La solución comercial de diálisis está disponible en concentraciones de dextrosa del 1,5%, 2,5% y 4,25%. Las soluciones con concentraciones más altas de dextrosa aumentan la ósmosis, lo que causa que se elimine una mayor cantidad de líquido. Al igual que con la hemodiálisis, los valores Kt/V se utilizan para evaluar si la diálisis peritoneal es adecuada.

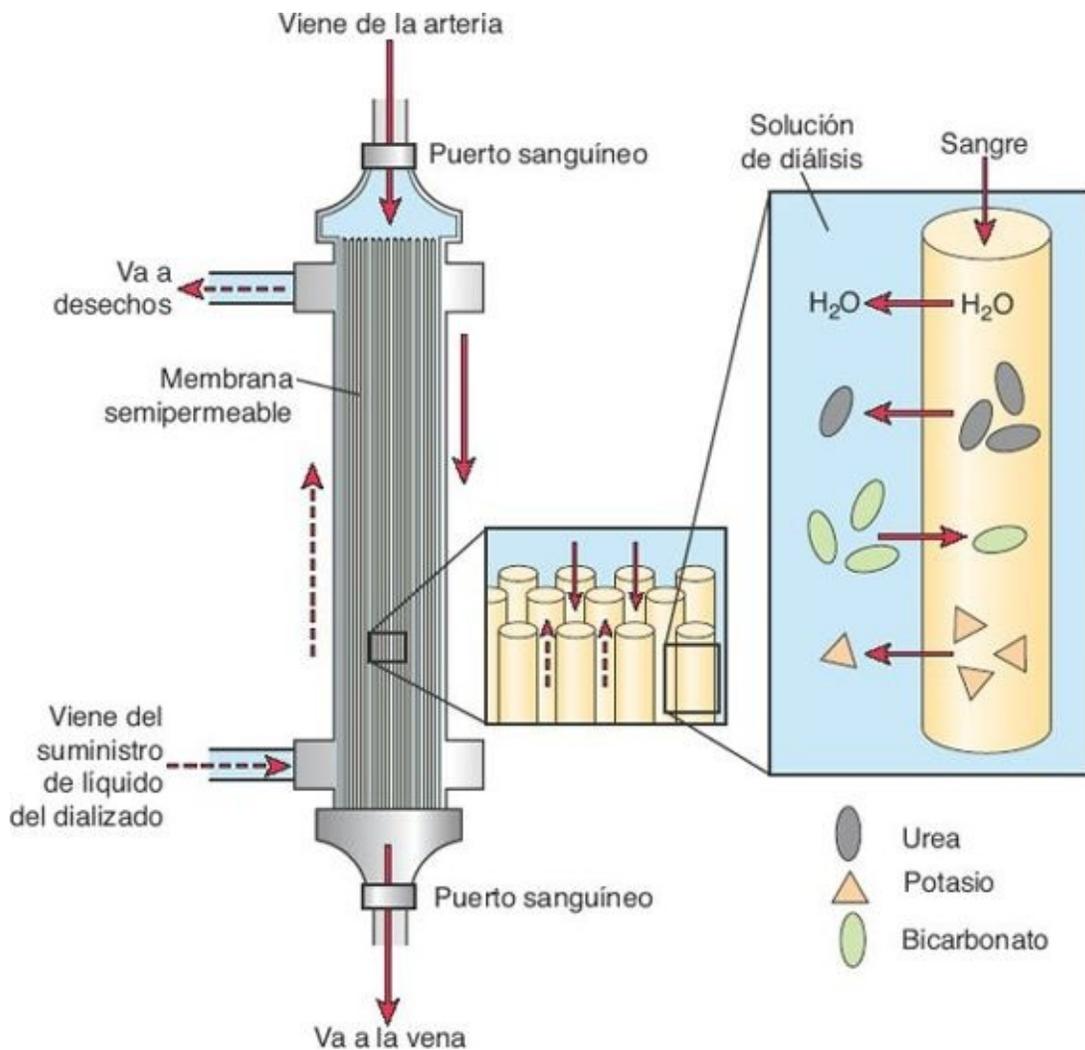


FIGURA 42-5 • Diagrama esquemático de un sistema de hemodiálisis. El compartimiento sanguíneo y el compartimiento de la solución de diálisis están separados por una membrana semipermeable. Esta membrana es suficientemente porosa para permitir que todos los constituyentes, excepto las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas, difundan entre los dos compartimientos.

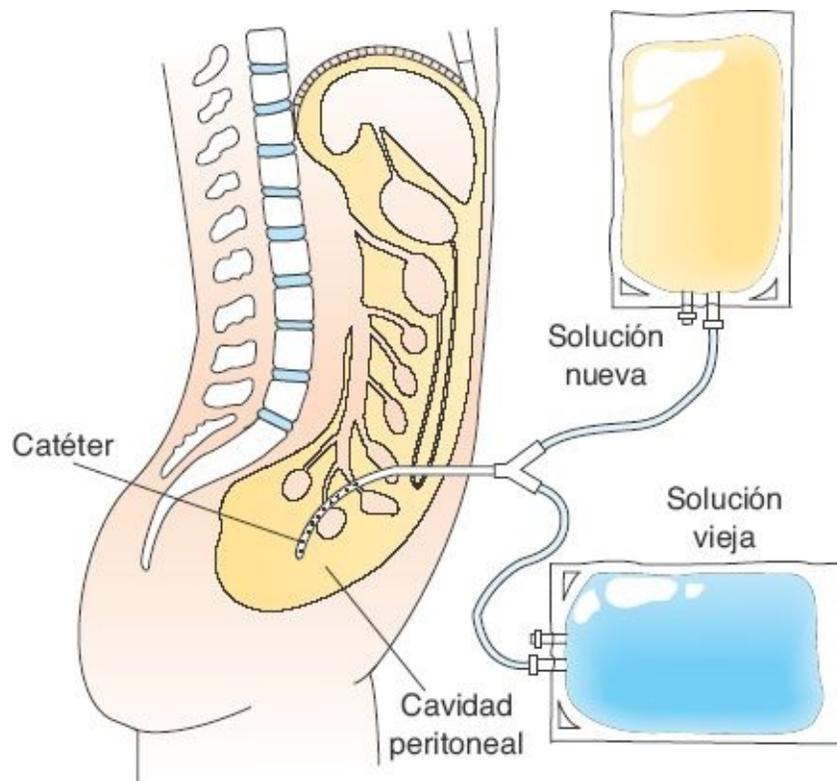


FIGURA 42-6 • Diálisis peritoneal. Una membrana semipermeable, con una gran cantidad de vasos sanguíneos pequeños, reviste la cavidad peritoneal. Con el dializado que permanece en la cavidad peritoneal, los productos de desecho difunden desde la red de vasos sanguíneos hacia el dializado.

Es posible realizar la diálisis peritoneal en casa o en un centro de diálisis, y se lleva a cabo mediante diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal cíclica continua o diálisis peritoneales intermitentes nocturnas todas ellas con variaciones en el número de intercambios y tiempos de permanencia. Para determinar el tipo de diálisis que se utiliza se toma en cuenta la preferencia individual, la habilidad manual, el estilo de vida, el conocimiento del procedimiento y la respuesta fisiológica al tratamiento. El método que se utiliza con más frecuencia es la diálisis peritoneal ambulatoria continua, un procedimiento de autocuidado en el cual la persona maneja el procedimiento de diálisis en su casa. La diálisis peritoneal ambulatoria continua implica instilar el dializado dentro de la cavidad peritoneal y enrollar la bolsa y las mangueras, y asegurarlas bajo la ropa durante la permanencia. Después de terminado el tiempo de permanencia (por lo general de 4 h a 6 h durante el día), se desenrolla la bolsa y se baja, lo que permite que la solución de diálisis que contiene los desechos drene desde la cavidad peritoneal hasta la bolsa. Cada intercambio que comprende drenar la solución e infundir una solución nueva, requiere entre 30 min y 45 min. Suelen realizarse 4 intercambios cada día. En la diálisis peritoneal

cíclica continua, los intercambios se realizan de manera automática, por lo general durante la noche, con la persona conectada a un ciclador automático, el cual realiza de 4 a 5 ciclos, mientras la persona duerme. En la mañana la persona, con el último intercambio dentro del abdomen se desconecta del ciclador y se va a realizar sus actividades usuales. En la diálisis peritoneal intermitente nocturna, la persona recibe aproximadamente 10 h de ciclado automático cada noche y se deja con el abdomen seco durante el día.

Los posibles problemas con la diálisis peritoneal incluyen infección, mal funcionamiento de la sonda, deshidratación causada por extracción excesiva de líquido, hiperglucemia y hernia. La complicación más grave es la infección, la cual ocurre en el sitio de salida de la sonda, en el túnel subcutáneo o en la cavidad peritoneal (es decir peritonitis).

Trasplante. El gran aumento de las tasas de éxito ha hecho que el trasplante renal sea el tratamiento de elección para muchos pacientes con NPC. La disponibilidad de órganos de donador continúa limitando el número de trasplantes realizados cada año. Los órganos de donador se obtienen de cadáveres y de familiares donadores vivos (p. ej., progenitores, hermanos). Los trasplantes de donadores vivos que no son familiares (p. ej., cónyuges) han sido utilizados en casos de tipo sanguíneo ABO adecuado y compatibilidad de tejido.

El éxito del trasplante depende de múltiples variables como la salud general de la persona, el grado de histocompatibilidad con el donador, el grado de enfermedad en el órgano final que tenga la persona y que tan bien se maneja la respuesta inmunitaria. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento consiste de prednisona, azatioprina y ciclosporina (o tacrolimus). La IL-2, una citocina, desempeña un papel esencial en la activación de las células T y B. La ciclosporina y tacrolimus, inhibidores de calcineurina, inhiben la síntesis de IL-2. Los antagonistas del receptor IL-2 como basiliximab y daclizumab se consumen con más frecuencia³⁸. Los anticuerpos monoclonales como alemtuzumab empiezan a utilizarse³⁹. OKT-3 (dirigida contra el receptor de la célula T CD3, y ATGAM, el cual es un anticuerpo policlonal, se utilizan rara vez como cuando la persona presenta resistencia a esteroides y rechazo al aloinjerto. Los inhibidores de la Janus cinasa (JAK, por sus diglas en inglés) 3 inhibidores son una nueva clasificación del tratamiento inmunosupresor que también empiezan a utilizarse y tienen resultados efectivos³⁹. Dos ejemplos de esta categoría de fármacos incluyen AEB-071, el cual inhibe la proteína cinasa y LEA29Y o belatacept, los cuales han mejorado la tasa de rechazo en los pacientes de trasplante. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos inmunosupresores tienen efectos secundarios graves como problemas cardiovasculares, disfunción metabólica y

cáncer³⁹.

El rechazo, el cual se cataloga como agudo y crónico, ocurre en cualquier momento. El rechazo agudo ocurre con más frecuencia durante los primeros meses después del trasplante y comprende una respuesta celular con proliferación de linfocitos T. El rechazo crónico llega a aparecer meses o años después del trasplante. Debido a que el rechazo crónico se debe tanto a inmunidad humoral como celular, no responde bien al aumento del tratamiento inmunosupresor.

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y el aumento en el empleo de inmunosupresión para tratar el rechazo predispone a la persona a un espectro de complicaciones infecciosas. Es posible prescribir antibióticos profilácticos para disminuir la incidencia de infecciones frecuentes, como candidiasis, infecciones por herpes virus y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*). Con la inmunosupresión crónica se observan otras infecciones como la infección por citomegalovirus y aspergilosis.

Manejo dietético

Un componente importante en el tratamiento de la NPC es el manejo nutricional. El objetivo del tratamiento dietético es proporcionar nutrición óptima al mismo tiempo que se mantienen concentraciones tolerables de desechos metabólicos. La prescripción de una dieta específica depende del tipo y gravedad de la nefropatía y en la modalidad de diálisis. Debido a las severas restricciones en la ingesta de líquidos y alimentos, estas dietas son complicadas y poco apetitosas. Después del trasplante renal, son necesarias todavía algunas restricciones dietéticas, incluso cuando la función renal es normal, para controlar los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores.

Proteína. La restricción de las proteínas de la dieta disminuye el progreso del deterioro renal en personas con nefropatía avanzada. Las proteínas se desintegran para formar desechos nitrogenados, y reducir la cantidad de proteína en la dieta disminuye el NUS y reduce los síntomas.

Existe considerable controversia en cuanto al grado de restricción proteínica necesaria. Si la dieta es demasiado baja en proteínas, ocurre desnutrición proteica, con pérdida de fuerza, masa muscular y peso corporal. Las personas en hemodiálisis suelen requerir de una ingesta de proteínas más alta para prevenir la desnutrición proteica y energética debida a anorexia por la uremia misma, el procedimiento de diálisis, las enfermedades intercurrentes y la acidemia. Las personas con diálisis peritoneal tienen también grandes pérdidas de proteína y requieren de una ingesta más alta de proteína de la dieta. Por lo

menos el 50% de la ingesta de proteína debe consistir de proteínas de alto valor biológico, como las que se encuentra en el huevo, carne magra y leche, los cuales son ricos en aminoácidos esenciales. Las proteínas con un alto valor biológico se cree que promueven la reutilización del nitrógeno endógeno con lo que se disminuye la cantidad de desechos nitrogenados que reproducen y mejoran los síntomas de uremia. En la reutilización del nitrógeno, las proteínas ingeridas en la dieta se desintegran en sus constituyentes aminoácidos y se reciclan en la síntesis de proteína requerida por el cuerpo. En contraste con las proteínas de alto valor biológico, se reutiliza menos de la mitad de los aminoácidos en las proteínas de los cereales. Los aminoácidos que no se reutilizan para construir proteínas corporales se desintegran y forman productos finales del metabolismo proteico como urea.

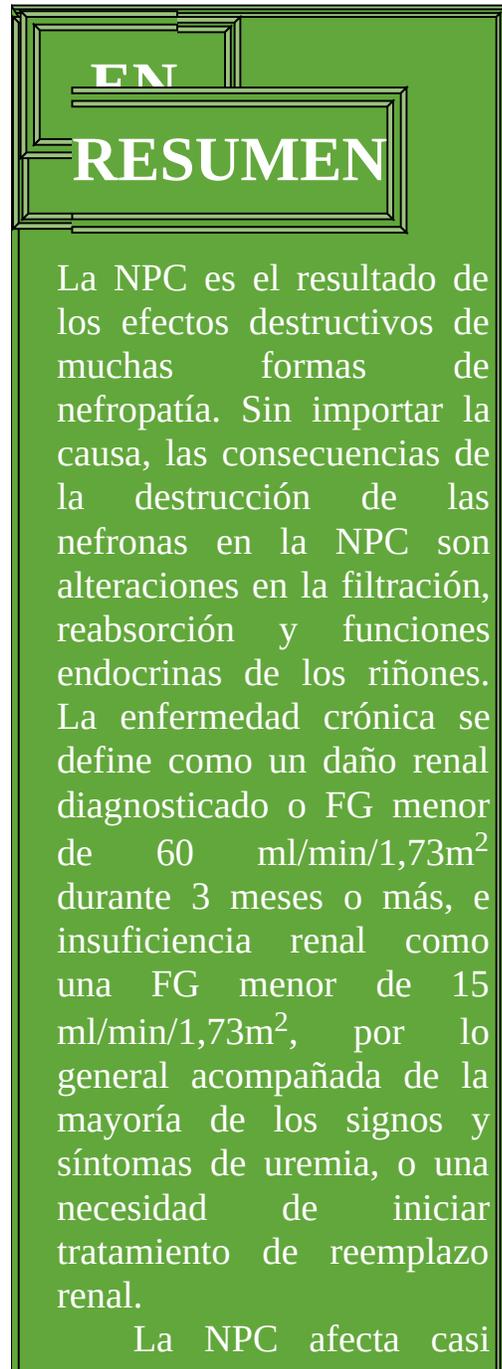
Carbohidratos, grasas y calorías. Con la NPC se requiere de calorías adecuadas en la forma de carbohidratos y grasas para satisfacer las necesidades energéticas. Esto reviste particular importancia cuando el contenido proteico de la dieta está muy restringido. Si no se dispone de suficientes calorías, la poca proteína en la dieta se va a la producción de energía o se utiliza en el tejido corporal mismo, con propósitos de energía. La ingesta calórica para las personas con diálisis peritoneal ambulatoria continua incluye la ingesta de alimentos y las calorías absorbidas desde la solución de diálisis.

Líquidos y electrolitos. Las restricciones de sodio y líquidos dependen de la capacidad de los riñones de excretar el sodio y el agua y debe determinarse de manera individual. Es más probable que la enfermedad renal de origen glomerular contribuya a la retención de sodio, mientras que la disfunción tubular cause eliminación de sal. La ingesta de líquido en mayor cantidad de los que los riñones pueden excretar causa una sobrecarga circulatoria, edema e intoxicación por agua. La sed es un problema frecuente en los pacientes en hemodiálisis, que a menudo provoca grandes aumentos de peso entre tratamientos. Por otro lado, la ingesta inadecuada causa disminución de volumen e hipotensión y mayor disminución en la ya comprometida FG. Una práctica frecuente es permitir una ingesta diaria de líquidos de 500 ml a 800 ml, lo cual es igual a las pérdidas insensibles más una cantidad igual a la diuresis en 24 h.

Cuando la FG disminuye a niveles extremadamente bajos en la insuficiencia renal o durante el tratamiento con hemodiálisis, la restricción dietética de potasio se vuelve obligatoria. Utilizar sustitutos de sal que contienen potasio o ingerir frutas, jugo de frutas, chocolate, papas u otros alimentos de alto contenido de potasio causan hiperpotasemia. La mayoría de las personas con

diálisis peritoneal ambulatoria continua no necesitan limitar la ingesta de potasio y a menudo incluso necesitan aumentar la ingesta.

Suele recomendarse a las personas con NPC que limiten su fósforo de la dieta como un medio de prevenir el hiperparatiroidismo secundario, la osteodistrofia renal y la calcificación metastásica. Por desgracia, muchos alimentos procesados contienen cantidades considerables de aditivos con fósforo.



EN
RESUMEN

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 $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ durante 3 meses o más, e insuficiencia renal como una FG menor de $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, 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 tratamiento 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.

NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS Y ADULTOS MAYORES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Enumerar las causas de NPC en niños y describir los problemas especiales de los niños con insuficiencia renal.
- Establecer las razones por las que la NPC es más frecuente en los adultos mayores y describir las medidas para evitar o retardar el inicio de la insuficiencia renal en esta población.

Aunque el espectro de la NPC en los niños y adultos mayores es similar al de los adultos, varios problemas singulares afectan a estos grupos por lo que se justifica un mayor análisis.

Nefropatía crónica en niños

Se desconoce la verdadera incidencia de la NPC en los lactantes y niños. Existen 1 o 2 casos pediátricos nuevos con nefropatía por cada 100 000 niños menores de 19 años de edad⁴⁰. Los adultos tienen una probabilidad 20 veces mayor de adquirir una nefropatía que los niños⁴⁰.

Etiología

Las causas de NPC en niños incluyen malformaciones congénitas, trastornos hereditarios, enfermedades adquiridas y síndromes metabólicos⁴¹. En los niños menores de 5 años de edad, la NPC con frecuencia es el resultado de malformaciones congénitas como displasia renal o uropatía obstructiva. Después de los 5 años de edad, predominan las enfermedades adquiridas (p. ej., glomerulonefritis) y los trastornos hereditarios (p. ej., nefronotosis juvenil familiar). La NPC relacionada con trastornos metabólicos, como hiperoxaluria y trastornos hereditarios, como la poliquistosis renal se presentan en cualquier momento durante la niñez^{41 a 43}.

Las etapas para la progresión de la NPC en los niños son similares a las de los adultos, pero aplican sólo para los niños mayores de 2 años de edad. Esto se debe a que los lactantes y los niños que empiezan a caminar tienen un tamaño corporal muy pequeño además de que su FG es muy baja⁴².

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la NPC en los niños son muy variadas y dependen del padecimiento subyacente. Las características de la NPC que son marcadas durante la niñez incluyen detención importante del crecimiento, retraso del desarrollo, retraso en la maduración sexual, anomalías óseas y problemas del desarrollo psicosocial. Los períodos críticos del desarrollo ocurren durante los primeros 2 años de vida y durante la adolescencia. El crecimiento físico y el desarrollo cognitivo se retardan en los niños con NPC. La pubertad suele ocurrir a una mayor edad en los niños con NPC, en parte debido a anomalías endocrinas. Las osteodistrofias renales son más frecuentes y amplias en los niños que en los adultos. El padecimiento más frecuente que se observa en los niños es la osteopatía de recambio óseo elevado causada por hiperparatiroidismo secundario. Algunas nefropatías hereditarias, como la enfermedad quística medular, tiene patrones de compromiso esquelético que complican aún más los problemas de la osteodistrofia renal. Las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal incluyen debilidad muscular, dolor óseo y fracturas con traumatismos menores⁴⁴. En los niños en crecimiento, se observan cambios de raquitismo, deformidades en varo y valgo de los huesos largos, y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral. Además, cualquier niño con NPC tendrá la posibilidad de desarrollar una calcificación vascular ectópica, la cual empieza en las etapas tempranas de la NPC antes de que se inicie la diálisis⁴². Una vez que el niño llega a la NPT y están en diálisis 3 veces por semana, la disfunción cardiovascular progresa muy rápido⁴².

Los factores relacionados con el deterioro del crecimiento incluyen

nutrición insuficiente, anemia, osteodistrofia renal, acidosis crónica y casos de síndrome nefrótico que requieren de tratamiento con dosis altas de corticoesteroides. Se cree que la nutrición es uno de los determinantes más importantes durante la etapa de lactante⁴⁴. Para muchos niños es importante el crecimiento de compensación debido a que el déficit de crecimiento se establece durante los primeros meses de vida.

Tratamiento

Todas las formas de reemplazo renal, o más adecuadamente denominadas, tratamiento de soporte, se utilizan de manera segura y confiable en los niños. La edad es el factor que define la selección de la modalidad de diálisis. Un mayor número de niños entre el nacimiento y los 5 años de edad reciben diálisis peritoneal. Los mayores de 12 años de edad tienen más probabilidad de recibir hemodiálisis T⁴⁴. El trasplante temprano en los niños pequeños se considera como la mejor manera de promover el crecimiento físico, mejorar la función cognitiva y favorecer el desarrollo psicosocial. La diálisis prolongada tiene muchos efectos secundarios negativos, de manera que es mejor para los niños someterse a trasplante tan pronto como sea posible⁴³. El tratamiento inmunosupresor en los niños es similar a la que se utiliza en los adultos. Todos estos agentes inmunosupresores tienen efectos secundarios, que incluyen un aumento en el riesgo de infección. Los corticoesteroides, que durante décadas han sido la base del tratamiento inmunosupresor crónico, conllevan el riesgo de hipertensión, complicaciones ortopédicas (en especial necrosis aséptica), cataratas y retraso del crecimiento.

Nefropatía crónica en adultos mayores

Desde la década de los 80, ha habido un aumento en el número de pacientes adultos mayores que se aceptan en los programas de tratamiento de reemplazo/soporte renal. Conforme se envejece, existe mayor probabilidad de adquirir NPC⁴⁵. Sin embargo, no se ha estudiado de manera sistemática la verdadera prevalencia o los desenlaces de la NPC en los adultos mayores. La presentación y evolución de la NPC se altera por los cambios relacionados con la edad en los riñones y padecimientos concurrentes. Es necesario realizar más investigación que incluya a los adultos mayores con NPC que es posible que tengan problemas secundarios al envejecimiento frente a diabetes mellitus⁴⁶. Parece que la mayoría de los adultos mayores (>65 años) no tiene NPC debido a proteinuria o a diabetes⁴⁶.

Etiología y diagnóstico

El envejecimiento se relaciona con una disminución constante en la función renal, una disminución de la FG y por consecuencia con una reducción en la regulación homeostática bajo condiciones de estrés⁴⁵. Esta reducción de la FG hace que los adultos mayores sean más susceptibles a los efectos nocivos de los fármacos nefrotóxicos, como los agentes de radiocontraste. La reducción en la FG relacionados con el envejecimiento no se acompaña de una elevación paralela en la concentración de creatinina sérica debido a que ésta, la cual es el resultado del metabolismo muscular, está reducida significativamente en los adultos mayores por la disminución de la masa muscular y otros cambios relacionados con la edad. Los directrices de la NKF indican que en los adultos mayores se utilicen los mismos criterios para establecer la presencia de NPC que en adultos más jóvenes (es decir $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$)⁴⁷. La evaluación de los adultos mayores con una FG de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a $89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ debe incluir mediciones ajustadas para la edad de la depuración de creatinina, junto con evaluaciones de los riesgos de NPC y una lectura de la presión arterial.

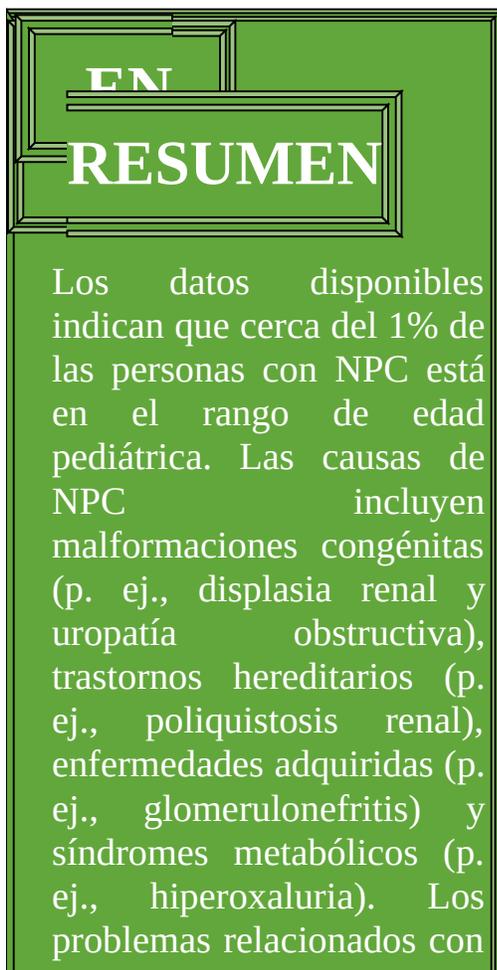
Manifestaciones clínicas

La prevalencia de enfermedad crónica cerebrovascular, cardiovascular y del sistema esquelético se observa con frecuencia en los adultos mayores. Debido a la enfermedad concurrente, los síntomas de presentación de la nefropatía en los adultos mayores tal vez sean menos típicos que los que se observan en los adultos más jóvenes. Por ejemplo, con el inicio de una glomerulonefritis aguda, es posible que las características clínicas dominantes sean la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión, mientras que la oliguria y cambio de coloración de la orina a menudo son los primeros signos en los adultos más jóvenes. El curso de la NPC se complica en los pacientes mayores con numerosas enfermedades crónicas.

Tratamiento

Las directrices de la NKF indican que las intervenciones clínicas para los adultos mayores con NPC deben basarse en el diagnóstico, gravedad de la disfunción renal y la estratificación del riesgo de progresión a insuficiencia renal, y enfermedad cardiovascular⁴⁷. Las personas con bajo riesgo requieren sólo de modificaciones de las dosis de medicamentos que se excretan a través de los riñones, vigilar la presión arterial, evitar fármacos y procedimientos que aumenten el riesgo de insuficiencia renal aguda y modificación del estilo de vida para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los adultos mayores con disfunción renal más grave tal vez requieran de tratamiento de reemplazo. La NKF cita que desde 1999 hasta 2008 ha habido un aumento del 300% en los trasplantes renales en los adultos mayores⁴⁷. Las opciones de tratamiento para la NPC en los adultos mayores incluye hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante y aceptación de la muerte por uremia. No se ha probado que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sean superiores en los adultos mayores. El modo de tratamiento de reemplazo renal debe individualizarse, tomando en cuenta los factores médicos y psicosociales. La edad sola no debe determinar el trasplante renal⁴⁷. Con la creciente experiencia, muchos centros de trasplante han aumentado la edad de aceptación en la lista de espera para trasplante. La renuencia a proporcionar un trasplante como alternativa tal vez se debía, por lo menos en parte, a la escasez de órganos disponibles y la visión de que las personas jóvenes tienen mayor probabilidad de beneficiarse durante un tiempo más prolongado. La reducción general en la función de los linfocitos T que ocurre con el envejecimiento se ha sugerido como un efecto benéfico que aumenta la supervivencia del trasplante.



**EN
RESUMEN**

Los datos disponibles indican que cerca del 1% de las personas con NPC está en el rango de edad pediátrica. Las causas de NPC incluyen malformaciones congénitas (p. ej., displasia renal y uropatía obstructiva), trastornos hereditarios (p. ej., poliquistosis renal), enfermedades adquiridas (p. ej., glomerulonefritis) y síndromes metabólicos (p. ej., hiperoxaluria). Los problemas relacionados con

la NPC en los niños incluyen retraso del crecimiento, retraso en la maduración sexual y anomalías óseas más amplias que en los adultos. Aunque todas las formas de reemplazo renal se utilizan con seguridad y de manera confiable en los niños, diálisis peritoneal cíclica continua, diálisis peritoneal intermitente nocturna o trasplante optimizan el crecimiento y desarrollo.

En la actualidad es una práctica frecuente aceptar a los adultos mayores en los programas de tratamiento de reemplazo renal si se considera que esto aumentará su calidad de vida. El envejecimiento normal está relacionado con una disminución de la FG, lo cual hace que las personas mayores sean más susceptibles a los efectos nocivos de los fármacos neurotóxicos y otros padecimientos que comprometen la función renal. Las directrices actuales para el diagnóstico de NPC y la estratificación de riesgo de progresión hasta insuficiencia renal son los mismos que para los adultos más jóvenes. Las

opciones de tratamiento para la insuficiencia en los adultos mayores son similares a las de los adultos más jóvenes.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 55 años de edad con diabetes y cardiopatía coronaria, que hace 2 días se sometió a cateterismo cardíaco con el empleo de un agente de radiocontraste, se recibe en el departamento de urgencias con un síndrome parecido a gripe que incluye escalofríos, náuseas, vómito, dolor abdominal, fatiga y congestión pulmonar. Su creatinina sérica está elevada y tiene proteína en orina. Se hospitaliza en la unidad de cuidados intensivos con un diagnóstico tentativo de IRA debido a nefropatía por radiocontraste.
 - A. *Se cree que los agentes de radiocontraste ejercen sus efectos a través de disminución de la perfusión renal y a través de efectos tóxicos directos sobre las estructuras tubulares renales. Explique la forma en que cada uno de estos fenómenos contribuyen al desarrollo de IRA.*
 - B. *Explique la elevación de la creatinina sérica, la proteinuria y la presencia de congestión pulmonar.*
2. Un varón caucásico, de 35 años de edad y 70 kg, con diabetes mellitus se recibe en la clínica de diabetes para su revisión de cada 6 meses. Su creatinina sérica, la cual estaba ligeramente aumentada en su última consulta, ahora está en 1,6 mg/dl. Utilice el siguiente sitio Web para calcular su FG: <http://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>.
 - A. *¿Se le clasificaría con NPC? De ser así, ¿en qué etapa? ¿Qué podría hacerse para retardar o prevenir un mayor deterioro de su función renal?*
3. La NPC se acompaña de hiperfosfatemia, hipocalcemia, activación defectuosa de la vitamina D, hiperparatiroidismo y complicaciones esqueléticas.
 - A. *Explique la activación defectuosa de la vitamina D y sus consecuencias en la homeostasis del calcio y el fósforo, la función*

paratiroidea y la mineralización ósea en personas con NPC.

B. Explique las posibles complicaciones de la administración de las formas activadas de la vitamina D sobre la función paratiroidea y la homeostasis del calcio y el fósforo (p. ej., el producto de calcio × fósforo).

Referencias

1. National Kidney Foundation. (2011). Chronic kidney disease. [Online]. Available: <http://www.kidney.org/kidneyDisease/>. Retrieved July 21, 2011.
2. Morton P. G., Fontaine D. (2009). *Critical care nursing: A holistic approach* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Ostermann M., Chang R. (2007). Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical Care Medicine* 35(8), 1837–1842.
4. Dirkes S. (2011). Acute kidney injury: Not just acute renal failure anymore? *Critical Care Nurse* 31(1), 37–49.
5. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders.
6. Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Linkermann A., Himmerkus N., Rolver L., et al. (2011). Renal tubular Fas ligand mediates fratricide in cisplatin-induced acute kidney failure. *Kidney International* 79(2), 169–178.
8. Qian Q., Nath K. A., Wu Y., et al. (2010). Hemolysis and acute kidney failure. *American Journal of Kidney Disease* 56(4), 780–784.
9. Tanagho E. A., McAninch J. W. (2008). *Smith's general urology* (17th ed.). New York, NY: McGraw Hill.
10. Yakin K. M. (2011). Acute kidney injury: An overview of pathophysiology and treatments. *Nephrology Nursing Journal* 38(1), 13–19.
11. Ronco C., Bagshaw S. M. (2009). Kidney function tests and urinalysis in acute renal failure. In Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. (Eds.), *Critical care nephrology* (2nd ed., pp. 251–259). Philadelphia, PA: Saunders.
12. Langenberg C., Wan L., Bagshaw S. M., et al. (2006). Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrology Dialogue Transplant* 21, 3389–3397.
13. Parikh C. R., Devarjan P. New biomarkers for acute kidney injury. *Critical Care Medicine* 36(4 Suppl.), S159–S165.
14. National Kidney Foundation (2008). Chronic kidney disease guidelines. [Online]. Available: <http://www.kidney.org>. Retrieved July 27, 2011.
15. Murphy F. (2011). Chronic kidney disease in the primary care setting. *Practice Nursing* 22(4), 184, 186–189.
16. National Kidney Disease Educational Program. (2011). GFR MDRD calculator for adults. [Online]. Available: http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm. Retrieved July 27, 2011.
17. Thomas N. (2011). The management of CKD. *Nurse Prescribing* 9(2), 76–81.
18. Gansevort R., Nauta F. L., Bakker S. J. L. (2010). Albuminuria: All you need to predict outcomes in CKD? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(6), 513–518.
19. Chaudhury K., Phadke G., Nistala R., et al. (2010). The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive CKD. *Current Diabetes Reports* 10(1), 37–42.
20. Peralta C. A., Shilpak M. G., Judd S., et al. (2011). *Journal of American Medical Association* 305(15), 1545–1552.

21. Murphy F., Bennett L., Jenkins K. (2010). Managing anemia of CKD. *British Journal of Nursing* 19(20), 1281–1286.
22. Maesaka J. K., Imbriano L. J., Ali N. M., et al. (2009). Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney International* 76(9), 934–938.
23. Cuppari L., Garcia Lopes M. G., Kaminura M. A. (2011). Vitamin D biology: From the discovery to its significance in CKD. *Journal of Renal Nutrition* 21(1), 113–116.
24. Moorthi R. N., Kandula P., Moe S. M. (2011). Optimal vitamin D, calcitriol, and vitamin D analog replacement in CKD: To D or not to D? That is the question. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(4), 354–359.
25. Armas L. A., Heaney R. P. (2011). *Journal of Renal Nutrition* 21(2), 134–139.
26. Soonberbielle J. C., Roth H., Fonque D. P. (2010). Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney International* 77(2), 93–100.
27. Eddington H., Kabra P. A. (2010). The association of CKD-mineral bone disorder and cardiovascular risk. *Journal of Renal Care* 36(Suppl. 1), 61–67.
28. Komaba H., Nekanish S., Fujimori A., et al. (2010). Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5(12), 2305–2314.
29. National Kidney Foundation. (2006). KDOQI National Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Guidelines for Anemia with CKD. [Online]. Available: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_anemia/index.htm. Retrieved July 27, 2011.
30. Muntner P., Anderson A., Charleston J., et al. (2010). Chronic renal insufficiency cohort study investigators: Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Disease* 55(3), 441–451.
31. Cuesta Grueso C., Poveda Andres J., Garcia Pellicer J., et al. (2010). Cost minimization analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in CKD patients on hemodialysis. *Farmacia Hospitalaria* 34(2), 68–75.
32. Singh A. K. (2010). What is causing the mortality in treating the anemia of CKD: Erythropoetin dose or hemoglobin level? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(5), 420–424.
33. Kohan D. E. (2010). Endothelin, hypertension, and CKD: New insights. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(2), 134–139.
34. Ghafari A., Farshed B., Afshari A. T., et al. (2010). Sildenafil citrate can improve erectile dysfunction among CKD patients. *Indian Journal of Nephrology* 20(3), 142–145.
35. Yamamoto R., Nagawawa Y., Shuji T., et al. (2010). Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Disease* 56(2), 313–324.
36. Parker J. (1990). Reduction in ESRD reimbursement rate: Identifying research profiles and quality indicators. *American Nephrology Nurses Association Journal* 17(2), 147–154.
37. Khosla N., Gordon E., Nishl L., et al. (2010). Impact of CKD clinic on preemptive kidney transplantation and transplant wait times. *Transplantation* 20(3), 216–220.
38. National Kidney Foundation. (2011). Organ donation and transplants. [Online]. Available: http://www.kidney.org/news/newsroom/fs_new/25factsorgdon&trans.cfm. Retrieved July 28, 2011.
39. Liapis H., Wang H., Ritter J. (Eds.). (2011). *Pathology of solid organ transplantation*. New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
40. National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Disease. (2010). Pediatric kidney disease. [Online]. Available: <http://www2.niddk.nih.gov/Research/Scientificareas/Kidney/KPES.htm>. Retrieved July 29, 2011.
41. Staples A., Wong C. (2010). Risk factors for progression of CKD. *Current Opinions in Pediatrics* 22(2), 161–169.
42. Shroff R. (2011). Dysregulated mineral metabolism in children with CKD. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 20(3), 233–240.
43. Auron A., Brophy P. D. (2010). Pediatric renal supportive therapies: The changing face of pediatric

renal replacement approaches. *Current Opinions in Pediatrics* 22(2), 183–188.

44. Wuhl E., Schaefer F. (2010). Can we slow the progression of CKD? *Current Opinion in Pediatrics* 22(2), 170–175.
45. Weiss J. W., Petrik A. F., Thorp M. L. (2011). Identification and management of CKD in older adults. *Clinical Geriatrics* 19(2), 33–37.
46. Weiss J. W., Thorp M. L., O'Hare A. M. (2010). Renin-angiotensin system blockade in older adults with CKD: A review of the literature. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 19(5), 413–419.
47. National Kidney Foundation. (2011). Considerations for older adults. [Online]. Available: http://www.kidney.org/transplantation/transaction/TCsummer11_TransplantationOlderAdults.cfm. Retrieved July 29, 2011.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la vejiga y las vías urinarias inferiores

www.meddics.com

43

Sheila Grossman

CONTROL DE LA ELIMINACIÓN DE LA ORINA

Estructura de la vejiga

Control neural de la función vesical

Centros de la médula espinal

Centro protuberancial de la micción

Centros corticales y subcorticales

Micción y mantenimiento de la continencia

Farmacología de la micción

Continencia en los niños

Métodos diagnósticos de evaluación de la estructura y función vesicales

Exploración física

Estudios radiológicos y de laboratorio

Estudios urodinámicos

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN VESICAL

Obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis

Cambios de compensación y descompensación

Tratamiento de la obstrucción de las vías urinarias inferiores

Trastornos de vejiga neurogénica

Vejiga espástica: incapacidad de almacenar orina
Vejiga flácida: incapacidad de vaciar la orina
Esfínter externo que no se relaja
Tratamiento de los trastornos de la vejiga neurogénica

Incontinencia urinaria

Incontinencia de esfuerzo
Vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia
Incontinencia por rebosamiento
Incontinencia funcional
Otras causas de incontinencia
Diagnóstico
Tratamiento
Necesidades especiales de los adultos mayores

CÁNCER DE VEJIGA

Etiología y fisiopatología
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

Mientras los riñones controlan la formación de orina y regulan la composición de los líquidos corporales, la vejiga almacena la orina y controla su eliminación del cuerpo. Las alteraciones en las funciones de almacenamiento y expulsión de la vejiga provocan incontinencia, con sus problemas sociales e higiénicos relacionados, u obstrucción del flujo urinario, que tiene efectos nocivos sobre la función uretral y, en último término, sobre la función renal. Este capítulo se enfoca en el control normal de la eliminación de la orina, la obstrucción urinaria y estasis, vejiga neurogénica, incontinencia y cáncer de vejiga.



CONTROL DE LA ELIMINACIÓN DE LA ORINA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Trazar los impulsos sensitivos ascendentes y los motores descendentes entre el músculo detrusor y el esfínter urinario externo y la médula espinal, el centro protuberancial de la micción y la corteza cerebral.
- Describir por lo menos 3 estudios urodinámicos que se utilizan para evaluar la función vesical.

Estructura de la vejiga

La vejiga, también conocida como *vejiga urinaria*, es un órgano de libre movimiento localizado retroperitonealmente en el piso pélvico, justo por detrás de la sínfisis del pubis. Consiste de 2 componentes principales: el cuerpo, en el cual se almacena la orina, y el cuello, que es una extensión del cuerpo en forma de embudo que conecta con la uretra¹. En el varón, la uretra se continúa hacia delante a través de pene y la glándula prostática rodea el cuello de la vejiga en donde se vacía hacia la uretra. En la mujer, la vejiga se localiza adelante de la vagina y el útero.

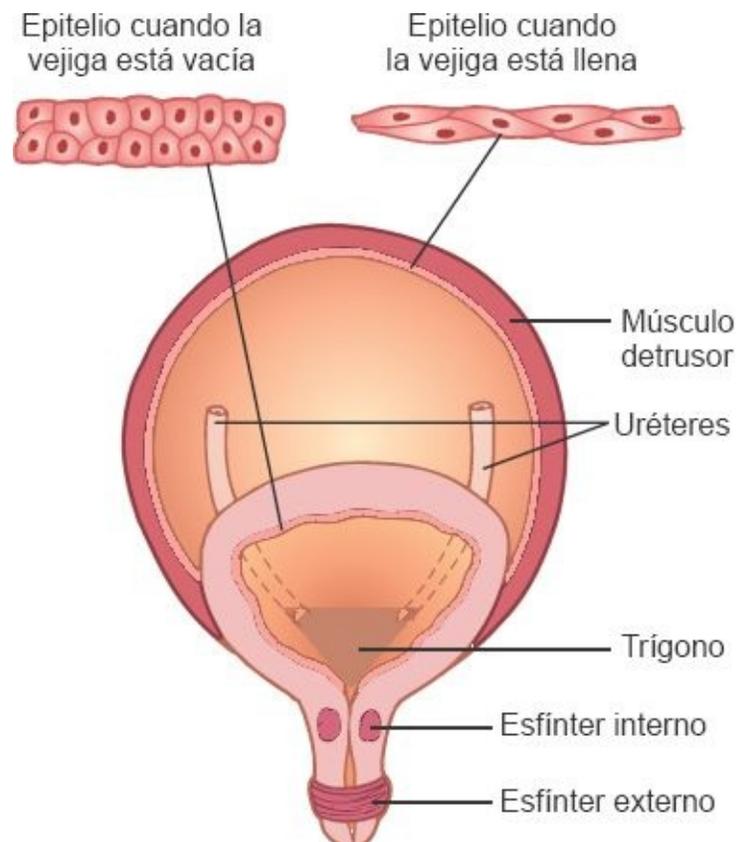


FIGURA 43-1 • Diagrama de la vejiga, que muestra el músculo detrusor, los uréteres, el área del trígono y el orificio uretral. Obsérvese el aplanamiento de las células epiteliales cuando la vejiga está llena y la pared se estira.

La orina pasa desde los riñones hasta la vejiga a través de los uréteres. El interior de la vejiga tiene aperturas para ambos uréteres y la uretra. El área lisa triangular que está limitada por estas 3 aberturas se denomina **trígono**¹ (figura 43-1). No existen válvulas en las aberturas ureterales, aunque conforme aumenta la presión de la orina en la vejiga, los extremos de los uréteres se comprimen

contra la pared vesical para evitar el flujo inverso de la orina¹.

La vejiga está compuesta por 4 capas. La primera es una capa externa serosa que cubre la superficie superior y se continúa con el peritoneo. La segunda es una red de fibras de músculo liso denominado *músculo detrusor*. La tercera es una capa submucosa de tejido conectivo laxo y la cuarta es un revestimiento mucoso interno de epitelio de transición (urotelio)¹. Este epitelio estratificado es esencialmente impermeable a las sales y al agua. La tonicidad y composición de la orina a menudo es bastante diferente a la de la sangre y el revestimiento epitelial de la vejiga actúa como una barrera efectiva para evitar el paso de agua y otros elementos de la orina entre la vejiga y la sangre. El revestimiento epitelial de la vejiga tiene varias capas de grosor en la vejiga vacía. Sin embargo, cuando se distiende la vejiga, se observan sólo de 2 a 3 capas. Este cambio refleja la capacidad de estas células de aplanarse y desdoblarse para acomodar el aumento del área de superficie de una vejiga distendida (figura 43-1)².

El músculo detrusor es el músculo de la micción (paso de la orina). Cuando se contrae, se expulsa la orina desde la vejiga. Los músculos del cuello de la vejiga, en ocasiones denominados como *esfínter ureteral interno*, son una continuación del músculo detrusor². Corren en dirección oblicua por detrás de la uretra proximal, y forman la uretra posterior en los varones y la uretra completa en las mujeres¹. Cuando la vejiga está relajada, estas fibras musculares circulares se cierran y actúan como esfínter², Cuando se contrae el músculo detrusor, jala el esfínter y éste se abre conforme cambia la forma de la vejiga. En la mujer, la uretra (4 cm) es más corta que en el varón (17 cm) y suele presentar menos resistencia al flujo de salida de la orina².

Otro músculo importante para la función de la vejiga es el *esfínter externo*, un músculo circular compuesto de fibras musculares estriadas que rodean a la uretra distal hasta la base de la vejiga¹. El esfínter externo opera como un mecanismo de reserva que detiene la micción mientras ocurre y mantiene la continencia frente a una presión vesical inusualmente alta. El músculo esquelético del piso pélvico contribuye también al soporte de la vejiga y al mantenimiento de la continencia.

Control neural de la función vesical

La función normal de la vejiga requiere de la interacción coordinada entre los componentes sensitivos y motores del sistema nervioso autónomo involuntario y el sistema nervioso somático voluntario¹. El componente motor del reflejo neural

que causa el vaciamiento de la vejiga es controlado por el sistema nervioso parasimpático, mientras que la relajación y la función de almacenamiento de la vejiga están controlados por el sistema nervioso simpático¹. El sistema nervioso somático proporciona el control voluntario del esfínter externo y los músculos del piso pélvico. Estas funciones son controladas por 3 centros neurológicos: los centros reflejos de la médula espinal, el centro protuberancial de la micción y los centros cortical y subcortical¹.

Centros de la médula espinal

Los centros para el control reflejo de la función vesical se localizan en los segmentos sacros (S1 a S4) y toracolumbares (T11 a L2) de la médula espinal 1 (figura 43-2).

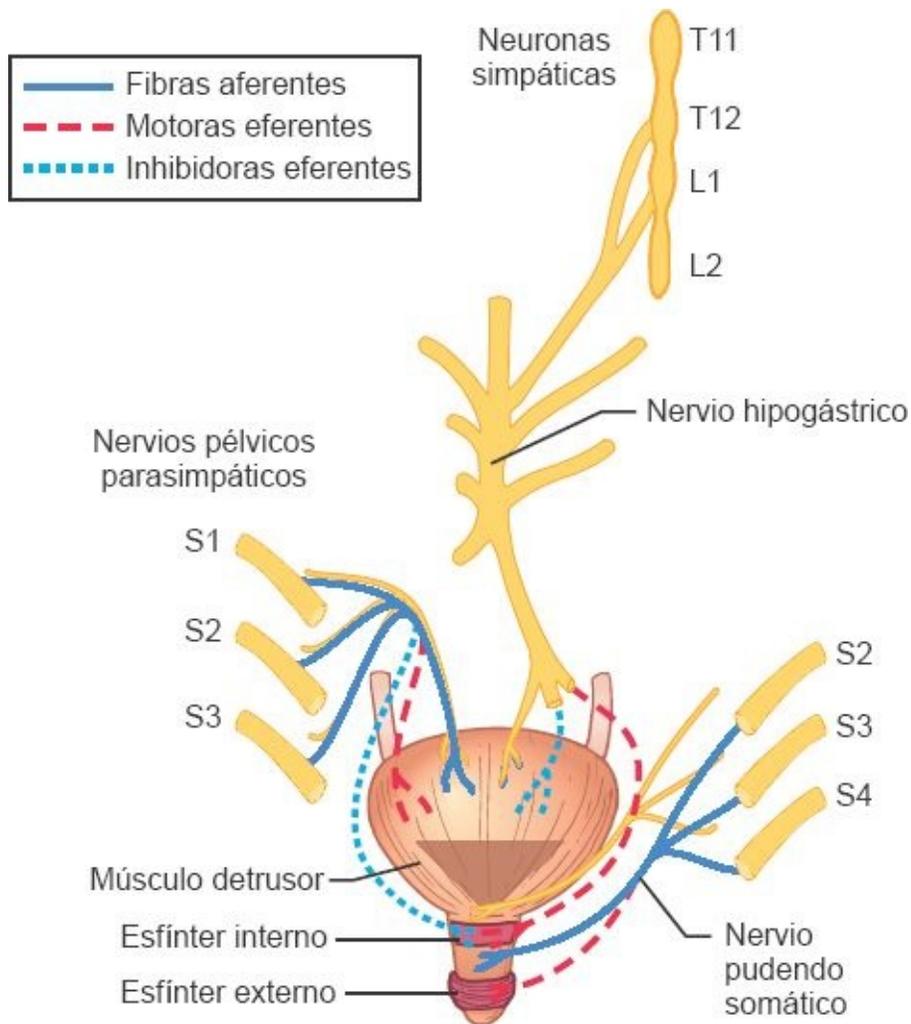


FIGURA 43-2 • Innervación de la vejiga y la uretra.

Las motoneuronas inferiores (MNI) parasimpáticas para el músculo detrusor de la vejiga se localizan en los segmentos sacros de la médula espinal; sus axones viajan hasta la vejiga con el *nervio pélvico*¹. Las MNI para el esfínter externo se localizan también en los segmentos sacros de la médula espinal. Estos MNI reciben su control desde la corteza motora a través de la vía corticoespinal y envían impulsos al esfínter externo a través del *nervio puden*¹. Debido a que tienen orígenes embrionarios diferentes, el cuello de la vejiga y el área del trígono de la vejiga, reciben el flujo de salida simpático de los segmentos toracolumbares (T11 a L2) de la médula espinal. En el varón, las vesículas seminales, el ámpula y el conducto deferente reciben también innervación simpática proveniente de los segmentos toracolumbares de la médula¹.

La información aferente proveniente de la vejiga y la uretra se conduce al sistema nervioso central (SNC) mediante fibras que viajan con los nervios parasimpático (pélvico), somático (pudendo) y simpático (hipogástrico)¹. El nervio pélvico lleva fibras sensitivas provenientes de los receptores de estiramiento en la pared de la vejiga, el nervio pudendo lleva fibras sensitivas desde el esfínter externo y los músculos pélvicos, y el nervio hipogástrico lleva fibras sensitivas provenientes del área del trígono¹.

Centro protuberancial de la micción

La coordinación inmediata del reflejo normal de la micción ocurre en el centro protuberancial de la micción, facilitado por la información descendente proveniente del prosencéfalo y la información ascendente proviene de los centros reflejos en la médula espinal^{1 a 3} (figura 43-3). Se piensa que este centro coordina la actividad del músculo detrusor y el esfínter externo. Conforme se llena la vejiga, los aferentes espinales ascendentes transmiten esta información al centro de la micción, el cual recibe también información descendente importante desde el prosencéfalo referente a claves conductuales para el vaciamiento de la vejiga y el almacenamiento de la orina. Las vías descendentes provenientes del centro protuberancial de la micción producen inhibición o relajación coordinadas del esfínter externo. El trastorno del control protuberancial de la micción, como en la lesión de médula espinal, causa una contracción de la vejiga controlada por el reflejo espinal desinhibido sin relajación del esfínter externo, una patología conocida como *dissinergia esfínter-detrusor*¹.

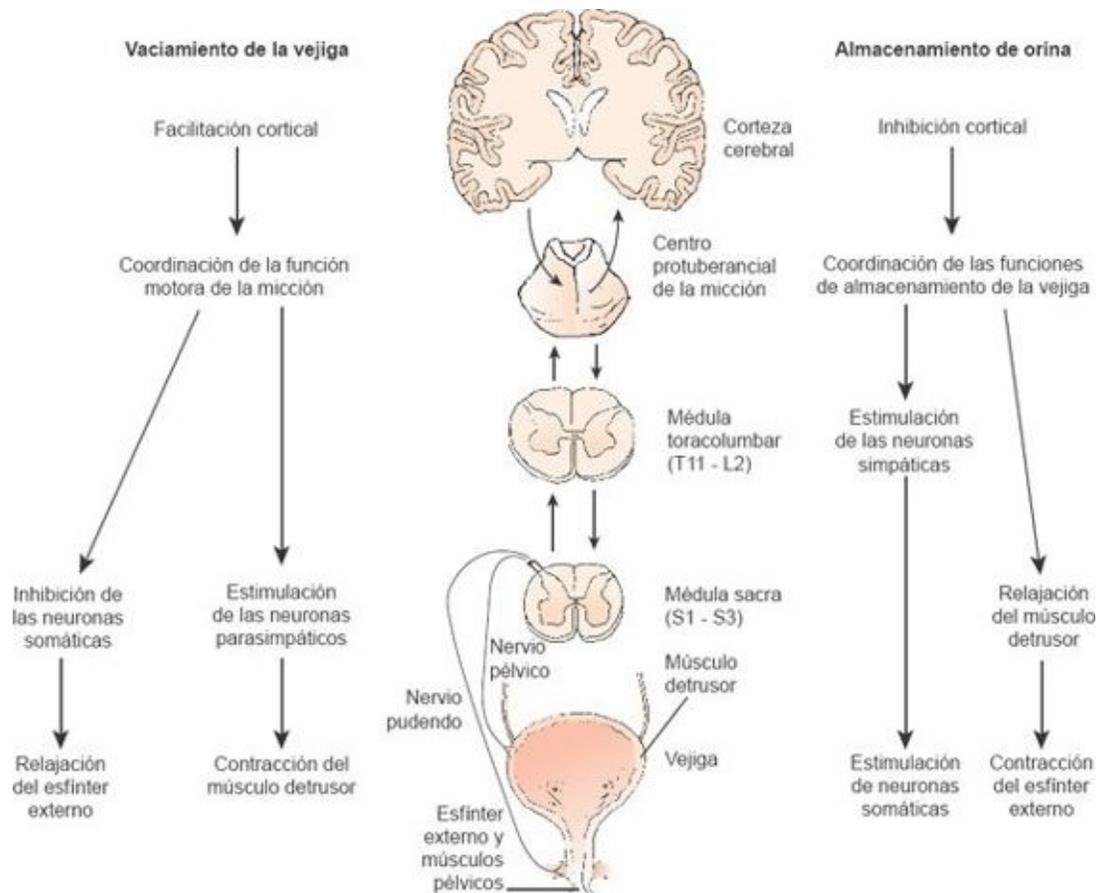


FIGURA 43-3 • Vías y centros del SNC implicados en el control de las funciones de vaciamiento de la vejiga (**izquierda**) y de almacenamiento (**derecha**). Se muestran también las vías eferentes para la micción (**izquierda**) y el almacenamiento de orina (**derecha**).

Centros corticales y subcorticales

Los centros cerebrales corticales permiten la inhibición del centro de la micción en la protuberancia y el control consciente de la micción. Las influencias neurales provenientes de los centros subcorticales en los ganglios basales modulan la respuesta contráctil. Modifican y retrasan la respuesta contráctil del detrusor durante el llenado y después modulan la actividad de expulsión de la vejiga para facilitar el vaciado completo.

Micción y mantenimiento de la continencia

Para mantener la continencia o retención de la orina, la vejiga debe funcionar como un sistema de almacenamiento de baja presión, donde la presión de la vejiga es menor que la de la uretra. Para garantizar que se cumpla esta condición, el aumento en la presión intravesical (presión interna de la vejiga) que acompaña el llenado vesical es casi imperceptible. Las elevaciones sostenidas anómalas en

las presiones intravesicales (>40 cm H₂O a 50 cm H₂O) a menudo se relacionan con reflujo vesicoureteral (es decir, un flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el uréter) y el desarrollo de dilatación ureteral. Aunque la presión en la vejiga se mantiene en niveles bajos, la presión en el esfínter permanece alta (45 cm H₂O a 65 cm H₂O) para evitar la pérdida de orina conforme se llena la vejiga.

La micción, el acto de vaciar la vejiga, comprende funciones tanto sensitivas como motoras relacionadas con el vaciamiento de la vejiga¹.

Cuando la vejiga se distiende a 150 ml a 250 ml en el adulto, se transmite la sensación de plenitud a la médula espinal y de ahí a la corteza cerebral³. Entre los 400 ml a 500 ml la persona percibe que la vejiga está llena³. Durante el acto de la micción, el músculo detrusor del fondo de la vejiga y el cuello de la vejiga se contrae sobre la orina; los orificios ureterales se cierran; el cuello de la vejiga se amplía y acorta al ser jalado hacia arriba por los músculos globulares en el fondo de la vejiga, la resistencia del esfínter interno del cuello de la vejiga se disminuye y se relaja el esfínter externo conforme la orina sale de la vejiga.

Farmacología de la micción

El sistema nervioso autónomo (SNA) y sus neuromediadores desempeñan un papel central en la micción. La innervación parasimpática de la vejiga está mediada por el neurotransmisor acetilcolina. Dos tipos de receptores colinérgicos, los nicotínicos y los muscarínicos, afectan los diversos aspectos de la micción. Los receptores *nicotínicos* (N) se encuentran en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y las neuronas posganglionares del sistema simpático y del parasimpático, así como en las placas terminales neuromusculares de las fibras de músculo estriado del esfínter externo y los músculos pélvicos. Los receptores *muscarínicos* (M) se encuentran en las terminaciones parasimpáticas posganglionares del músculo detrusor. Se han identificado varios subtipos de receptores M. Los receptores tanto M₂ como M₃ parecen mediar la actividad del músculo detrusor, y el subtipo M₃ media la activación directa de la contracción del músculo detrusor. El subtipo M₂ parece actuar en forma indirecta al inhibir la relajación del músculo detrusor mediada por el simpático^{4, 5}.

La identificación de los subtipos muscarínicos ha facilitado el desarrollo de medicamentos, agonistas muscarínicos, que se dirigen de manera selectiva sólo a las estructuras vesicales al mismo tiempo que minimizan los efectos secundarios indeseables⁶. Sin embargo, muchas personas presentan aún efectos secundarios de algunos agonistas muscarínicos no selectivos, que incluyen confusión,

pérdida de la memoria y somnolencia⁷. Aun cuando la innervación simpática no es esencial para el acto de la micción, permite que la vejiga almacene un gran volumen sin que exista un escape involuntario de orina, un mecanismo que concuerda con la función de luchar o huir favorecido por el sistema nervioso simpático. La vejiga tiene receptores α_1 y β_2 adrenérgicos. Los receptores β_2 -adrenérgicos se encuentran en el músculo detrusor. Producen la relajación del músculo detrusor, y aumentan el volumen de la vejiga en el que se desencadena el reflejo de la micción. Los receptores α_1 -adrenérgicos se encuentran en el área del trígono, que incluye la musculatura intramural de los uréteres, el cuello de la vejiga y el esfínter interno. La activación de los receptores α_1 -adrenérgicos produce la contracción de estos músculos. La actividad simpática cesa cuando se activa el reflejo de la micción. Durante la eyaculación masculina, que es mediada por el sistema nervioso simpático, la musculatura del área del trígono, del cuello de la vejiga y la uretra prostática se contrae y evita el reflujo de líquido seminal hacia la vejiga.

Debido a sus efectos sobre la función vesical, los fármacos que activan o bloquean de manera selectiva el flujo de salida SNA o la actividad del receptor alteran la eliminación de la orina⁶. La tabla 43-1 describe la acción de grupos de fármacos que deterioran la función vesical o que se utilizan en el tratamiento de los trastornos de la micción. Muchas de las preparaciones antigripales de venta sin receta contienen agonistas α_1 -adrenérgicos y muchos fármacos antihistamínicos tienen propiedades anticolinérgicas. Estos fármacos causan retención urinaria. Además, muchos antidepresivos y fármacos antipsicóticos tienen también acciones anticolinérgicas que con frecuencia causan retención urinaria, lo cual pone a las personas en riesgo de infecciones urinarias⁶.

Continencia en los niños

En los lactantes y niños menores, la micción es un acto involuntario que se desencadena por un reflejo de la médula espinal; cuando la vejiga se llena hasta cierta capacidad, se contrae el músculo detrusor y se relaja el esfínter externo. Conforme crece el niño, la vejiga se agranda gradualmente, con un aumento en la capacidad en onzas, que se aproxima a la edad del niño más 2, en promedio⁸,⁹. Esta fórmula aplica hasta la edad de 12 a 14 años⁹. Conforme crece la vejiga y aumenta su capacidad, el tono del esfínter externo aumenta. El entrenamiento del control de esfínteres empieza entre los 2 a 3 años de edad cuando el niño está consciente de la necesidad de orinar. El control consciente de la función de la vejiga depende del (1) el crecimiento normal de la vejiga, (2) la mielinización de

los aferentes ascendentes que señalan la conscientización del llenado de la vejiga, (3) el desarrollo del control cortical y la comunicación descendente con el centro sacro de la micción, (4) la capacidad de apretar en forma consciente el esfínter externo para evitar la incontinencia y (5) la motivación del niño para mantenerse seco. Lo típico es que las niñas logren la continencia antes que los niños y que el control de la defecación se logre antes que el control de la micción.

TABLA 43-1 ACCIÓN DE LOS GRUPOS DE FÁRMACOS SOBRE LA FUNCIÓN VESICAL

FUNCIÓN	GRUPOS DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN
Músculo detrusor		
Aumento del tono y contracción	Fármacos colinérgicos	Estimulan los receptores parasimpáticos que causan la contracción del detrusor
Inhibición de la relajación del músculo detrusor durante el llenado	β_2 -bloqueadores adrenérgicos	Bloquean los β_2 -receptores que producen la relajación del músculo detrusor
Disminución del tono	Fármacos anticolinérgicos y fármacos con acción anticolinérgica	Bloquean los receptores muscarínicos que causan la contracción del músculo detrusor
	Bloqueadores del canal del calcio	Interfieren con el influjo de calcio para apoyar la contracción del músculo liso del detrusor
Esfínter interno de la vejiga		
Aumento de tono	Agonistas α_1 -adrenérgicos	Activan los α_1 -receptores que producen la contracción del músculo liso del esfínter interno
Disminución de tono	Bloqueadores α_1 -adrenérgicos	Bloquean la contracción del músculo liso del esfínter interno
Esfínter externo		
Disminución del tono	Relajantes del músculo esquelético	Reducen el tono del esfínter externo al actuar en el nivel de la médula espinal o con la interferencia de la liberación de calcio en las fibras musculares.

PUNTOS CLAVE

FUNCIÓN VESICAL

- El control de las funciones de almacenamiento y vaciamiento de la vejiga comprenden un control tanto involuntario (SNA) como voluntario (sistema nervioso somático).
- Los músculos estriados en el esfínter externo y el piso pélvico, los cuales están inervados por el sistema nervioso somático, proporcionan el control voluntario de la micción y el mantenimiento de la continencia

Métodos diagnósticos de evaluación de la estructura y función vesicales

La estructura y función de la vejiga se evalúa mediante varios métodos¹⁰. Los

informes u observaciones de la frecuencia, dificultad para iniciar la micción y esfuerzo para orinar, y un chorro débil o interrumpido son indicativos de obstrucción del flujo de salida. La palpación y percusión proporcionan información acerca de la distensión vesical.

Exploración física

El volumen de orina residual posmiccional (ORPM) proporciona información acerca del vaciamiento de la vejiga. Se calcula mediante palpación y percusión abdominal. El sondeo y la ecografía se utilizan para obtener mediciones específicas de la ORPM. Un valor de ORPM menor de 50 ml se considera un vaciamiento vesical adecuado y más de 200 ml indica vaciamiento vesical inadecuado¹⁰.

La exploración pélvica se utiliza en las mujeres para evaluar las condiciones de la piel del perineo, el tono muscular perivaginal, atrofia genital, prolapso pélvico (p. ej., cistocele, rectocele, prolapso uterino), masa pélvica u otros padecimientos que deterioran la función vesical. La exploración bimanual (es decir, palpación pélvica y abdominal) se utiliza para evaluar el volumen de ORPM. La exploración rectal se utiliza para hacer pruebas de sensibilidad perineal, tono del esfínter, impacción fecal y masa rectal. Se utiliza también para evaluar el contorno de la próstata en los varones.

Estudios radiológicos y de laboratorio

Las pruebas en orina proporcionan información acerca de la función renal e infecciones de vías urinarias. La presencia de bacteriuria o piuria indican infección de vías urinarias y la posibilidad de obstrucción de vías urinarias. Las pruebas en sangre (es decir, nitrógeno ureico en sangre y creatinina) proporcionan información acerca de la función renal.

Las estructuras de la vejiga se visualizan en forma indirecta mediante las placas de radiografía abdominal y utilizando la urografía excretora, la cual comprende el empleo de un medio de contraste radioopaco, tomografía computarizada (TC), imagen por resonancia magnética (IRM) o ecografía. La cistoscopia permite la visualización directa de la uretra, vejiga y orificios ureterales¹⁰.

Estudio ecográfico de la vejiga. El estudio ecográfico de la vejiga proporciona un método no invasivo de calcular el volumen de la vejiga, como el ORPM¹⁰. El dispositivo utiliza la reflexión ultrasónica para diferenciar la vejiga urinaria del tejido circundante. Un sistema informatizado calcula y muestra el volumen de la vejiga. El dispositivo se utiliza para determinar la necesidad de sondeo, para la

evaluación y diagnóstico de retención urinaria, para medir los volúmenes ORPM y para facilitar el sondeo dependiente del volumen o dependiente del tiempo o los programas de entrenamiento de esfínteres.

Estudios urodinámicos

Los estudios urodinámicos se utilizan para estudiar la función vesical y problemas de micción. Mediante los estudios urodinámicos es posible valorar 3 aspectos de la función vesical: cambios de presión en vejiga, uretra e intraabdominales; las características del flujo urinario; y la actividad de los músculos estriados del esfínter externo y el piso pélvico¹¹. Las pruebas urodinámicas específicas incluyen uroflujometría, cistometría, perfil de presión uretral y electromiografía del esfínter (EMG). A menudo tiene ventajas evaluar varios componentes de la función vesical de manera simultánea.

Uroflujometría. La uroflujometría mide la velocidad del flujo (mililitros por minuto) durante la micción¹¹. Se hace con frecuencia mediante el empleo de un dispositivo de registro de peso localizado en el fondo de un cómodo. Conforme la persona sometida a la prueba orina, el peso del cómodo aumenta. Este cambio de peso se registra en forma electrónica y después se analiza como volumen (el peso se convierte en mililitros) frente al tiempo.

Cistometría. La cistometría se utiliza para medir la presión vesical durante el llenado y la micción. Proporciona información valiosa acerca de la capacidad total de la vejiga, las presiones intravesicales durante el llenado de la vejiga y la capacidad de percibir la plenitud de la vejiga y el deseo de orinar, la capacidad de la vejiga de contraerse y mantener una contracción, las contracciones vesicales desinhibidas y la capacidad de inhibir la micción¹¹. La prueba se hace permitiendo el llenado fisiológico de la vejiga con orina y registrando la presión intravesical durante el ciclo de micción o mediante el empleo de una sonda para llenar la vejiga con agua y medir la presión intravesical contra el volumen de agua instilado dentro de la vejiga¹¹.

En una vejiga con función normal, la sensación de plenitud vesical se percibe por primera vez cuando la vejiga contiene 100 a 200 ml de orina mientras que la presión de la vejiga se mantiene constante alrededor de 8 cm H₂O a 15 cm H₂O. El deseo de orinar ocurre cuando la vejiga está llena (la capacidad normal es de 400 ml a 500 ml). En este punto, ocurre una sensación definitiva de plenitud, la presión se eleva en forma aguda a 40 cm H₂O al 100 cm H₂O y ocurre la micción alrededor de la sonda¹⁰. La continencia urinaria

requiere que la presión de la uretra supere la presión de la vejiga. Si la resistencia uretral es alta debido a una obstrucción, se requiere de una mayor presión, un estado que se detecta mediante cistometría.

Perfil de presión uretral. El perfil de presión neutral se utiliza para evaluar los cambios de presión intraluminal a lo largo de la uretra con la vejiga en reposo¹¹. Proporciona información acerca de la actividad del músculo liso a lo largo de la uretra. Esta prueba se hace utilizando el método de infusión, el método de sonda de membrana o el transductor de micropunta. El método de infusión implica la inserción de una pequeña sonda uretral de doble lumen, seguido de la infusión de agua dentro de la vejiga y la medición de los cambios en la presión uretral conforme la sonda se saca con lentitud.

Electromiografía del esfínter. La EMG del esfínter permite que se estudie la actividad de los músculos estriados (voluntarios) del área perineal¹¹. La actividad se registra con un electrodo de tapón anal, un electrodo de sonda, electrodos adhesivo en la piel o electrodos de aguja¹⁰. La colocación del electrodo se basa en los grupos de músculos que se van a estudiar. La prueba suele hacerse junto con las pruebas urodinámicas como la cistometría y uroflujometría.

EN RESUMEN

Aunque la función de los riñones es la formación de orina y la regulación de los líquidos corporales, es la vejiga la que almacena y controla su eliminación. La micción es una función del SNA periférico, sujeta a facilitación o inhibición desde los centros neurológicos superiores. El sistema nervioso parasimpático controla la

función del músculo detrusor y el esfínter interno; sus cuerpos celulares se localizan en S1 a S3 de la médula espinal y se comunican con la vejiga a través del nervio pélvico. El control simpático eferente se origina en el nivel toracolumbar (T11 a L2) de la médula espinal y produce relajación del músculo detrusor y contracción del esfínter interno. El músculo esquelético que se encuentra en el esfínter externo y a los músculos pélvicos que sostienen la vejiga los inerva el nervio pudendo, el cual sale del nivel médula espinal sacro (S2 a S4). El centro protuberancial de la micción coordina la acción del músculo detrusor y el esfínter externo, mientras que los centros corticales permiten el control consciente de la micción.

La estructura y función de la vejiga se evalúan mediante la exploración física, estudios radiológicos y de laboratorio, estudios urodinámicos que miden las presiones vesical, uretral y abdominal; las características del flujo

urinario y la actividad del músculo esquelético del esfínter externo.

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN VESICAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las causas de y los cambios compensadores que ocurren con la obstrucción de las vías urinarias.
- Diferenciar las lesiones que producen disfunción del almacenamiento relacionada con la vejiga espástica de los que produce la disfunción de vaciamiento relacionada con vejiga flácida en términos del nivel de las lesiones y sus efectos en la función vesical.
- Definir incontinencia y diferenciar entre incontinencia de esfuerzo, incontinencia por vejiga hiperactiva/de urgencia e incontinencia por rebosamiento.

Las alteraciones en la función vesical incluyen obstrucción urinaria con retención o estasis de la orina e incontinencia urinaria con pérdida involuntaria de orina. Aunque ambos padecimientos tienen efectos casi opuestos en la micción, en ocasiones tienen causas similares. Son el resultado de cambios estructurales en la vejiga, uretra o los órganos circundantes o por deterioro del control neurológico de la función vesical.

Obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis

Las obstrucciones de vías urinarias se clasifican de acuerdo con la causa (congénita o adquirida), grado (parcial o completa), duración (aguda o crónica) y el nivel (vías urinarias superiores o inferiores)¹². En la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis, la orina se produce en forma normal en los riñones pero se retiene en la vejiga. Debido a que es posible que se produzca reflujo vesicoureteral y cause daño renal, la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis es un trastorno grave.

Los sitios frecuentes de obstrucciones congénitas son el meato externo (es decir, estenosis del meato) en los varones y justo dentro del meato urinario

externo en las mujeres. Otra causa congénita de estasis urinaria es el daño a los nervios sacros que se observa en la espina bífida y el mielomeningocele.

Las causas adquiridas de obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis son numerosas. En los varones, la causa adquirida de obstrucción urinaria más importante es la compresión externa causada por el crecimiento de la glándula prostática. En varones y mujeres, la gonorrea y otras infecciones de transmisión sexual contribuyen a la incidencia de estenosis uretrales producidas por infección. Los tumores vesicales y la invasión secundaria de la vejiga por tumores que surgen en estructuras que rodean a la vejiga y la uretra comprimen el cuello de la vejiga y la uretra, y causan obstrucción. Debido a la proximidad de las estructuras afectadas, el estreñimiento y la impacción fecal en ocasiones comprimen la uretra y producen obstrucción uretral.

Cambios de compensación y descompensación

El cuerpo compensa la obstrucción del flujo de salida urinario con mecanismos diseñados a evitar la retención urinaria. Estos mecanismos se dividen en 2 etapas: una etapa de compensación y una etapa de descompensación¹¹. El grado al cual ocurren estos cambios y sus efectos sobre la estructura de la vejiga y la función urinaria dependen del grado de obstrucción, la rapidez con la cual ocurre y la presencia de otros factores contribuyentes, como deterioro neurológico e infección.

Durante la etapa temprana de la obstrucción, la vejiga empieza a hipertrofiarse y se vuelve hipersensible a los estímulos aferentes que se originan desde los receptores de estiramiento en la pared vesical. Se disminuye la capacidad de suprimir la micción y la contracción vesical se vuelve tan fuerte que se produce casi un espasmo vesical. Existe urgencia, en ocasiones hasta el punto de incontinencia y frecuencia durante el día y la noche¹¹.

Si continúa y progresa la obstrucción empiezan a ocurrir los cambios compensadores. Existe una mayor hipertrofia del músculo vesical, en ocasiones, el grosor de la pared vesical se duplica y la presión generada por la contracción del detrusor aumenta desde una normal de 20 cm H₂O a 40 cm H₂O hasta 50 a 100 cm H₂O para superar la resistencia de la obstrucción. Conforme aumenta la fuerza necesaria para expeler la orina desde la vejiga, los mecanismos compensadores se vuelven ineficaces y causan fatiga muscular antes de completar el vaciamiento. Después de unos minutos, es posible iniciar de nuevo la micción y completarla, lo que provoca la frecuencia de la micción.

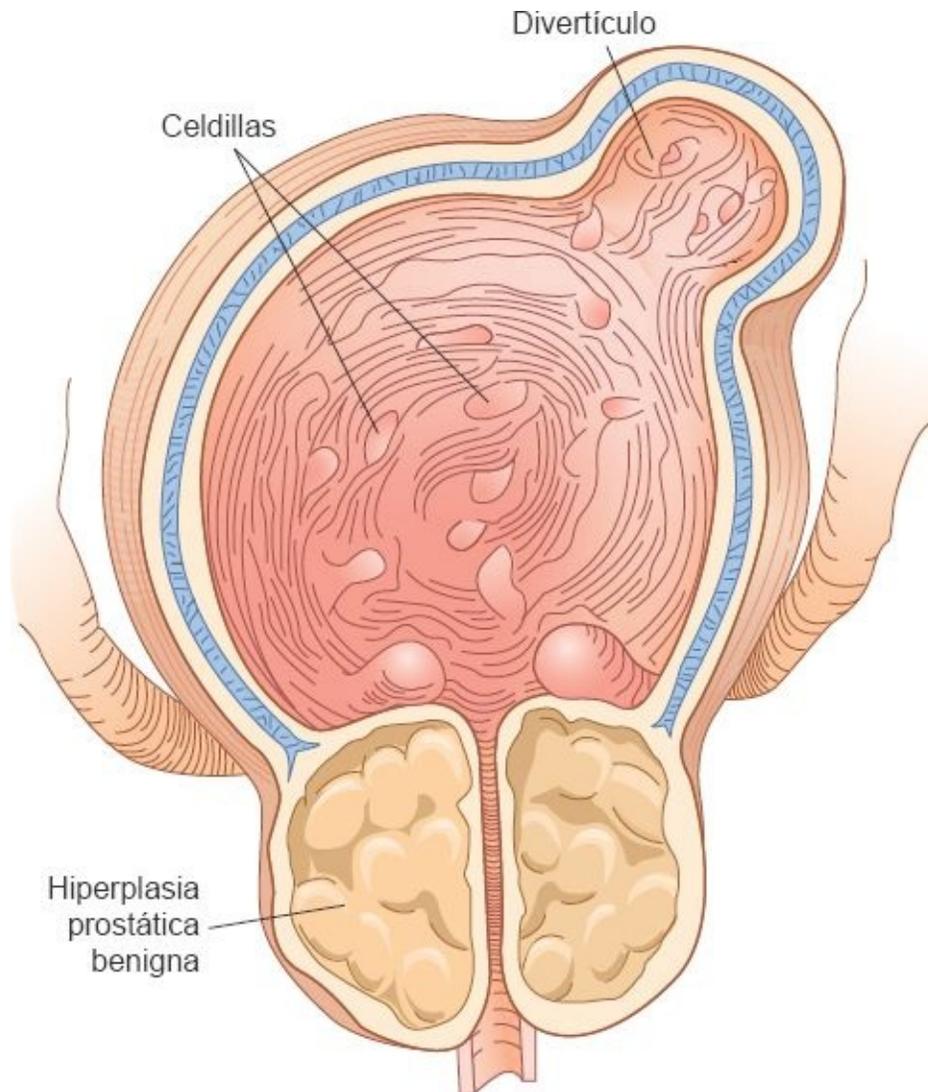


FIGURA 43-4 • Cambios destructivos de la pared vesical con el desarrollo de divertículo causado por hipertrofia prostática benigna.

En la superficie interna de la vejiga se forman pliegues suaves. Con la obstrucción continua del flujo de salida, esta superficie suave se reemplaza con estructuras de tejido grueso (es decir, fibras de músculo liso hipertrofiadas) denominadas *trabéculas*. Pequeñas bolsas de tejido mucoso, denominadas *celdillas*, se desarrollan con frecuencia entre los pliegues trabeculares¹¹. Estas bolsas forman divertículos cuando se extienden entre las fibras reales del músculo vesical (figura 43-4). Debido a que los divertículos no tienen músculo, no son capaces de contraerse para sacar la orina hacia la vejiga y son frecuentes las infecciones secundarias causadas por estasis.

Junto con la hipertrofia de la pared vesical, existe hipertrofia del área del trígono y el reborde interureteral, el cual se localiza entre los 2 uréteres. Esto

causa presión retrógrada sobre los uréteres, el desarrollo de hidrouréteres (es decir, uréteres dilatados llenos de orina) y, con el tiempo, daño renal. La estasis urinaria predispone a infecciones de vías urinarias¹¹.

Cuando los mecanismos de compensación ya no son efectivos, empiezan a aparecer signos de descompensación. El período de la contracción del músculo detrusor se vuelve demasiado corto para sacar por completo la orina y queda orina residual en la vejiga. En este punto, los síntomas de obstrucción, frecuencia de micción, dificultad para iniciar la micción, necesidad de pujar para iniciar la micción, un chorro débil y pequeño, y terminación del chorro antes de que se vacíe por completo la vejiga, se hacen más pronunciados. Con la descompensación progresiva, la vejiga se vuelve muy estirada, con un volumen de orina residual de 1 000 ml a 3 000 ml¹¹.

RECUADRO 43-1

SIGNOS DE OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO DE SALIDA Y RETENCIÓN URINARIA

Distensión vesical.
dificultad para iniciar la micción.
Esfuerzo para iniciar la micción.
Chorro pequeño y débil.
Frecuencia.
Sensación de que no se vacía la vejiga.
Incontinencia por rebosamiento.

En este punto, pierde su poder de contracción y ocurre la incontinencia por rebosamiento. Los signos de obstrucción del flujo de salida y la retención urinaria se resumen en el recuadro 43-1.

Tratamiento de la obstrucción de vías urinarias inferiores

El tratamiento inmediato para la obstrucción de vías urinarias inferiores y estasis está dirigido a aliviar la distensión vesical. Esto suele lograrse mediante la colocación de sonda vesical. Debe corregirse el estreñimiento y la impacción fecal. El tratamiento a largo plazo se dirige a corregir el problema que causa la

obstrucción.

Trastornos de vejiga neurogénica

La vejiga urinaria es única en que es probablemente el único órgano visceral inervado autónomamente que se encuentra bajo control del SNC. El control neural de la función de la vejiga se llega a interrumpir en cualquier nivel. Es posible que se interrumpa en el nivel de los nervios periféricos que conectan la vejiga con el centro del reflejo de micción en la médula sacra, el centro protuberancial de la micción o los centros corticales que participan en el control voluntario de la micción¹¹ (figura 43-3).

Los trastornos neurogénicos de la función vesical se manifiestan con frecuencia en 1 de 2 formas: incapacidad de almacenar la orina (disfunción de vejiga espástica) o incapacidad de vaciar la orina (disfunción de vejiga flácida). La disfunción de vejiga espástica suele ser el resultado de lesiones neurológicas localizadas por arriba del nivel de los reflejos de micción sacros, mientras que la disfunción de vejiga flácida es el resultado de lesiones en el nivel de los reflejos de la micción sacros o los nervios periféricos que inervan la vejiga. Además de los trastornos de la función del músculo detrusor, el trastorno de la micción ocurre cuando se altera el control neurológico de la función del esfínter externo. Algunos padecimientos, como el accidente cerebrovascular y la enfermedad de Parkinson, afectan las funciones vesicales tanto de almacenamiento como de vaciamiento. La tabla 43-2 describe las características de la vejiga neurogénica según el nivel de la lesión.

Vejiga espástica: incapacidad de almacenar orina

La incapacidad de almacenar orina es el resultado de padecimientos que causan espasmo reflejo de la vejiga y una disminución en el volumen de la vejiga. Por lo general, la causan padecimientos que producen daño neural parcial o amplio por arriba del centro del reflejo de la micción en la médula sacra (figura 43-3). Como resultado, los reflejos segmentarios regulan la función vesical sin el control de los centros cerebrales superiores¹¹. El grado de espasticidad y disfunción vesical dependen del nivel y el grado de disfunción neurológica. Por lo general, están afectadas tanto las neuronas del SNA, que controlan la función vesical, como las neuronas somáticas, que controlan la función de los músculos estriados en el esfínter externo. En algunos casos, existe dissinergia detrusor-esfínter con una falta de coordinación de la contracción y relajación del detrusor y los músculos del esfínter externo. Las causas más frecuentes de la disfunción

vesical espástica son las lesiones en la médula espinal, como una herida en la médula espinal, disco intervertebral herniado, lesiones vasculares, tumores y mielitis¹¹. Otros padecimientos neurológicos que afectan la micción son el accidente cerebrovascular, la esclerosis múltiple y los tumores cerebrales.

NIVEL DE LA LESIÓN	CAMBIO EN LA FUNCIÓN VESICAL	CAUSAS FRECUENTES
Corteza sensitiva, corteza motora o vía corticoespinal	Pérdida de la capacidad de percibir el llenado vesical; micción de poco volumen y fisiológicamente normal que ocurre en forma repentina y es difícil de inhibir	Accidente cerebrovascular y edad avanzada
Ganglios basales o vía extrapiramidal	Se provocan contracciones repentinas del detrusor sin aviso previo y son difíciles de controlar; la contracción de la vejiga es más corta de lo normal y no produce un vaciamiento completo de la vejiga	Enfermedad de Parkinson
Centro protuberancial de la micción o vías comunicantes en la médula espinal	Se provocan contracciones repentinas del detrusor sin aviso previo y son difíciles de controlar; la contracción de la vejiga es más corta de lo normal y no produce un vaciamiento completo de la vejiga	Lesión de médula espinal
Médula sacra o raíces nerviosas	La vejiga arrefléxica se llena pero no se contrae; ocurre pérdida del tono del esfínter externo cuando la lesión afecta las motoneuronas α -adrenérgica o el nervio pudendo	Lesión a la médula sacra o las raíces espinales
Nervio pélvico	Un aumento del llenado y deterioro del control del esfínter causan un aumento en la presión intravesical	Cirugía radical pélvica
Vías sensitivas periféricas autónomas	Ocurre un llenado excesivo de la vejiga debido a la pérdida de la capacidad de percibir el llenado vesical	Neuropatías diabéticas, esclerosis múltiple

Disfunción vesical causada por lesión de médula espinal. Los efectos inmediatos y tempranos de la lesión de médula espinal sobre la función vesical son bastante diferentes a los que siguen a la recuperación de la lesión inicial. Durante el período inmediato después de la lesión espinal, se desarrolla un estado de *shock* espinal, durante el cual todos los reflejos, incluyendo el reflejo de la micción, están deprimidos. Durante esta etapa la vejiga pierde su tono y la capacidad de contraerse. Es necesaria la colocación de sonda vesical para prevenir lesión a las estructuras urinarias relacionada con la distensión excesiva de la vejiga. Es preferible el sondeo intermitente.

Después de la etapa aguda de lesión de médula espinal, la respuesta de la micción cambia de un reflejo de vía larga a un reflejo segmentario. Debido a que el reflejo sacro permanece intacto, los estímulos generados por los receptores de estiramiento de la vejiga durante el llenado producen contracciones espontáneas frecuentes del músculo detrusor. Esto crea una vejiga pequeña hiperactiva sujeta a presiones altas y con contracciones vesicales sin inhibición y de corta duración. La micción se interrumpe, es involuntaria o incompleta. Ocurre dilatación del esfínter interno y espasticidad del esfínter externo y de los músculos perineales inervados por motoneuronas superiores, todo lo cual produce resistencia al vaciamiento vesical. Se desarrolla hipertrofia del trígono, lo que a menudo conduce a reflujo vesicoureteral y riesgo de daño renal.

La vejiga espástica debida a lesiones de médula espinal en el nivel cervical

se acompaña a menudo de un estado conocido como *hiperreflexia autónoma*. Debido a que la lesión interrumpe el control del SNC de los reflejos simpáticos en la médula espinal, en ocasiones se desencadena una hipertensión grave, bradicardia y diaforesis por la inserción de una sonda o una sobredistensión leve de la vejiga¹².

Vejiga neurogénica sin inhibición. Después de un accidente cerebrovascular, durante las etapas tempranas de la esclerosis múltiple o como resultado de lesiones localizadas en los centros inhibidores de la corteza o la vía piramidal, en ocasiones se desarrolla una forma leve de vejiga neurogénica refleja denominada *vejiga sin inhibición*. Con este tipo de trastorno, el arco reflejo sacro y la sensibilidad se retienen, el chorro urinario es normal y no existe orina residual. Sin embargo, la capacidad vesical está disminuida debido al aumento del tono y espasticidad del músculo detrusor.

Dissinergia detrusor-esfínter. Dependiendo del nivel de la lesión, es posible que se vea afectada la actividad coordinada del músculo detrusor y el esfínter externo. Las lesiones que afectan el centro protuberancial de la micción o impiden la comunicación entre el centro de la micción y los centros de la médula espinal interrumpen la actividad coordinada del músculo detrusor y el esfínter externo. A esta condición se le denomina *dissinergia detrusor-esfínter*. En vez de relajarse durante la micción, el esfínter externo se contrae. Esto conduce a presiones intravesicales elevadas, reflujo vesicoureteral y daño renal.

Tratamiento de la vejiga espástica. Entre los métodos que se utilizan para tratar la vejiga espástica y la dissinergia detrusoresfínter están la administración de medicamentos anticolinérgicos para disminuir la hiperactividad de la vejiga y el sondeo vesical para vaciar la vejiga. Se realiza una esfinterotomía (resección quirúrgica del esfínter externo) o se coloca una endoprótesis uretral implantable para disminuir la resistencia al flujo de salida en personas en las que no es posible manejarlas con medicamentos y procedimientos de sondeo. Una alternativa a la resección quirúrgica del esfínter externo es la inyección de toxina botulínica tipo A (TBT-A) para producir parálisis de los músculos estriados en el esfínter externo.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE VEJIGA NEUROGÉNICA

- La disfunción de la vejiga espástica es el resultado de lesiones neurológicas por arriba del nivel de la médula sacra que permiten que las neuronas en el centro de la micción funcionen de manera refleja sin el control de los centros superiores del SNC.
- La disfunción de vejiga flácida es el resultado de trastornos neurológicos que afectan las motoneuronas en la médula sacra o los nervios periféricos que controlan la contracción del músculo detrusor y el vaciamiento vesical.

Vejiga flácida: incapacidad de vaciar la orina

La incapacidad de vaciar la vejiga se debe a disfunción de vejiga flácida, neuropatías periféricas que interrumpen la comunicación aferente o eferente entre la vejiga y la médula espinal, o padecimientos que evitan la relajación del esfínter externo (figura 43-3).

Disfunción de vejiga flácida. La arreflexia del músculo detrusor o la vejiga neurogénica flácida ocurre cuando existe una lesión en el centro de la micción en la médula sacra, la cola de caballo o los nervios sacros que inervan la vejiga¹¹. La atonía del músculo detrusor y la pérdida de percepción de la plenitud de la vejiga permite el estiramiento excesivo del músculo detrusor que contribuye a contracciones vesicales débiles e ineficaces. El tono del esfínter externo y el de los músculos perineales está disminuido. No ocurre la micción voluntaria, pero es posible lograr un vaciamiento bastante eficiente aumentando la presión intraabdominal y aplicando presión suprapúbica manual. Entre las causas de vejiga neurogénica flácida se encuentran traumatismo, tumores y anomalías congénitas (p. ej., espina bífida, mielomeningocele).

Disfunción vesical causada por neuropatías periféricas. Además de las lesiones del SNC y los padecimientos que trastornan la función vesical, es posible que se presenten trastornos de los nervios periféricos (pélvico, pudiendo ser hipogástrico) que inervan los músculos de la micción. Estas neuropatías interrumpen de manera selectiva las vías motoras o sensitivas de la vejiga o ambas.

La atonía de la vejiga con disfunción es una complicación frecuente de la diabetes mellitus¹¹. El trastorno en un principio afecta los axones sensitivos de la vejiga urinaria sin compromiso del nervio pudendo. Esto provoca volúmenes residuales importantes después de la micción, que en ocasiones se complican con infección. Con frecuencia existe la necesidad de hacer esfuerzo, acompañado de dificultad para iniciar la micción, debilidad del chorro, goteo posmiccional y

sensación de vaciamiento vesical incompleto¹¹. Las principales complicaciones son reflujo vesicoureteral e infección de vías urinarias ascendente. Debido a que las personas con diabetes, están en riesgo de desarrollar nefropatía, la estasis urinaria y el reflujo tienen efectos nocivos graves en la función renal. El tratamiento consiste de educación del paciente, que incluye la necesidad de orinar con frecuencia (p. ej., cada 3 h a 4 h mientras está despierto), utilizar compresión abdominal para lograr un vaciamiento completo de la vejiga y sondeo intermitente cuando sea necesario.

Esfínter externo que no se relaja

Otro padecimiento que afecta la micción y la función vesical es el esfínter externo que no se relaja. Este trastorno suele relacionarse con un retraso en la maduración, regresión del desarrollo, trastornos psicomotores o lesiones que provocan irritación local. Es posible que la relajación inadecuada del esfínter externo sea el resultado de ansiedad o depresión. Cualquier irritación local llega a producir espasmos del esfínter a través de información sensitiva aferente proveniente del nervio pudiendo, que incluyen vaginitis, inflamación perineal e inflamación o irritación de la uretra. En los varones, la prostatitis crónica contribuye a deterioro de la relajación del esfínter externo.

Tratamiento de los trastornos de vejiga neurogénica

Los objetivos del tratamiento de los trastornos de vejiga neurogénica se enfocan en la prevención de la sobredistensión de la vejiga, las infecciones de vías urinarias y el daño renal potencialmente mortal, así como la reducción de los efectos sociales y psicológicos indeseables de este trastorno. Los métodos utilizados en el tratamiento de los trastornos de la vejiga neurogénica se individualizan con base en el tipo de lesión neurológica de la que se trate; la información obtenida mediante la historia clínica, que incluyen la ingesta de líquidos; reporte u observación de los patrones de micción; presencia de otros problemas de salud; estudios urodinámicos cuando estén indicados; y la capacidad de la persona de participar en el tratamiento. Los métodos de tratamiento incluyen sondeo, entrenamiento de la vejiga, manipulación farmacológica de la función vesical y cirugía.

Sondeo. El sondeo comprende la inserción de una sonda de tamaño pequeño, de látex o silicona, dentro de la vejiga a través de la uretra. La sonda se inserta una sola vez para alivio temporal de la distensión vesical, se deja de manera permanente (es decir, una sonda de retención) o se inserta en forma intermitente. Con la sobredistensión aguda de la vejiga, por lo general no se saca más de 1

000 ml de orina cada vez. La teoría detrás de esta limitación es que si se quita más de esta cantidad en una sola vez se libera la presión sobre los vasos sanguíneos de la pelvis y se predispone a alteraciones en la función circulatoria.

Las sondas permanentes en ocasiones se utilizan cuando existe retención urinaria o incontinencia en personas enfermas o debilitadas, o cuando no son factibles los métodos conservadores o quirúrgicos de corrección de la incontinencia. El uso de las sondas vesicales permanentes en paciente con lesión de médula espinal ha mostrado producir varias complicaciones, que incluyen infecciones de vías urinarias, pielonefritis y litiasis renal. Debido a que las sondas ureterales a menudo producen irritación y lesión ureteral, se utilizan las sondas suprapúbidas en personas que requieren de drenaje prolongado con sonda vesicoureteral^{13, 14}.

El sondeo intermitente se emplea para el tratamiento de la retención urinaria o el vaciamiento incompleto secundario a diversos trastornos neurológicos u obstructivos¹¹. Si se utilizan de manera adecuada, evita la sobredistensión de la vejiga y la irritación uretral, permite más libertad de actividad y proporciona una distensión periódica de la vejiga para evitar la atonía muscular. A menudo se utiliza con la manipulación farmacológica para lograr continencia. Cuando es posible, se aprende y se maneja como un procedimiento de autocuidado (es decir, el autosondeo intermitente).

Suele utilizarse un procedimiento aséptico para el autosondeo. Se lleva a cabo a intervalos de 3 h a 4 h para prevenir la sobredistensión de la vejiga. Los mejores resultados se obtienen si se permite que se acumulen sólo 300 ml a 400 ml en la vejiga entre sondeos. Si se sigue este plan, existe menos probabilidad de que ocurra disreflexia autónoma.

Reentrenamiento de la vejiga. El reentrenamiento de la vejiga difiere según el tipo de trastorno¹⁵. Los métodos utilizados para el reentrenamiento de la vejiga incluyen vigilancia del consumo de líquidos para prevenir las infecciones de vías urinarias y el control de la osmolalidad y el volumen de la orina, desarrollo de horarios de micción y la adopción de posturas corporales que faciliten la micción. El consumo adecuado de líquidos es necesario para evitar las infecciones de vías urinarias, cuyos efectos irritantes aumentan la irritabilidad vesical y el riesgo de incontinencia urinaria y daño renal. El consumo de líquidos debe balancearse para evitar la sobredistensión de la vejiga durante la noche. El desarrollo de horarios para orinar evita la sobredistensión de la vejiga. Los métodos utilizados para el reentrenamiento de la vejiga dependen del tipo de lesión que causó el trastorno¹⁵. En la vejiga neurogénica espástica se utilizan métodos diseñados para desencadenar el reflejo de la micción sacro y en la

vejiga neurogénica flácida se utilizan los métodos manuales que aumentan la presión intravesical. La maniobra de Credé, que se utiliza con la persona en una posición sedente, consiste de la aplicación de presión con 4 dedos de una mano o ambas manos en el área suprapúbica como un medio de aumentar la presión intravesical. La maniobra de Valsalva (es decir, pujar mediante la exhalación con la glotis cerrada) aumenta la presión intraabdominal y ayuda al vaciamiento vesical. Esta maniobra se repite hasta que se vacía la vejiga. Para mejores resultados, la persona debe cooperar por completo con los procedimientos y, de ser posible, aprender a realizarlos en forma independiente.

Los métodos de biorretroalimentación son útiles para enseñar ciertos aspectos del control vesical. Implican el empleo de EMG o cistometría como una señal de retroalimentación para entrenar a una persona a controlar la función del esfínter externo o elevar la presión intravesical lo suficiente para superar la resistencia al flujo de salida.

Manipulación farmacológica. La manipulación farmacológica incluye el consumo de fármacos para alterar las propiedades contráctiles de la vejiga, disminuir la resistencia al flujo de salida del esfínter interno y relajar el esfínter externo. La utilidad del tratamiento farmacológico a menudo se evalúa durante los estudios cistométricos. Los fármacos antimuscarínicos, como oxibutinina, tolterodina y propantelina, disminuyen el tono del músculo detrusor y aumentan la capacidad de la vejiga en personas con disfunción de vejiga espástica⁶. Los fármacos colinérgicos que estimulan los receptores paracompáticos, como el betanecol, proporcionan aumento en el tono vesical y en ocasiones son útiles en el tratamiento sintomático de las formas más leves de vejiga neurogénica flácida⁶. Los relajantes musculares, como el diazepam y baclofeno, se utilizan para disminuir el tono del esfínter externo.

Procedimientos quirúrgicos. Entre los procedimientos quirúrgicos utilizados en el manejo de la vejiga neurogénica están la esfinterotomía, reconstrucción del esfínter, resección nerviosa de los nervios reflejos sacros que causan espasticidad o del nervio pudendo que controla el esfínter externo y la derivación urinaria¹¹. La derivación urinaria se hace mediante la creación de un asa ileal o del colon en la cual se anastomosan los uréteres; el extremo distal del asa se saca y se fija a la pared abdominal. Se realizan amplias investigaciones sobre los métodos para restablecer el control voluntario de las funciones de almacenamiento y evacuación de la vejiga a través del empleo de electrodos implantados.

Incontinencia urinaria

El Urinary Incontinence Guideline Panel de la Agency for Health Care Policy and Research definió la incontinencia urinaria como la pérdida involuntaria o fuga de orina²². La incontinencia urinaria es un problema frecuente, en particular en los adultos mayores, y las mujeres se ven afectadas 2 veces más que los varones¹⁶.

La incontinencia es consecuencia de varias patologías. Es posible que ocurra sin que la persona se de cuenta o la persona sabe de su problema pero es incapaz de evitarlo. El Urinary Incontinence Guideline Panel identificó 4 tipos principales de incontinencia. La incontinencia de esfuerzo, la incontinencia de urgencia, la incontinencia por rebosamiento y la incontinencia mixta, la cual es una combinación incontinencia de esfuerzo y de urgencia¹⁶. En fechas recientes, se ha ampliado el término de *incontinencia de urgencia* para incluir la *vejiga hiperactiva* (VH) (es decir, vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia). Debe considerarse también otra categoría: la incontinencia funcional. Este tipo de incontinencia incluye a las personas que cognitivamente son incapaces de saber que necesitan orinar y por ello orinan siempre que su vejiga está llena. En la tabla 43-3 se resumen las características de la incontinencia de esfuerzo, la vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia, incontinencia por rebosamiento y la incontinencia funcional.

Incontinencia de esfuerzo

La incontinencia de esfuerzo es la pérdida involuntaria de orina durante la tos, la risa, estornudos o cuando se levantan objetos pesados que elevan la presión intraabdominal, que con frecuencia se debe a disfunción de los músculos del piso pélvico^{11, 17, 18}. Con la incontinencia de esfuerzo grave, cualquier esfuerzo o aumento en la presión de la vejiga conduce a fuga de orina.

TABLA 43-3 TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA INCONTINENCIA URINARIA

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Esfuerzo	Pérdida involuntaria de orina relacionada con actividades como toser, que aumentan la presión intraabdominal
Vejiga hiperactiva/ incontinencia de urgencia	Urgencia y frecuencia relacionada con la hiperactividad del músculo detrusor; implica o no la pérdida involuntaria de orina
Por rebosamiento	Pérdida involuntaria de orina cuando la presión intravesical supera la presión uretral máxima en ausencia de actividad del detrusor
Funcional	Falta de función cognitiva para ir al baño o en un cómodo, lo que provoca micción espontánea

En las mujeres, el ángulo entre la vejiga y la uretra proximal posterior (es decir, la unión uretrovesical) es importante para la continencia (figura 43-5). Durante la primera etapa de la micción, este ángulo se pierde conforme la vejiga desciende. En las mujeres, la disminución del tono muscular relacionado con el envejecimiento normal, los partos o procedimientos quirúrgicos causan debilidad de los músculos del piso pélvico y provocan incontinencia de esfuerzo al obliterar el importante ángulo uretrovesical posterior. En estas mujeres, la pérdida del ángulo uretrovesical posterior, el descenso del cuello de la vejiga y su cambio a la forma de un embudo, su rotación hacia atrás y hacia abajo, colocan a la vejiga y la uretra en la posición anatómica para la primera etapa de la micción. Así, cualquier actividad que cause una presión hacia abajo sobre la vejiga es suficiente para permitir el escape involuntario de la orina.

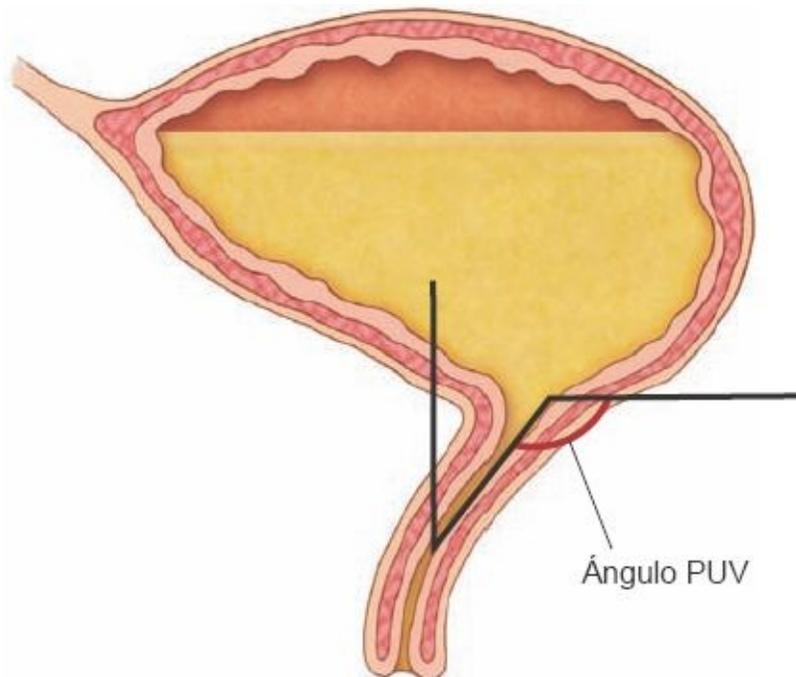


FIGURA 43-5 • Ángulo uretrovesical posterior (UVP) normal de 90 a 100 grados. En presencia de un ángulo UVP normal, los cambios repentinos de presión intraabdominal se transmiten de manera óptima a todos los lados de la uretra proximal, asegurando que la presión intrauretral siga siendo más alta que la presión intravesical. La pérdida del ángulo UVP provoca el desplazamiento del cuello de la vejiga hasta la porción más declive de la vejiga, lo que evita la transmisión igual del aumento repentino de la presión intraabdominal.

Otra causa de incontinencia de esfuerzo es la insuficiencia uretral intrínseca, la cual se debe a debilidad congénita del esfínter, como en el caso de mielomeningocele. Es posible también que sea adquirida como resultado de traumatismo, irradiación o lesiones en la médula sacra. La incontinencia de esfuerzo en los varones se presenta como resultado de un defecto congénito o por traumatismo o cirugía de la salida de la vejiga como ocurre en la prostatectomía¹⁷. La disfunción neurológica, como ocurre con el deterioro de la inervación simpática del cuello de la vejiga, el deterioro de la inervación del nervio pélvico al esfínter intrínseco o el deterioro de la inervación del nervio pudendo al esfínter externo son también factores contribuyente^{19, 20}.

La incontinencia de esfuerzo es prevalente en las mujeres, en especial en las mayores de 60 años de edad. De hecho, cerca del 86% de las mujeres mayores de 60 años de edad presenta cierto grado de incontinencia de esfuerzo²¹. Sin embargo, sólo el 47% de estas mujeres acude con el médico a pedir ayuda para su incontinencia²¹. Debido al gran número de mujeres que presentan incontinencia de esfuerzo, Muller²¹ propone que los médicos y el personal de salud realicen iniciativas masivas de educación de la salud para ayudar a mujeres

y varones en la prevención o corrección de la incontinencia de esfuerzo.

vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia

El Urinary Incontinence Guideline Panel definió la incontinencia de urgencia como la pérdida involuntaria de orina relacionada con un fuerte deseo de orinar (urgencia)¹⁶. Para ampliar el número y tipos de pacientes elegibles para estudios clínicos, la Food and Drug Administration adoptó el término *vejiga hiperactiva* para describir el síndrome clínico que se caracteriza no sólo por incontinencia de urgencia sino porque además presenta frecuencia, disuria y nicturia²². La International Continence Society define la vejiga hiperactiva como la presencia de contracciones vesicales involuntarias durante el llenado y mientras la persona intenta inhibir la micción^{23, 24}. Aunque la vejiga hiperactiva a menudo se relaciona con incontinencia de urgencia, es posible que se presente sin incontinencia. Cerca del 16% de las mujeres y el 17% de los varones mayores de 40 años de edad en Estados Unidos tienen VH²⁵. A pesar de la cobertura de los medios sobre la vejiga hiperactiva y los avances en el tratamiento, muchas personas sufren en silencio, probablemente debido a que tienen vergüenza o piensan que es una consecuencia inevitable del envejecimiento.

Los síntomas de la vejiga hiperactiva, los cuales son causados por contracciones vesicales involuntarias durante el llenado, en ocasiones se presentan solos y en otras en alguna combinación, y constituyen la vejiga hiperactiva cuando ocurren en ausencia de otros procesos patológicos²⁴. Sin importar la causa primaria de la vejiga hiperactiva, se cree que 2 tipos de mecanismos contribuyen a su sintomatología: los que afectan el SNC y el control neural de la sensación y vaciamiento vesical (neurogénico) y los que afectan al músculo liso de la vejiga misma (miogénico)^{24, 25}.

La teoría neurogénica de la vejiga hiperactiva postula que el SNC funciona como un interruptor de encendido y apagado del circuito del control voluntario de la función vesical. Por lo tanto, el daño a las vías inhibitorias del SNC desencadena la hiperactividad vesical debido a reflejos de micción no controlados. Las causas neurogénicas de la vejiga hiperactiva incluyen accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Otras causas neurogénicas de vejiga hiperactiva incluyen aumento en la sensibilización de los nervios aferentes que perciben el llenado vesical o aumento en la sensibilidad de los nervios eferentes que producen el vaciamiento de la vejiga.

Se piensa que las causas biogénicas de la vejiga hiperactiva son el resultado de cambios en las propiedades del músculo liso de la vejiga misma. Un ejemplo es la vejiga hiperactiva relacionada con la obstrucción de la salida de la vejiga.

Se tiene la hipótesis de que el aumento sostenido de la presión intravesical que ocurre con la obstrucción de la salida causa una destrucción parcial de las terminaciones nerviosas que controlan la excitabilidad vesical²⁴. Esta denervación parcial provoca un aumento en la excitabilidad de las células musculares individuales. El resultado es urgencia y frecuencia de la micción debido a las contracciones vesicales espontáneas provocadas por la hiperexcitabilidad del músculo detrusor. Los trastornos de la estructura y excitabilidad del músculo detrusor ocurren también como resultado del proceso de envejecimiento o padecimientos como la diabetes mellitus²⁶. Los síntomas de vejiga hiperactiva suelen exagerarse por el vaciamiento incompleto de la vejiga, un acompañante frecuente de la vejiga hiperactiva.

Incontinencia por rebosamiento

La incontinencia por rebosamiento es una pérdida involuntaria de orina que ocurre cuando la presión intravesical supera la presión uretral máxima debido a la distensión vesical en ausencia de actividad del detrusor¹¹. Ocurre con retención de orina debida a lesiones del sistema nervioso u obstrucción del cuello de la vejiga. Con este tipo de incontinencia, la vejiga está distendida y salen pequeñas cantidades de orina, por lo general, durante la noche. En los varones, una de las causas más frecuentes de incontinencia obstructiva es el crecimiento de la glándula prostática. Otra causa que a menudo se pasa por alto es la impacción fecal (es decir, heces secas y duras en el recto). Cuando se forma un bolo grande de heces en el recto, empuja contra la uretra y bloquea el flujo de orina.

Incontinencia funcional

La incontinencia funcional es el término que a menudo se da al tipo de incontinencia que causa problemas a una persona que intenta utilizar el baño cuando siente necesidad de orinar.

Este tipo de incontinencia en ocasiones es causada por factores fuera de las vías urinarias, como la incapacidad de localizar, llegar o recibir ayuda para encontrar el sitio adecuado para orinar. Esto es un problema particular para los adultos mayores, quienes tienen problemas de movilidad y destreza manual o se encuentran en sitios que no les son familiares. Ocurre cuando una persona no puede encontrar o llegar al baño o manipular la ropa con suficiente rapidez. La mala agudeza visual contribuye al problema. En ocasiones la persona tiene vergüenza de ir al baño en frente de otras personas, en particular cuando el momento no parece oportuno, lo que provoca un retraso en el vaciamiento de la

vejiga y esto conduce a incontinencia. El tratamiento con fármacos como diuréticos causa que la vejiga se llene con más rapidez de lo usual, lo que dificulta llegar al baño a tiempo si existe algún problema de movilidad o si el baño está ocupado. La sedación nocturna causa que la persona dormida no perciba la señal que normalmente la despertaría y le permitiría levantarse a vaciar la vejiga y evitar mojar la cama.

Otras causas de incontinencia

Otras causas de incontinencia incluyen la disminución de la elasticidad o capacidad de distensión de la vejiga. Esta condición anómala de la vejiga es el resultado de radioterapia, cirugía radical pélvica o cistitis intersticial. Muchas personas con este trastorno tienen urgencia intensa relacionada con la hipersensibilidad vesical por la pérdida de elasticidad de la vejiga, de manera que un pequeño aumento en el volumen de la vejiga o de la función del detrusor causa una elevación brusca en la presión vesical y urgencia intensa.

La incontinencia ocurre como un fenómeno transitorio y corregible o tal vez no sea totalmente corregible y ocurra con diversos grados de frecuencia. Entre las causas transitorias de incontinencia urinaria están las infecciones recurrente de las vías urinarias; medicamentos que alteran la función vesical o la percepción del llenado de la vejiga y la necesidad de orinar; los diuréticos y padecimientos que aumentan el llenado de la vejiga; la impacción fecal, la movilidad restringida, y los estados confusionales o disfunción cognitiva.

Diagnóstico

La incontinencia urinaria no es una enfermedad sino un síntoma con muchas posibles causas. Como síntoma requiere de una investigación completa para establecer su causa¹¹. Esto suele lograrse a través de una historia clínica completa, exploración física minuciosa, pruebas en sangre y examen general de orina. Un registro de micción (es decir, un diario para determinar la frecuencia, horario y cantidad de micciones), así como otros factores relacionados con la incontinencia. Debido a que muchos fármacos afectan la función de la vejiga, es esencial hacer un interrogatorio acerca de los medicamentos. El cálculo del volumen ORPM se recomienda para todas las personas con incontinencia. La prueba del esfuerzo provocador se hace cuando se sospecha incontinencia de esfuerzo. Esta prueba se hace con la persona relajada y luego se le pide que tosa vigorosamente mientras el examinador observa si hay pérdida de orina. La prueba suele hacerse en posición de litotomía; si no se observa fuga, se repite en posición de pie¹⁸. Los estudios urodinámicos en ocasiones son necesarios ya que

proporcionan información acerca de las presiones urinarias y la velocidad del flujo urinario.

Tratamiento

El tratamiento o manejo depende del tipo de incontinencia, problemas de salud acompañantes y la edad de la persona. Incluye medidas conductuales (p. ej., ejercicios del piso pélvico) medidas farmacológicas, corrección quirúrgica de los trastornos de relajación pélvica relacionada con la incontinencia de esfuerzo y, cuando no es posible controlar el flujo de orina, dispositivos sin sonda que obstruyen el flujo de orina o la recolectan conforme sale^{11, 17}. Las sondas permanentes, aunque son una solución para el problema de incontinencia urinaria, suelen considerarse sólo después de que todos los otros métodos de tratamiento han fallado. En algunos tipos de incontinencia, como la relacionada con lesión de médula espinal o mielomeningocele, el autosondeo proporciona el mejor medio para controlar la eliminación de orina.

Medidas conductuales. Los métodos conductuales incluyen el manejo de líquidos, micción provocada o por horario, ejercicios del piso pélvico, reentrenamiento vesical y ayuda para ir al baño. El reentrenamiento vesical y las técnicas de biorretroalimentación buscan reestablecer el control cortical sobre la función vesical al hacer que la persona ignore la urgencia y responda sólo a las señales corticales durante las horas de vigilia¹⁵. Las técnicas de ayuda para ir al baño son técnicas dependientes del cuidador que se utilizan para tratar a las personas con disfunción cognitiva y motora.

Los ejercicios de tensión de músculos de la pelvis en ocasiones son efectivos en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo^{16, 17}. Estos ejercicios del piso pélvico los recomendó por primera vez Kegel y con frecuencia se denominan *ejercicios de Kegel*²⁷. Se fortalecen 2 grupos de músculos: los de la parte posterior del piso pélvico (es decir, los músculos que se utilizan para contraer el ano y controlar la evacuación) y los músculos de la porción anterior del piso pélvico (es decir, los músculos que se utilizan para detener el flujo de orina durante la micción). Al aprender estos ejercicios, la mujer se concentra en la identificación de los grupos musculares y aprende la forma de controlar la contracción. Una vez logrado esto, empieza un programa de ejercicios que consiste en contraer lentamente los músculos, primero los de enfrente y después hacia atrás, mientras se cuenta hasta 4 y luego relajarlos. Los ejercicios se pueden hacer en posición sentada o de pie, y suelen realizarse en repeticiones de 10, 3 veces al día. Es posible utilizar un cono vaginal, un dispositivo semejante a un tampón, para mejorar los beneficios del ejercicio. Se coloca el cono en la

vagina y se le dan instrucciones a la mujer de sostenerlo en el sitio mediante la contracción de los músculos internos adecuados^{18 a 21, 27, 28}.

Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico está encaminado a usar fármacos para alterar los mecanismos fisiológicos que contribuyen a las causas neurogénicas o biogénicas de la incontinencia⁶. Incluyen el consumo de medicamentos que aumentan el tono del esfínter en la incontinencia de esfuerzo, disminuir la hiperactividad del músculo detrusor en la vejiga hiperactiva/incontinencia de urgencia o aliviar la obstrucción del flujo de salida en la incontinencia por rebosamiento.

Los agentes agonistas α -adrenérgicos, como la pseudoefedrina, aumentan la relajación simpática del músculo detrusor y el tono del esfínter interno y se utilizan en el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo. Los antidepresivos tricíclicos (en particular el clorhidrato de imipramina) son útiles para facilitar el almacenamiento de la orina debido a que disminuyen la contractilidad vesical y aumentan la resistencia de la salida. Aunque estos medicamentos tienen un efecto anticolinérgico débil en el músculo liso, se ha postula en fechas recientes que sus efectos beneficiosos tal vez sean causados por un aumento en la actividad de la serotonina (debido al bloqueo de la captación) en el SNC. Esto implica una inhibición directa de las vías excitadoras normales o depresión de la actividad neural ascendente aferente. Se cree que la duloxetina, un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, aumenta el tono del esfínter externo mediante la estimulación de los receptores de serotonina 2 y de los receptores α -adrenérgicos motores pudendos⁶. Debido a que con la imipramina y otros antidepresivos tricíclicos en ocasiones ocurren efectos secundarios graves, (p. ej., efectos en el SNC, hipotensión postural, arritmias cardíacas), estos fármacos deben consumirse con precaución.

La acetilcolina es el neurotransmisor que media la contracción del detrusor en la vejiga hiperactiva. Por lo tanto, para suprimir estas contracciones se consumen medicamentos anticolinérgicos. Algunos de los fármacos antimuscarínicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina, trospium, darifenacina, solifenacina) tienen mayor selectividad para los receptores muscarínicos M_3 y producen menor efectos secundarios que algunos de los fármacos más viejos (p. ej., hiosciamina, propantelina)⁶. Todas las sustancias anticolinérgicas tienen efectos secundarios molestos. Aunque la boca seca es el más frecuente, es posible que ocurran estreñimiento, reflujo gastroesofágico, visión borrosa, retención urinaria y efectos conductuales⁶. El consumo de presentaciones de liberación controlada (p. ej., oxibutinina, atolterodina) o parches transdérmicos

(p. ej, oxibutinina) reducen aunque no eliminan por completo los efectos secundarios. La inyección de toxina botulínica (BTX-A) dentro de la vejiga se introdujo en fechas recientes como un tratamiento alternativo para personas con vejiga hiperactiva que no responden a los fármacos anticolinérgicos o que no toleran sus efectos secundarios¹⁶.

El principal tratamiento para la incontinencia por rebosamiento que resulta de la hipertrofia prostática benigna es la liberación de la obstrucción del flujo de salida. El tratamiento con bloqueadores α -adrenérgicos se basa en la hipótesis de que las manifestaciones clínicas de la hiperplasia prostática son causadas en parte por la contracción del músculo liso prostático mediada por α_1 -adrenérgica, lo que provoca la obstrucción de la salida de la vejiga. La obstrucción de la salida de la vejiga contribuye su llenado excesivo y a la contracción de gran volumen o frecuencia de micción que provoca vaciamiento vesical incompleto. Los antagonistas α -adrenérgicos como alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina son opciones de tratamiento para los varones con síntomas de hiperplasia prostática⁶. Los efectos adversos principales del tratamiento con bloqueador α -adrenérgico son hipotensión ortostática, fatiga, problemas de eyaculación y congestión nasal.

Tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo. La intervención quirúrgica se considera cuando otros métodos de tratamiento han sido ineficaces. Se utilizan 3 tipos de procedimientos quirúrgicos: los procedimientos que aumentan la resistencia de la salida, los que disminuyen la inestabilidad del músculo detrusor o los que eliminan la obstrucción del flujo de salida para reducir la incontinencia por rebosamiento y la inestabilidad del músculo detrusor. Un procedimiento de invasión mínima para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo es la inyección periuretral de un fármaco formador de volumen²⁰. Estos fármacos requieren de varias sesiones de tratamiento para lograr una cura²⁰.

Medidas de manejo mediante dispositivo sin sonda. Existen 2 tipos de dispositivos sin sonda que se utilizan en el manejo de la incontinencia urinaria: uno obstruye el flujo y el otro recoge la orina conforme sale. La obstrucción del flujo de orina se logra mediante la compresión de la uretra o la estimulación de la contracción de los músculos del piso pélvico. Existen pinzas penianas que ocluyen la uretra sin obstruir la circulación sanguínea al pene. Las pinzas deben quitarse cada 3 h para vaciar la vejiga y es posible que ocurran complicaciones como erosiones penianas y uretrales si las pinzas se utilizan de manera incorrecta. En las mujeres, la compresión de la uretra suele realizarse mediante

dispositivos intravaginales.

Existen esfínteres artificiales implantados quirúrgicamente para varones y mujeres. Estos dispositivos consisten de un manguillo inflable que rodea la uretra proximal, y se conecta mediante mangueras a un reservorio de líquido implantado y un bulbo de inflado. Al presionar el bulbo, que se coloca dentro del escroto en los varones, se infla el manguillo. Se vacía de manera similar.

Cuando no es posible evitar la incontinencia urinaria, se utilizan diversos tipos de dispositivos de recogida urinaria o apósitos de protección. A los varones se les ajustan dispositivos de recolección (es decir, orinales de condón o vaina) que se usan sobre el pene y se conectan a un contenedor junto a la cama o fijado al cuerpo. No existen dispositivos externos de recolección efectivos para las mujeres. Por lo general, se utilizan pantalones y apósitos. Existen bolsas para goteo (varones) y apósitos (mujeres) en los cuales la orina se transforma en un gel que no escurre, para el goteo ocasional pero no son adecuados para cantidades considerables.

PUNTOS CLAVE

INCONTINENCIA

- La incontinencia representa la pérdida involuntaria de orina debida a un aumento en las presiones vesicales (vejiga hiperactiva con incontinencia de urgencia o incontinencia por rebosamiento) o una disminución de la capacidad del esfínter vesicouretral de evitar el escape de la orina (incontinencia de esfuerzo).

Necesidades especiales de los adultos mayores

La incontinencia urinaria es un problema frecuente en los adultos mayores, tanto varones como mujeres²⁶. La incontinencia aumenta el aislamiento social, con frecuencia conduce a la institucionalización de los adultos mayores y predispone a infecciones e irritaciones de la piel. El costo económico y social de la incontinencia es impactante.

Muchos factores contribuyen a la incontinencia en los adultos mayores, varios de los cuales son factibles de alterarse. La capacidad general de la vejiga se reduce, al igual que la presión del cierre uretral¹¹. La función del músculo detrusor tiende también a declinar con el envejecimiento. Por ello existe una tendencia hacia una reducción en la fuerza de la contracción de la vejiga y un

deterioro en el vaciamiento que conduce a mayor volumen de ORPM¹¹. Se ha propuesto que muchos de estos cambios se deben a cambios degenerativos del músculo detrusor en vez de cambios neurológicos, como se pensó alguna vez. La combinación de contracción involuntaria del detrusor (hiperactividad del detrusor) que lleva a incontinencia de urgencia, junto con la función contráctil deteriorada, conduce a un vaciamiento incompleto de la vejiga. La incontinencia de urgencia es el tipo de incontinencia más frecuente en los varones mayores. En cerca del 50% de estos varones se encuentra hiperactividad del detrusor. La urgencia para orinar llega, sin advertencia, acompañada de una contracción incontrolable del detrusor y causa incontinencia²⁵.

Además la edad avanzada a menudo provoca movilidad restringida, se ingiere un creciente número de medicamentos, enfermedades concurrentes, infección e impacción fecal, todo lo cual llega a precipitar incontinencia urinaria²⁶. Muchos adultos mayores presentan nicturia y tienen también dificultad para llegar a tiempo al baño. En ocasiones, la causa es la artritis que dificulta la deambulación o quitarse la ropa, o una mala agudeza visual que ocasiona que los viajes al baño sean inseguros, en especial en un ambiente nuevo con el que no se está familiarizado.

Los medicamentos prescritos para otros problemas de salud evitan en ocasiones que una vejiga sana siga funcionando de manera normal⁶. Los diuréticos potentes de acción rápida se conocen por su capacidad de causar incontinencia de urgencia. La disminución de la percepción de sed o el acceso limitado a los líquidos predispone a estreñimiento con obstrucción uretral e incontinencia por rebosamiento y a orina concentrada e infectada, lo cual aumenta la excitabilidad vesical. Los fármacos, como hipnóticos, tranquilizantes y sedantes, interfieren con la inhibición consciente de la micción, lo que conduce a incontinencia de urgencia. Los diuréticos, en particular en los adultos mayores, aumentan el flujo urinaria y contribuyen a la incontinencia, en especial en las personas con disminución de la capacidad vesical y quienes tienen dificultad para llegar al baño.

Diagnóstico y tratamiento. Al igual que con la incontinencia urinaria en las personas jóvenes, la incontinencia en los adultos mayores requiere de una historia clínica y exploración física completa para determinar la causa del problema. Es importante una historia de micción. Un diario de micciones proporciona un medio para que la persona proporcione información objetiva acerca del número de visitas al baño, el número de apósitos que utiliza e incluso el volumen de orina eliminado. Un historial de medicamentos es también importante debido a que algunos medicamentos afectan la función de la vejiga⁶.

Existen muchos padecimientos neurológicos que predisponen a la incontinencia urinaria. Las causas transitorias y a menudo tratables de la incontinencia urinaria en los adultos mayores se recuerdan mejor con la mnemotecnica DIAPPERS que corresponden a las siglas en inglés de *D*, demencia; *I*, infección (urinaria o vaginal); *A*, vaginitis atrófica; *P*, agentes (*pharmaceutical*) farmacológicos; *P*, causas psicológicas; *E*, padecimientos endocrinos (diabetes); *R*, movilidad restringida, y *S*, impacción fecal (*stool*)²⁹. Estas 8 causas transitorias de incontinencia deben identificarse y tratarse antes de que se consideren otras opciones.

El tratamiento comprende cambios en el ambiente físico de manera que el adulto mayor llegue al baño con más facilidad o quitarse la ropa con más rapidez. El entrenamiento del hábito con un horario regular para ir al baño, por lo general cada 2 h a 4 h, es a menudo efectivo. Muchos adultos mayores que orinan con un horario regular les es posible aumentar en forma gradual el intervalo entre las idas al baño al tiempo que mejoran su capacidad de suprimir la inestabilidad vesical. El plan de tratamiento en ocasiones requiere de cambios dietéticos para evitar el estreñimiento o un plan para promover el consumo adecuado de líquidos para asegurar el llenado de la vejiga y evitar la estasis urinaria y las infecciones sintomáticas de vías urinarias.

EN RESUMEN

Las alteraciones en la función de la vejiga incluyen la obstrucción urinaria con retención de orina, la vejiga neurogénica y la incontinencia urinaria con la pérdida involuntaria de orina. La retención urinaria ocurre cuando se obstruye el flujo de salida de la orina desde la vejiga debido a obstrucción uretral o a innervación inadecuada de la vejiga. La obstrucción

uretral causa irritabilidad vesical, hipertrofia del músculo detrusor, formación de trabéculas y divertículos el desarrollo de hidrouréteres y, con el tiempo, insuficiencia renal.

La vejiga neurogénica es causada por la interrupción en la innervación de la vejiga. Esto provoca disfunción de vejiga espástica causada por la incapacidad de la vejiga de llenarse o por disfunción de vejiga flácida por la incapacidad de la vejiga de vaciarse. La disfunción de la vejiga espástica suele ser el resultado de lesiones neurológicas por arriba del nivel del centro del reflejo de la micción; la disfunción de la vejiga flácida es provocada por lesiones en el nivel de los reflejos de la micción sacros o la inervación periférica de la vejiga. Un tercer tipo de trastorno neurológico implica un esfínter externo que no se relaja.

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en cantidades suficientes como para que sea un problema. Se manifiesta como incontinencia de esfuerzo,

en la cual la pérdida de orina ocurre como resultado de toser, estornudar, reírse o levantar algo pesado; la vejiga

hiperactiva/incontinencia de urgencia se caracteriza por la urgencia, frecuencia y nicturia relacionada con la contracción de una vejiga hiperactiva; o la incontinencia por rebosamiento, la cual ocurre cuando la presión intravesical supera la presión máxima uretral debido a la distensión vesical. Otras causas de incontinencia incluyen una vejiga pequeña, contraída o condiciones ambientales que dificultan el acceso a instalaciones sanitarias adecuadas, lo que se denomina incontinencia funcional.

El diagnóstico suele lograrse mediante una historia clínica minuciosa (que incluya un registro de micción y un historial completo de fármacos), exploración física, pruebas en sangre y examen general de orina, así como en algunos casos estudios urodinámicos. Los métodos de tratamiento incluyen la corrección de la causa

subyacente, como la eliminación de la obstrucción debida a hiperplasia prostática; métodos conductuales que se enfoquen en el entrenamiento de la vejiga y el hábito y ejercicio que mejoren la función del piso pélvico; métodos farmacológicos que mejoren el tono de la vejiga y el esfínter externo; tratamiento quirúrgico; dispositivos sin sonda; y el empleo de sondas y dispositivos de recogida de orina. La incontinencia urinaria es un problema frecuente en los adultos mayores. Muchos factores, que incluyen problemas de salud, medicamentos, cambios en la estructura y función de la vejiga contribuyen a la incontinencia en los adultos mayores. Como se señaló renglones arriba, la mnemotecnia DIAPPERS por las siglas en inglés que corresponden a *D*, de demencia; *I*, infección (urinaria o vaginal); *A*, vaginitis atrófica; *P*, agentes (*pharmaceutical*) farmacológicos; *P*, causas psicológicas; *E*, padecimientos endocrinos

(diabetes), R movilidad restringida y S impacción fecal (*stool*) enfatiza las causas transitorias y a menudo tratables de la incontinencia en los adultos mayores.

CÁNCER DE VEJIGA

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Analizar la diferencia entre el cáncer de vejiga superficial y el invasor en términos de compromiso vesical, extensión de la enfermedad y pronóstico.
- Decir cuál es el signo más frecuente de cáncer de vejiga.

El cáncer de vejiga es la forma más frecuente de cáncer en vías urinarias en Estados Unidos, causa 70 530 casos nuevos y 14 680 muertes cada año³⁰. Los afroamericanos tienen sólo la mitad del riesgo de padecer cáncer de vejiga que los estadounidenses de origen europeo caucásicos, y los varones se diagnostican con más frecuencia que las mujeres. Cerca del 90% de las personas con cáncer de vejiga es mayor de 55 años de edad³⁰.

El cáncer de vejiga más frecuente es el derivado de las células de transición (urotelio) que revisten la vejiga, de manera que en ocasiones se le denomina carcinoma urotelial³⁰. Estos tumores van desde no invasivos de bajo grado hasta tumores de alto grado que invaden la pared de la vejiga y metastatizan con frecuencia³⁰. Los tumores de bajo grado, los cuales en ocasiones recidivan después de resección, tienen un pronóstico excelente, ya que sólo un pequeño número progresa a tumores de alto grado³⁰. Existen otros 3 tipos de cáncer de vejiga: el carcinoma espinocelular, que es raro y por lo general invasor; el adenocarcinoma, que es también raro y altamente metastásico; y el carcinoma de células pequeñas, que es el más raro de todos los tipos³⁰.

Etiología y fisiopatología

Aunque se desconoce la causa del cáncer de vejiga, la evidencia indica que su origen está relacionado con influencias locales, como cancerígenos que se excretan en orina y se almacenan en la vejiga. Éstos incluyen productos de desintegración de aminas aromáticas que se utilizan en la industria de los tintes y los productos que se utilizan en la manufactura de hule, textiles, pinturas, químicos y petróleo^{30, 31}. El tabaquismo merece también atención, ya que fumar es una condición que está altamente correlacionado con cáncer de la vejiga. Las infecciones crónicas de la vejiga y la litiasis vesical también aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.

Manifestaciones clínicas

El signo más frecuente de cáncer de vejiga es hematuria indolora^{32, 33}. La hematuria macroscópica es un signo de presentación en la mayoría de las personas con la enfermedad y la hematuria microscópica se presenta en la mayoría de las otras. En ocasiones la hematuria se acompaña de frecuencia, urgencia y disuria. Debido a que la hematuria a menudo es intermitente, el diagnóstico en ocasiones se retrasa. Se recomienda la citología en orina en forma periódica para todas las personas en alto riesgo de desarrollar cáncer de vejiga debido a exposición a cancerígenos de vías urinarias. La invasión ureteral que conduce a nefropatía bacteriana y obstructiva, y la diseminación del cáncer son las posibles complicaciones y las causas finales del fallecimiento. El pronóstico depende del grado histológico del cáncer y la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Diagnóstico y tratamiento

Dado que el cáncer de vejiga es uno de los 10 cánceres diagnosticados con más frecuencia en Estados Unidos, es razonable comprender la necesidad de una detección temprana de hematuria en busca de cáncer de vejiga, en especial en personas con factores de alto riesgo como antecedente de tabaquismo, antecedentes familiares de cáncer de vejiga, exposición a químicos, sexo masculino y edad mayor de 55 años³².

Los métodos diagnósticos incluyen estudios citológicos, urografía excretora, cistoscopia y biopsia. Ecografía, TC y IRM se utilizan como auxiliares para la estadificación del tumor. Los estudios citológicos realizados en tejidos obtenidos mediante biopsia o células provenientes de lavados vesicales se utilizan para detectar la presencia de células malignas¹¹. Una técnica

denominada *citometría de flujo* es útil para hacer estudios de detección en personas en alto riesgo de la enfermedad y para vigilar los resultados del tratamiento. En la citometría de flujo, la interacción entre los fluorocromos o tintas con ácido desoxirribonucleico (ADN) causa emisiones de luz de alta intensidad similares a las producidas por un láser³¹. La citometría de flujo se lleva a cabo en especímenes de biopsia, lavados vesicales o preparaciones citológicas¹¹.

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado de la lesión y la salud de la persona. La resección endoscópica suele hacerse con propósitos diagnósticos y es posible utilizarla como tratamiento para lesiones superficiales. La diatermia (es decir, electrocauterio) se utiliza para la eliminación de tumores. La resección quirúrgica segmentaria se utiliza para quitar una lesión única grande. Cuando el tumor es invasor, el tratamiento de elección es la cistectomía con resección de los ganglios linfáticos pélvicos. En los varones a menudo se extirpan también la próstata y las vesículas seminales. La cistectomía requiere de derivación urinaria, un reservorio alternativo, que suele crearse a partir del íleon (p. ej., un asa ileal) que está diseñada para recolectar la orina. Tradicionalmente, la ileostomía drena orina en forma continua hacia un dispositivo de recogida externo.

Aunque se han utilizado varios fármacos quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer de vejiga, no se ha establecido ningún régimen quimioterapéutico para la enfermedad. Un protocolo primario para el cáncer de vejiga diagnosticado en forma temprana ha tenido éxito inicial pero no existe un protocolo secundario en este momento³³. Tal vez revista más importancia el empleo creciente de quimioterapia intravesical, en la cual se instila el fármaco citotóxico directamente dentro de la vejiga, con lo que se evitan los efectos secundarios del tratamiento sistémico. Es posible instilar estos fármacos de forma profiláctica, después de la resección quirúrgica de todo el tejido tumoral demostrable o terapéuticamente, en presencia de enfermedad residual. Entre los fármacos quimioterapéuticos utilizados con este propósito se encuentran la tiotepa, la mitomicina C y la doxorubicina⁶. La administración intravesical de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), hecha con una cepa de *Mycobacterium bovis* que antes se utilizaba para proteger contra la tuberculosis, causa una reducción importante en la tasa de recaídas y prolonga el intervalo sin recaídas en personas con cáncer *in situ*³³. Se piensa que la vacuna actúa como un estimulador inespecífico de inmunidad mediada por células. No se sabe si los efectos de la BCG son inmunitarios o incluyen un componente de toxicidad directa. Existen varias cepas de este agente y no se sabe cuáles cepas son las más

activas y las menos tóxicas. Existen también fármacos inhibidores de la angiogénesis tumoral e inhibidores del factor de crecimiento epidérmico que parece efectivo contra el cáncer de vejiga³³.

EN RESUMEN

El cáncer de vejiga es la causa más frecuente de cáncer de vías urinarias en Estados Unidos. Los cánceres de vejiga caen en 2 principales grupos: tumores no invasores de bajo grado y tumores invasores de alto grado que están relacionados con metástasis y un peor pronóstico. Aunque se desconoce la causa del cáncer de vejiga, la evidencia indica que los cancerígenos excretados en orina desempeñan algún papel, la hematuria microscópica y macroscópica indolora son los signos más frecuentes de presentación del cáncer de vejiga. Los métodos utilizados en el tratamiento del cáncer de vejiga dependen del grado citológico del tumor y el grado de invasión de la lesión. Los métodos incluyen la resección quirúrgica del tumor,

radioterapia y quimioterapia. En muchos casos se instilan los fármacos quimiotrapéuticos o inmunoterapéuticos directamente dentro de la vejiga, con lo que se evitan los efectos secundarios de los tratamientos sistémicos.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 23 años de edad se encuentra en recuperación después de la fase aguda de lesión de médula espinal cervical (C6) con pérdida completa de la función motora y sensitiva por debajo del nivel de la lesión. Presenta contracciones espásticas con micción involuntaria e incompleta. Los estudios urodinámicos revelan contracción espástica del esfínter externo con retención urinaria y elevadas presiones vesicales.
 - A. *Explique la razón de la micción involuntaria y el vaciamiento incompleto de la vejiga a pesar de las elevadas presiones vesicales.*
 - B. *¿Cuáles son las posibles complicaciones relacionadas con la sobredistensión y la presión elevada dentro de la vejiga?*
2. Una mujer de 66 años de edad se queja de fuga de orina al toser, estornudar, reírse o situarse en cuclillas.
 - A. *Explique la fuente del problema de esta mujer.*
 - B. *Uno de los tratamientos recomendados para la incontinencia de esfuerzo es practicar los ejercicios de Kegel, los cuales se enfocan en el fortalecimiento de los músculos del piso pélvico. Explique en qué forma estos ejercicios contribuyen al control de la fuga de orina en las mujeres con incontinencia de esfuerzo.*

Referencias

1. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. McConnell T. H., Hull K. L. (2011). *Human form, human function: Essentials of anatomy & physiology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

3. Boron W. F., Boulpaep E. L. (2009). *Medical physiology* (2nd ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
4. Andersson K. -E., Arner A. (2004). Urinary bladder contraction and relaxation: Physiology and pathophysiology. *Physiology Review* 84, 935–986.
5. Ouslander J. G. (2004). Management of overactive bladder. *New England Journal of Medicine* 350, 786–799.
6. Woo T. M., Wynne A. L. (2011) *Pharmacotherapeutics for nurse practitioner prescribers* (3rd ed.). Philadelphia, PA: F A Davis.
7. Kay G. G., Abou-Donia M. B., Messer W. S., et al. (2005). Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential side effects on cognitive function. *Journal of American Geriatric Society* 53(12), 2195–2201.
8. Greydanus D. E., Patel D. R., Reddy V. N. (Eds.) (2010). *Handbook of clinical pediatrics: An update for the ambulatory pediatrician*. River Edge, NJ: World Scientific Publishing.
9. Elder J. S. (2007). Voiding dysfunction. In Behrman R. E., Kliegman R. M., Jenson H. B., et al. (Eds.), *Nelson textbook of pediatrics* (18th ed., pp. 2249–2253). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
10. Goroll A. H., Mulley A. G. (2009). *Primary care medicine: Office evaluation and management of the adult patient*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Tanagho E. A., McAninch J. W. (Eds.) (2008). *Smith's general urology* (17th ed.). New York, NY: McGraw Hill.
12. Krassioukov A., Warburton D. E., Teasell R., et al. (2009). A systematic review of the autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 90(4), 682–695.
13. Katsumi H. K., Kalisvaart J. F., Ronningen L. D., et al. (2010). Urethral versus suprapubic catheter: Choosing the best bladder management for male spinal cord injury patients with indwelling catheters. *Spinal Cord* 48(4), 325–329.
14. Colli J., Lloyd L. K. (2011). Bladder neck closure and suprapubic catheter placement as definitive management of neurogenic bladder. *Journal of Spinal Cord Medicine* 34(3), 273–277.
15. Roe B., Ostaszkiwicz J., Milne J., et al. (2007). Systematic reviews of bladder training and voiding programs in adults: A synopsis of findings from data analysis and outcomes using metastudy techniques. *Journal of Advanced Nursing* 57(1), 15–31.
16. Schröder A., Abrams P., Andersson K. E., et al. (2009). Guidelines on urinary incontinence. Arnhem, The Netherlands. *European Association of Urology* 3, 28–43.
17. Borgermann C., Kaufman A., Sperling H., et al. (2010). The treatment of stress incontinence in men: Part 2 of a series of articles on incontinence. *Deutsches Arztebel International* 107(27), 484–491.
18. Arab A. M., Chehrehazi M., Parhampour B. (2011). Pelvic floor muscle assessment in standing and lying position using transabdominal ultrasound: Comparison between women with and without stress urinary incontinence. *Australian & New Zealand Continence Journal* 17(1), 19–23.
19. Virkud A. (2011). Management of stress incontinence. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynecology* 25(2), 205–216.
20. Ramsden M., Williams E., Siegel S. (2010). Female stress incontinence: Office based urethral bulking agent procedure. *Urologic Nursing* 30(5), 297–305.
21. Muller N. (2007). What Americans understand and how they are affected by bladder control problems: Highlights of recent nationwide consumer research. *Urologic Nursing* 25, 109–115.
22. U. S. Department of Healthcare Research & Quality. (2010). Urinary incontinence in adults: clinical practice guidelines update. [Online]. Available: <http://www.ahrq.gov/clinic/uiovervw.htm>. Accessed August 9, 2011.
23. International Incontinence Society. (2009). Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse. [Online]. Available: http://www.icsoffice.org/Publications/ICI_3/v1.pdf/chap5.pdf. Accessed August 11, 2011.
24. Ellsworth P., Kirshenbaum E. (2010). Update on the pharmacologic management of overactive bladder: The present and the future. *Urologic Nursing* 30(1), 29–39.
25. Stewart W. F., Van Rooyen J. B., Cundiff G. W., et al. (2003). Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World Journal of Urology* 20(6), 327–336.

26. Kraus S. R., Bavendum T., Brake T., et al. (2010). Vulnerable elderly patients and overactive bladder syndrome. *Drugs & Aging* 27(9), 697–713.
27. McDermott P. (2010). Stress incontinence. *Journal of Community Nursing* 24(3), 8, 10, 12.
28. Ferreira M., Santos P. C., Duarte J. A., et al. (2012). Exercise programmes for women with stress urinary incontinence. *Primary Health Care* 22(3), 24–27.
29. Resnick N. M. (1984). Urinary incontinence in the elderly. *Medical Grand Rounds* 3:281–290. Available: <http://www.acsu.buffalo.edu/~drstall/diappers.html>. Accessed August 13, 2011.
30. American Cancer Society. (2010). Bladder cancer overview. Available: <http://www.cancer.org/Cancer/BladderCancer/OverviewGuide/bladdercancer-overview-key-statistics>. Accessed August 8, 2011.
31. Marsit C. J., Koestler D. C., Christensen B. C., et al. (2011). DNA methylation array analysis identifies profiles of blood-derived DNA methylation associated with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 29(9), 1133–1139.
32. Chou R., Dana T. (2010). Screening adults for bladder cancer: A review of the evidence for the United States Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 153(7), 461–468.
33. Agarwal N., Hussain M. (2009). Management of bladder cancer: Current and emerging strategies. *Drugs* 69(9), 1173–1187.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Unidad 11

Trastornos de la función gastrointestinal

La Sra. Rytel, de 26 años de edad, se presenta con un cuadro clínico de 36 h de evolución, con vómito y dolor abdominal. Nunca había experimentado estos síntomas. Sin embargo, tiene antecedentes de cirugías abdominales múltiples, lo que incluye una por lisis de adherencias, como consecuencia de un choque automovilístico ocurrido 12 meses antes. En la exploración física, el abdomen de la Sra. Rytel se encuentra distendido y con dolor discreto a la palpación, con disminución de la peristalsis. No puede recordar la última vez que presentó una evacuación y en este momento no canaliza gases. Se le observa pálida y diaforética; sus signos vitales son los siguientes: frecuencia cardíaca, 99 lpm; presión arterial, 134/76 mm Hg; frecuencia respiratoria, 25 respiraciones/min; SpO₂, 98% con aire ambiental; temperatura, 37,2 °C. Su conteo leucocitario es de 18 000 células/ μ l (normal, 4,8 a 10,8 \times 10³/ μ l), y está pendiente el resultado de una radiografía de abdomen. En los capítulos 44 y 45 se presenta una discusión más extensa sobre la fisiopatología del dolor abdominal que presenta la Sra. Rytel.

Estructura y función del sistema gastrointestinal

44

Zachary Krom

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Región proximal del tubo gastrointestinal

Esófago

Estómago

Región intermedia del tubo gastrointestinal

Región distal del tubo gastrointestinal

Estructura de la pared gastrointestinal

Primera capa

Segunda capa

Tercera capa

Cuarta capa

MOTILIDAD

Control de la motilidad gastrointestinal

Actividad de onda lenta generada por el marcapaso

Sistema nervioso entérico

Inervación derivada del sistema nervioso autónomo

Deglución y motilidad esofágica

Motilidad gástrica

Motilidad del intestino delgado
Motilidad colónica y defecación

FUNCIONES HORMONALES, SECRETORAS Y DIGESTIVAS

Hormonas gastrointestinales
Secreciones gastrointestinales

Secreciones salivales

Secreciones gástricas

Secreciones intestinales

Flora intestinal

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

Absorción de carbohidratos

Absorción de lípidos

Absorción de proteínas

En el sistema digestivo los alimentos se degradan y sus nutrimentos se absorben; los desechos se colectan y se eliminan; se sintetizan vitaminas y se producen enzimas. El tubo gastrointestinal (GI) se reconoce cada vez más como un órgano endocrino que sintetiza y contribuye con hormonas que favorecen la regulación del apetito y el consumo de nutrimentos, y participan en la utilización y almacenamiento de estos últimos. Tres grupos de hormonas—gastrina, colecistocinina (CCK) y secretinas—pueden afectar al tubo GI por vías diversas, congruentes con sustancias endocrinas, paracrinas y neuroendocrinas¹. El tubo GI tiene múltiples grupos de células especializadas distribuidos en sus tejidos, que secretan estos tipos de hormonas. Esto difiere de lo que tiene lugar en la tiroides, que de manera primordial está compuesta por acumulación densa de células especializadas.

El tubo GI también se denomina *tubo digestivo*, *canal alimentario* y, a veces, *intestino*. La porción intestinal también puede denominarse intestino. Para los objetivos de este texto, el hígado y el páncreas, que producen secreciones que facilitan la digestión, se consideran órganos accesorios.



ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las estructuras anatómicas de las regiones proximal, media y distal del tubo gastrointestinal.
- Describir las 4 capas de la pared del tubo gastrointestinal.
- Describir la estructura y función del peritoneo, y la forma en que se fija a la pared abdominal.

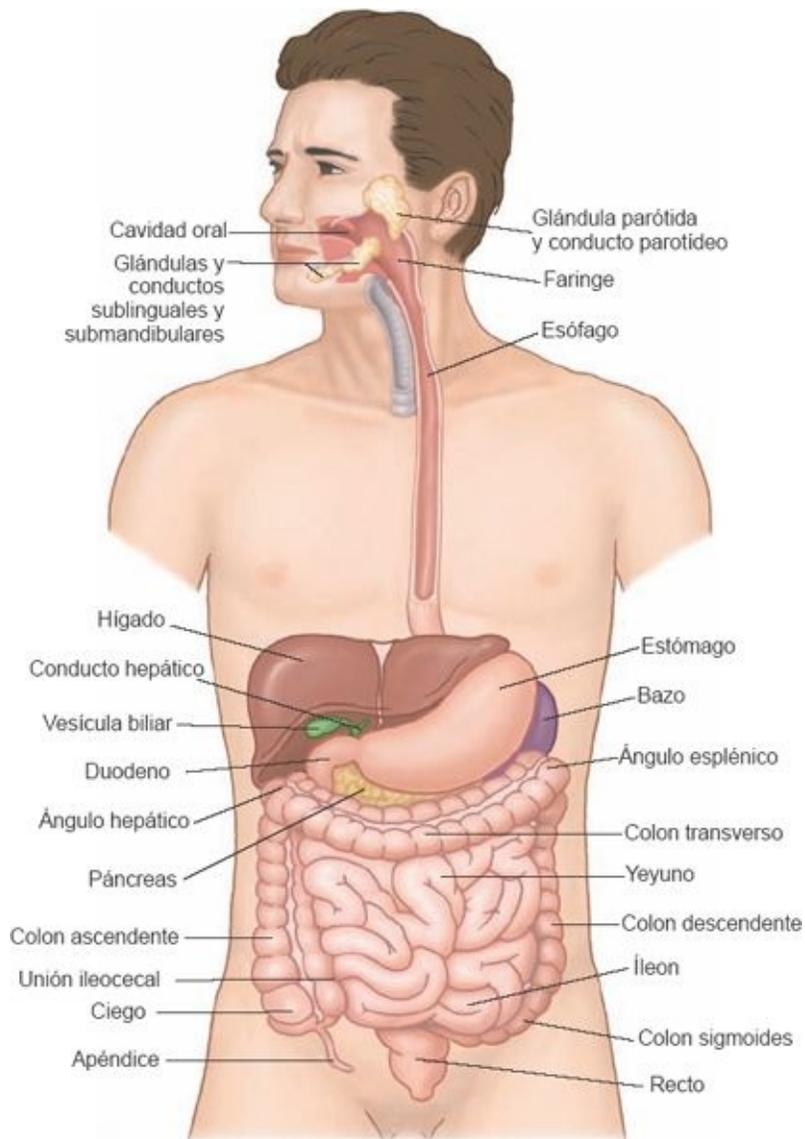


FIGURA 44-1 • El sistema digestivo.

Las principales funciones histológicas del sistema GI consisten en digerir los alimentos y absorber los nutrientes para permitir su ingreso al torrente sanguíneo; las lleva a cabo gracias a la motilidad, secreción, digestión y absorción. En el tubo digestivo, los alimentos y otros materiales se desplazan

con lentitud a lo largo de sus estructuras, al tiempo que se degradan de manera sistemática hasta obtenerse iones y moléculas que el organismo puede absorber. En el intestino grueso se colectan los nutrimentos que no se absorben y los desechos, para su eliminación posterior.

Desde la perspectiva estructural, el tracto GI es un tubo elongado con un lumen (es decir, con un centro hueco), que inicia en el esófago y termina en el recto (figura 44-1). Los nutrimentos sólo se convierten en parte del ambiente interno hasta que pasan a través de la pared intestinal e ingresan a la sangre o a los canales linfáticos. El tubo GI puede dividirse en 3 porciones:

1. La porción proximal—la boca, el esófago y el estómago—actúa como una fuente de ingreso y receptáculo por la que pasan los alimentos, y en la que tienen lugar los procesos digestivos iniciales.
2. La porción intermedia—el duodeno, el yeyuno y el íleon—es el sitio en que tiene lugar la mayoría de los procesos de digestión y absorción.
3. El segmento distal—el ciego, el colon y recto—sirven como canal de almacenamiento para una eliminación eficiente de los desechos.

Los órganos accesorios, entre los que se encuentran las glándulas salivales, el hígado y el páncreas, producen secreciones que facilitan la digestión.

Región proximal del tubo gastrointestinal

La boca constituye la vía de entrada para los alimentos que han de pasar hacia el tubo GI. Contiene los dientes, que se utilizan para la masticación, la lengua y otras estructuras necesarias para dirigir los alimentos hacia las estructuras de la faringe y el esófago. La boca también funge como receptáculo para la saliva que producen las glándulas salivales. La saliva humedece y lubrica los alimentos, de tal manera que son más fáciles de deglutir. También contiene enzimas que participan en la digestión inicial de lípidos y almidones.

Esófago

Es un tubo recto y colapsable que tiene alrededor de 25 cm de longitud. Se ubica por detrás de la tráquea y conecta la orofaringe con el estómago. El esófago funciona sobre todo como conducto para el paso de los alimentos, desde la faringe hasta el estómago. Su estructura tiene un diseño único para este propósito. Las capas de músculo liso generan los movimientos peristálticos necesarios para desplazar el alimento a lo largo del órgano. Además, las glándulas mucosas y submucosas secretan moco, que protege su superficie y

respalda el proceso de lubricación de los alimentos.

En ambos extremos del esófago existen esfínteres, un *esfínter esofágico superior* y un esfínter esofágico inferior. El esfínter esofágico superior, o esfínter faringoesofágico, está conformado por una capa circular de músculo estriado. Evita que el aire ingrese al esófago y al estómago durante la respiración. El esfínter esofágico inferior o *esfínter gastroesofágico* se ubica justo por encima del área en que el esófago se une al estómago. El músculo circular de esta área por lo regular mantiene una contracción tónica, lo que genera una región de alta presión que sirve para evitar el reflujo del contenido gástrico ácido hacia el esófago. Durante la deglución existe una «relajación receptiva» del esfínter esofágico inferior; esto permite que el contenido del esófago se impulse con facilidad hacia el estómago. El esfínter esofágico inferior pasa por una abertura, o *hiato*, en el diafragma, en el punto en que se une con el estómago, que se ubica en el abdomen. La porción del diafragma que circunda al esfínter esofágico inferior ayuda a mantener la zona de alta presión que se requiere para impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.

Estómago

Es una estructura similar a una bolsa, se ubica en el lado izquierdo del abdomen y actúa como reservorio para el almacenamiento de los alimentos durante las fases tempranas de la digestión. El esófago se abre en el estómago por medio de una abertura llamada *orificio del cardias* (se denomina así por su proximidad al corazón). La zona pequeña del estómago que circunda al orificio del cardias se conoce como *región del cardias*. La región con forma de domo que sobresale por encima de la región del cardias se denomina **fondo**, la región media del estómago se denomina *cuerpo* y la estructura con forma de embudo que se conecta al intestino delgado se llama *región pilórica* (figura 44-2). La zona más amplia y de ubicación proximal a la región pilórica, el *antro*, se estrecha para constituir el canal pilórico, al tiempo que se aproxima al intestino delgado. Al final del canal pilórico, la capa circular de músculo liso se engrosa para constituir el *esfínter pilórico*. Este músculo actúa como válvula para el control de la velocidad del vaciamiento gástrico, e impide el retorno de los contenidos intestinales hacia el estómago.

Región intermedia del tubo gastrointestinal

El intestino delgado, que conforma la porción intermedia del tubo digestivo, consta de 3 subdivisiones: el duodeno, el yeyuno y el íleon (figura 44-1). El

duodeno, que tiene alrededor de 25 cm de longitud, conecta al estómago con el yeyuno, y aloja el sitio de drenaje del conducto biliar común y el conducto pancreático principal. La bilis y los jugos pancreáticos ingresan al intestino por estos conductos. El alimento se digiere, se absorbe en el yeyuno y el íleon que, en conjunto, tienen una longitud aproximada de 3 m².



FIGURA 44-2 • Estructuras del estómago.

Región distal del tubo gastrointestinal

El intestino grueso, que forma el tubo GI distal, tiene alrededor de 1,5 m de longitud y entre 6 cm y 7 cm de diámetro². Se divide en ciego, colon, recto y canal anal (figura 44-1). El ciego es una bolsa ciega que se proyecta en dirección podálica en el sitio de unión del íleon y el colon. La válvula ileocecal se ubica en el extremo superior del ciego, e impide el retorno de las heces desde el ciego hasta el intestino delgado. El apéndice surge a partir del ciego, a una distancia aproximada de 2,5 cm de la válvula ileocecal. De manera adicional, el colon se divide en las siguientes porciones: ascendente, transversa, descendente y sigmoideas. El colon ascendente se extiende desde el ciego hasta la cara inferior

del hígado. A partir de ese punto, gira en forma abrupta para constituir el ángulo colónico derecho (hepático). El colon transversal atraviesa la mitad superior de la cavidad abdominal de derecha a izquierda, y luego se curva en forma aguda en dirección inferior, por debajo del polo inferior del bazo, para formar el ángulo colónico izquierdo (esplénico). El colon descendente se extiende desde el ángulo esplénico hasta el recto, que se extiende desde el colon sigmoides hasta el ano. El canal anal pasa entre los 2 bordes mediales de los músculos elevadores del ano. Los músculos esfintéricos poderosos evitan la incontinencia fecal.

Estructura de la pared gastrointestinal

En un punto distal al tercio proximal del esófago, el tubo digestivo es en esencia un tubo con una pared formada por 4 capas (figura 4-3).

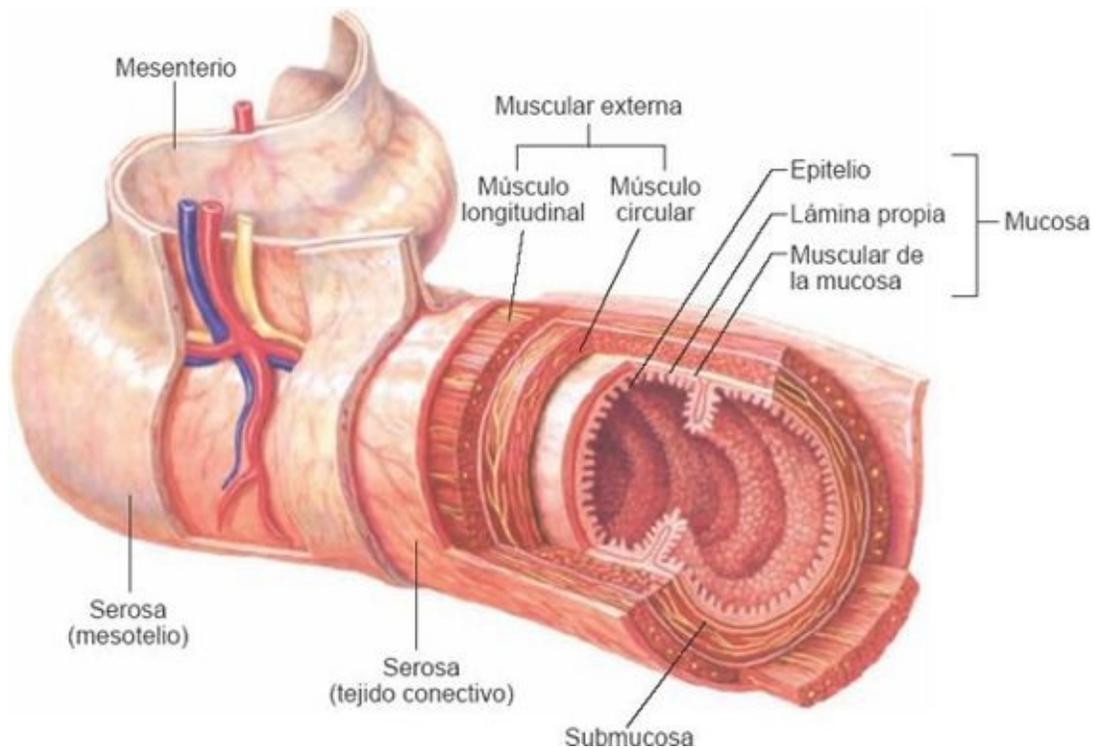


FIGURA 44-3 • Corte transversal del tubo digestivo.

Primera capa

La capa *mucosa interna (primera capa)* está constituida por un epitelio de recubrimiento, un tejido conectivo subyacente denominado lámina propia, y la muscular de la mucosa, conformada por células de músculo liso que pueden contraerse y cambiar la configuración y el área de superficie de la capa mucosa³.

La capa mucosa desempeña funciones numerosas en su papel de interfase entre el cuerpo humano y el ambiente, entre otras:

- Producción del moco que lubrica y protege la superficie interna del canal alimentario.
- Secreción de enzimas y sustancias digestivas que degradan los alimentos.
- Absorción de los productos de degradación de la digestión.
- Mantenimiento de una barrera para impedir el ingreso de sustancias nocivas y microorganismos patógenos (esta barrera incluye a los linfáticos que se ubican dentro de la mucosa y fungen como la primera línea de defensa inmunitaria del organismo).

Las células epiteliales de la capa mucosa experimentan un recambio constante, y se desplazan desde el exterior de la estructura de la pared hasta la superficie luminal en un período de 5 días⁴. Debido a la capacidad de regeneración de la capa mucosa, las lesiones en ésta cicatrizan con rapidez sin que se genere tejido cicatricial.

Segunda capa

La *capa submucosa* (segunda capa) está constituida por tejido conectivo denso y conglomerados de tejido adiposo. Aloja los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras responsables de la secreción de enzimas digestivas. Las glándulas submucosas liberan sus secreciones, ya sea de manera directa en el lumen intestinal, o mediante conductos que pasan por la mucosa y alcanzan la superficie luminal.

Tercera capa

La tercera capa, la *muscular externa*, consiste en una capa interna de células de músculo liso dispuestas en sentido circular, y una capa externa de fibras de músculo liso que, dispuestas en sentido longitudinal, facilitan el desplazamiento del contenido del tubo GI.

Cuarta capa

La cuarta capa, o *serosa*, corresponde a una membrana serosa conformada por mesotelio, integrado por una sola capa de epitelio plano y tejido conectivo subyacente. Se trata de la capa más externa (también conocida como peritoneo visceral) de los órganos que se encuentran suspendidos dentro de la cavidad peritoneal. Constituye una estructura continua con el peritoneo parietal y los mesenterios que conforman la pared abdominal en sus regiones ventral y dorsal⁴.

El peritoneo es la membrana serosa más grande del cuerpo, con un área de superficie casi idéntica a la de la piel. El peritoneo está conformado por 2 capas continuas, el *peritoneo visceral* y el *peritoneo parietal* (que cubre la pared de la cavidad abdominopélvica). Entre las 2 capas se ubica la *cavidad peritoneal*, un espacio que contiene el fluido que secretan las membranas serosas. Este fluido seroso forma una superficie húmeda y resbalosa que evita la fricción entre las estructuras abdominales que se mueven de manera continua.

Un *mesenterio* corresponde a la capa doble de peritoneo que circunda a un segmento o a toda una víscera abdominal, y la fija a la pared abdominal (figura 44-4A). El mesenterio contiene los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos que se distribuyen en la pared intestinal (figura 44-4B). También sostiene los órganos en su sitio y almacena grasa. Existen mesenterios dorsales y ventrales. Sin embargo, en la mayoría de los sitios, el mesenterio es dorsal, y se fija a la pared abdominal posterior. El mesenterio que se une al yeyuno y el íleon, se une para formar pliegues que se adhieren a la pared abdominal dorsal siguiendo una línea de inserción corta. Esto da al mesenterio un aspecto similar al de un abanico, en que los intestinos se encuentran en el borde.

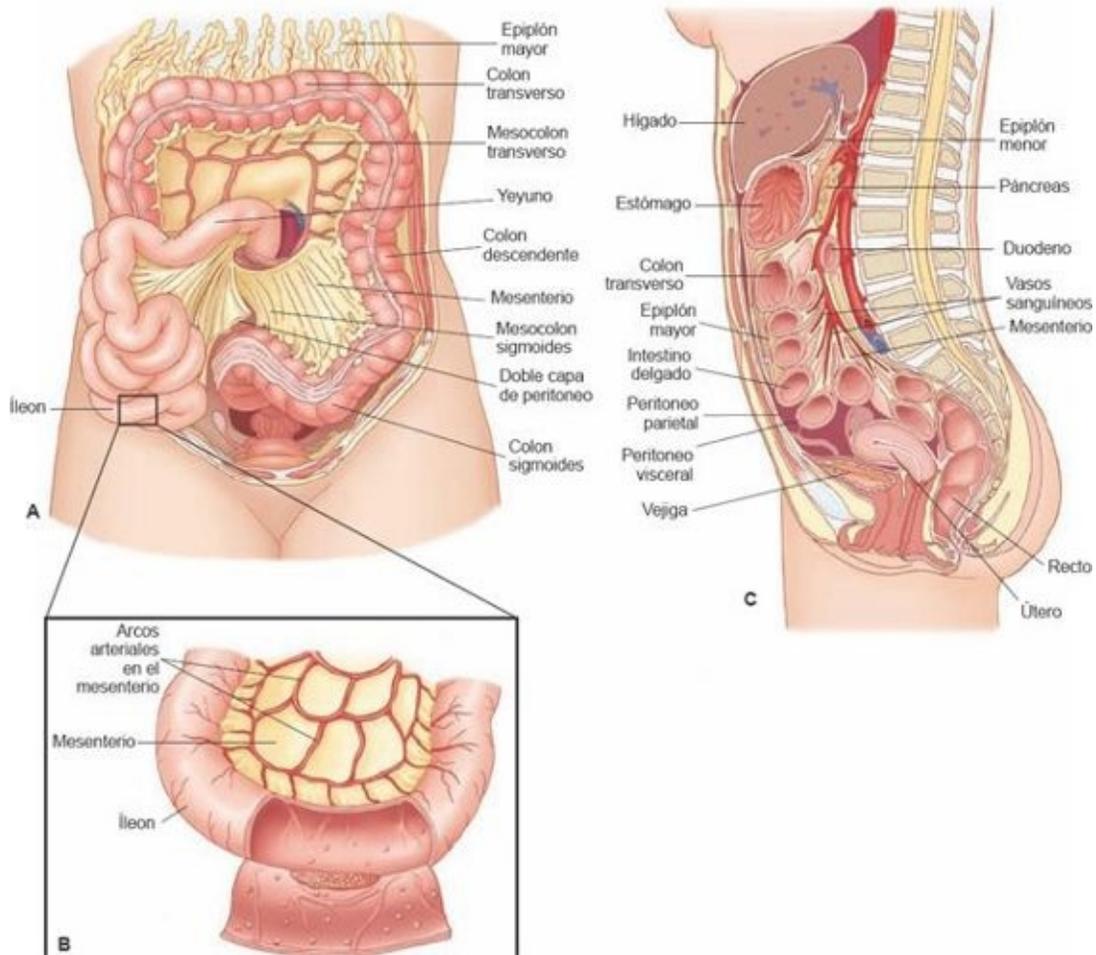


FIGURA 44-4 • Mesenterios de la cavidad abdominal. (A) El epiplón mayor se retrajo en dirección cefálica para revelar los puntos de inserción del mesenterio en los intestinos delgado y grueso. (B) Inserción del mesenterio en el intestino delgado. El mesenterio contiene los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos que se dirigen a la pared intestinal. (C) Corte sagital de la cavidad abdominopélvica en una mujer, que muestra la relación de las inserciones del peritoneo y los epiplones mayor y menor.

Un *omento* (o epiplón) es una extensión o pliegue de doble capa del peritoneo que se extiende desde el estómago o la región proximal del duodeno hasta órganos adyacentes en la cavidad abdominal o la pared del abdomen. El *epiplón mayor* se extiende desde el estómago, para cubrir el colon transverso y los pliegues intestinales. El *epiplón menor* se extiende entre la fisura transversa del hígado y la curvatura menor del estómago (figura 44-4C). El epiplón mayor siempre contiene cierta cantidad de grasa, que puede volverse significativa en algunas personas obesas. El epiplón mayor tiene gran movilidad y se desplaza en torno a la cavidad peritoneal con los movimientos peristálticos de los intestinos. Con frecuencia forma adherencias (es decir, bandas de tejido fibroso cicatricial) adyacentes a órganos inflamados, como el apéndice, para contener la infección y con ello prevenir su diseminación. El epiplón mayor también protege los órganos

abdominales de la lesión y genera aislamiento, lo que evita la pérdida del calor corporal.

EN RESUMEN

El tracto GI es un tubo largo, con un lumen (es decir, centro hueco) que comienza en el esófago y termina en el recto. La función del tubo GI depende de la liberación y regulación de hormonas, que tienen lugar en respuesta al consumo de alimentos. El tubo digestivo puede dividirse en 3 porciones, una región proximal, conformada por la boca, el esófago y el estómago; una región intermedia, constituida por el duodeno, el yeyuno y el íleon, y una región distal, que incluye al ciego, colon y recto. Los órganos accesorios del sistema GI son las glándulas salivales, hígado y páncreas; producen secreciones que participan en la digestión.

En toda su extensión, excepto en la boca, faringe y la porción proximal del esófago, el tubo GI se compone de 4 capas: una

capa mucosa interna, una capa submucosa, una capa de fibras de músculo liso dispuestas en sentido circular y longitudinal, y una capa serosa externa que constituye el peritoneo y tiene continuidad con el mesenterio.

PUNTOS CLAVE

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL TUBO GASTROINTESTINAL

- El tracto GI es un tubo largo y hueco que se extiende desde la boca hasta el ano. Los alimentos y líquidos que ingresan al tubo GI sólo se vuelven parte del ambiente interno hasta que se degradan y absorben para pasar hacia la sangre o los canales linfáticos.
- Los nutrimentos que contienen los alimentos y líquidos ingeridos deben degradarse para obtener moléculas que puedan pasar a través de la pared del intestino. Los ácidos gástricos y la pepsina del estómago comienzan el proceso digestivo. La bilis del hígado, las enzimas digestivas del páncreas y las enzimas del borde en cepillo degradan los carbohidratos, los lípidos y las proteínas para obtener moléculas que pueden absorberse en el intestino.

MOTILIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las propiedades de las células intersticiales de músculo liso que actúan como marcapaso del tubo GI.
- Comparar las acciones del sistema nervioso entérico y el sistema nervioso autónomo (SNA) en lo relacionado con la motilidad del tubo GI.
- Diferenciar los movimientos tónicos y los peristálticos en el tubo GI.

Control de la motilidad gastrointestinal

La motilidad del tubo GI impulsa a los alimentos y los fluidos a lo largo de la estructura, desde la boca hasta el ano, de manera tal que facilita su digestión y absorción. Los movimientos del tubo GI pueden ser rítmicos o tónicos. Los *movimientos rítmicos* consisten en contracciones intermitentes, responsables de la mezcla y el desplazamiento de los alimentos a lo largo del tubo digestivo; se identifican en el esófago, el antro gástrico y el intestino delgado. Los *movimientos tónicos* se caracterizan por un nivel constante de contracción o tono sin que existan períodos regulares de relajación. Se identifican en la región distal del esófago, la región proximal del estómago, la válvula ileocecal y el esfínter anal interno.

Actividad de onda lenta generada por el marcapaso

Todo el tejido contráctil del tubo GI corresponde a músculo liso, excepto el que se ubica en la faringe, el tercio proximal del esófago, y el esfínter anal externo. Aunque el músculo liso que se identifica en cada región del tubo GI muestra diferencias estructurales y funcionales, existen ciertas propiedades básicas comunes a todas las células musculares. Todo el músculo liso del tubo GI es de tipo unitario. Las vías de resistencia baja, denominadas uniones en brecha, permiten el acoplamiento eléctrico de las células. Esto propicia que las señales eléctricas que generan las contracciones musculares se desplacen con rapidez de una fibra a la siguiente en cada uno de los haces⁵.

Al igual que las células del músculo cardíaco autoexcitables del corazón, algunas células del músculo liso del tubo GI actúan como células de marcapaso. Existe la hipótesis de que las células intersticiales de Cajal que, en grupos, se encuentran distribuidas entre las capas de músculo liso, actúan como marcapaso. Estas células muestran oscilaciones rítmicas espontáneas en sus potenciales de membrana, que se denominan *ondas lentas*, cuya frecuencia varía desde alrededor de 3 por minuto en el estómago hasta 12 por minuto en el duodeno⁵. La amplitud y, en menor grado, la frecuencia de las ondas lentas pueden ser moduladas por el sistema nervioso entérico, que se distribuye en su totalidad dentro de la pared del tubo GI, así como por las divisiones parasimpáticas y simpáticas del SNA. Además, varios péptidos, entre otros neurotransmisores y hormonas GI, participan en la regulación de la motilidad GI. En general, la actividad del sistema nervioso simpático disminuye la amplitud de las ondas lentas o las suprime del todo. En contraste, la activación del sistema nervioso

parasimpático incrementa la amplitud de las ondas lentas.

Sistema nervioso entérico

Está conformado por los plexos mientérico y submucoso, ubicados en la pared del tubo GI. Estos 2 plexos son redes de fibras nerviosas y cuerpos de células ganglionares. Las interneuronas en los plexos conectan las fibras sensoriales aferentes, las neuronas motoras eferentes y las células secretoras, para constituir circuitos reflejos que se encuentran en su totalidad dentro de la pared del tubo GI⁶.

El *plexo mientérico* (de Auerbach) está constituido en forma primordial por una cadena lineal de neuronas interconectadas que se ubican entre las capas musculares circulares y longitudinales². Dado que se encuentra entre las 2 capas musculares y se extiende por toda la pared intestinal, se encarga sobre todo de la motilidad a todo lo largo del intestino. El *plexo submucoso* (de Meissner), que se ubica entre las capas mucosa y muscular de la pared intestinal, se encarga en especial del control de las secreciones, la absorción y la contracción de cada segmento del tracto intestinal⁵.

En los plexos mientérico y submucoso la actividad de las neuronas se encuentra regulada por factores locales, por las señales provenientes del SNA y por las fibras de interconexión, que transmiten la información entre ambos plexos. Los mecanorreceptores vigilan el estiramiento y la distensión de la pared del tubo GI; en tanto, los quimiorreceptores identifican la composición química de su contenido (p. ej., osmolalidad, pH, y productos digestivos del metabolismo de proteínas y grasas). Estos receptores pueden establecer comunicación directa con las células ganglionares en los plexos intramurales, o con las fibras aferentes viscerales que influyen sobre el control que el SNA ejerce sobre la función GI.

Inervación derivada del sistema nervioso autónomo

La inervación autonómica del sistema GI se encuentra mediada tanto por el sistema nervioso simpático como el parasimpático (figura 44-5). La inervación parasimpática del estómago, intestino delgado, ciego, colon ascendente y colon transversal deriva del nervio vago. El resto del colon se encuentra inervado por fibras parasimpáticas que salen de los segmentos sacros de la médula espinal, mediante los nervios pélvicos. Las fibras parasimpáticas preganglionares pueden establecer sinapsis con las neuronas del plexo intramural, o pueden tener acción directa sobre el músculo liso intestinal¹. Además, estos mismos haces nerviosos aportan muchos nervios aferentes, cuyos receptores se ubican dentro de distintos tejidos del intestino. Sus nervios se proyectan hacia la médula espinal y el

cerebro para llevar información sensitiva para la integración. La mayor parte de la inervación parasimpática es de tipo excitatorio. Numerosos reflejos vagovagales influyen sobre la motilidad y las secreciones del tubo digestivo.

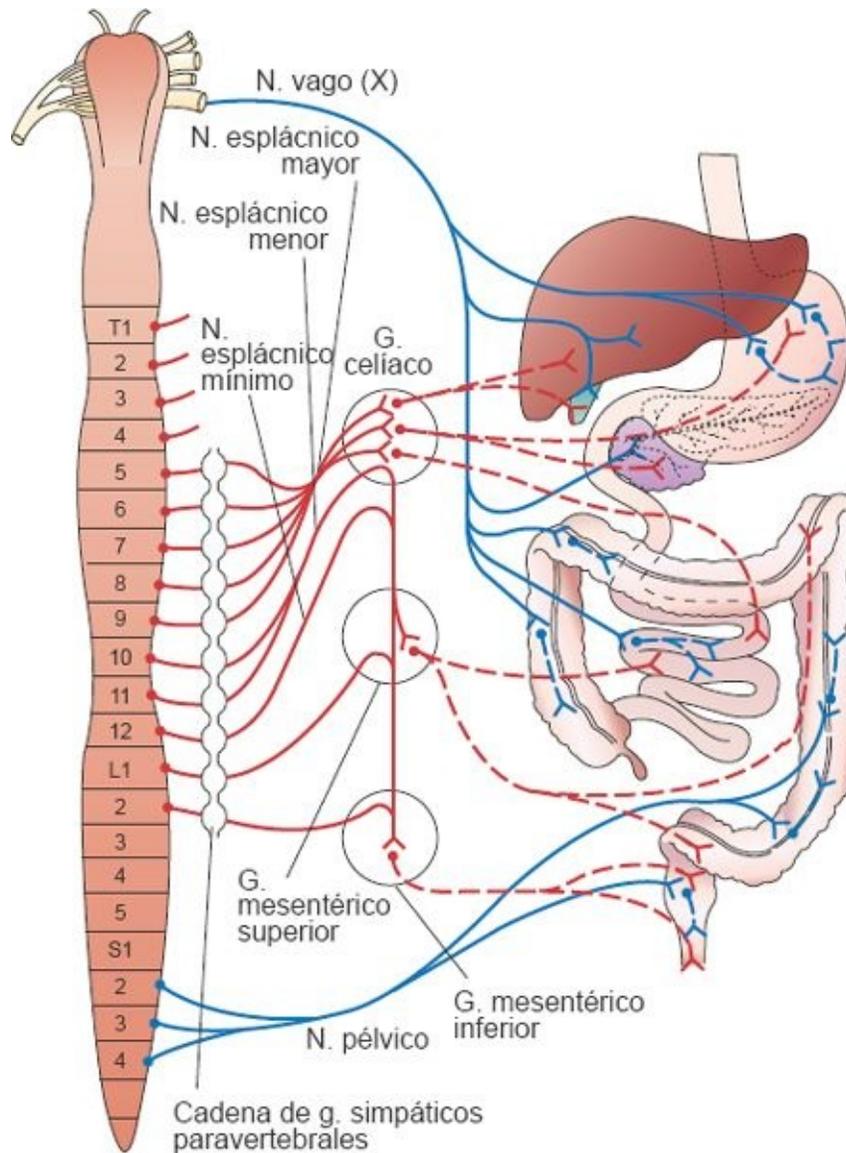


FIGURA 44-5 • Inervación autónoma del sistema gastrointestinal (g, ganglio; n, nervio). La inervación parasimpática se muestra en azul, y la simpática en rojo.

La inervación simpática se logra por medio de la cadena torácica de ganglios simpáticos, y de los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. El sistema nervioso simpático ejerce distintos efectos sobre la función GI. Controla el grado de secreción mucosa a partir de las glándulas mucosas, reduce la motilidad al inhibir la actividad de las neuronas del plexo intramural, intensifica la función del esfínter e incrementa el tono del músculo liso vascular

de los vasos sanguíneos que irrigan al tubo GI⁶. El efecto de la estimulación simpática consiste en bloquear la liberación de neuromedidores excitatorios en los plexos intramurales, con lo que se inhibe la motilidad GI. El control simpático de la función GI se encuentra en gran medida mediado por la actividad en los plexos intramurales⁷. Por ejemplo, cuando la motilidad GI se incrementa como consecuencia de un aumento de la actividad vagal, la estimulación de los centros simpáticos en el hipotálamo inhibe la motilidad con rapidez y, a menudo, por completo.

Deglución y motilidad esofágica

La masticación da inicio al proceso digestivo. La masticación rompe los alimentos en pedazos más pequeños que pueden deglutirse con facilidad. Durante este proceso, el alimento también se lubrica con la saliva y se expone a la amilasa salival, que degrada los alimentos que contienen almidones. Si bien la masticación suele considerarse un acto voluntario, puede ocurrir de manera involuntaria en una persona con pérdida de la función de la corteza cerebral.

El reflejo de deglución consiste en una secuencia de sucesos con orden estricto, que permite la propulsión del alimento desde la boca hasta el estómago, por el esófago. Aunque la deglución inicia como actividad voluntaria, se vuelve involuntaria cuando el alimento o el líquido llegan a la faringe. Los impulsos sensoriales para el reflejo se originan en los receptores táctiles en la faringe y esófago, y se integran con los componentes motores de la respuesta en el área de la formación reticular del bulbo raquídeo y la región caudal del puente que se conoce como *centro de la deglución*. Los impulsos motores derivados de las fases oral y faríngea de la deglución viajan por los nervios craneales trigémino (V), glossofaríngeo (IX), vago (X) e hipogloso (XII), mientras que los impulsos para la fase esofágica viajan por el nervio vago. Las enfermedades que alteran estos centros cerebrales o sus nervios craneales interrumpen la coordinación de la deglución y predisponen a la persona a alojar los alimentos y líquidos en la tráquea y los bronquios, lo que conlleva un riesgo de asfixia o de neumonía por aspiración.

El proceso de deglución está constituido por 3 fases, una oral o voluntaria, una faríngea y una esofágica (figura 44-6). Durante la *fase oral* el bolo se acumula en la parte posterior de la boca, de tal forma que la lengua es capaz de levantar el alimento hacia arriba hasta que toca la pared posterior de la faringe (figura 44-6A). En ese momento inicia la *fase faríngea* de la deglución⁸. El paladar blando se atrae hacia arriba, los pliegues palatofaríngeos se aproximan

de tal manera que el alimento no ingrese hacia la nasofaringe; las cuerdas vocales se juntan y la epiglotis se desplaza para cubrir la laringe (figura 44-6B). La respiración se inhibe y el bolo se mueve hacia atrás para ingresar al esófago mediante movimientos de constricción realizados por la faringe. Si bien los músculos estriados de la faringe participan en la segunda fase de la deglución, se trata de una fase involuntaria.

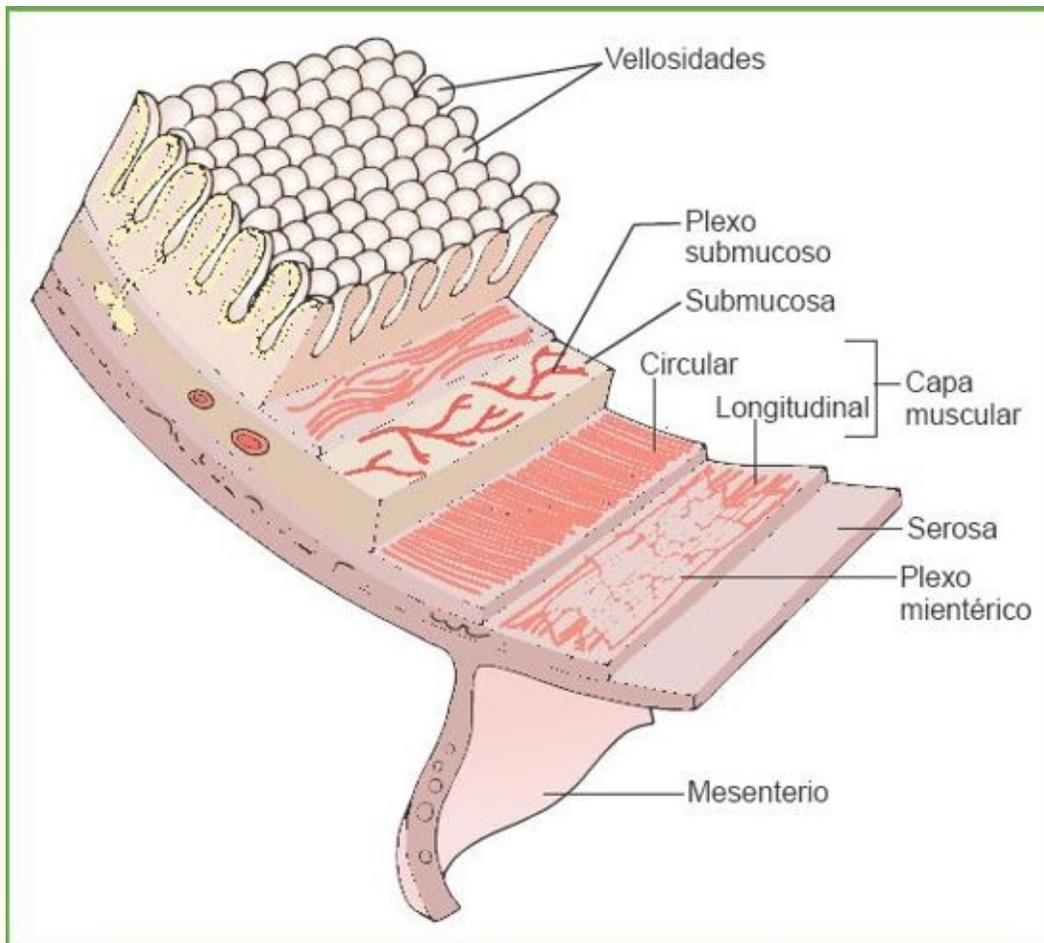
Comprensión

Motilidad intestinal

La motilidad del intestino delgado está organizada para optimizar la digestión y la absorción de los nutrientes, y la propulsión del material no digerido hacia el colon. Los movimientos peristálticos mezclan los alimentos ingeridos con enzimas y secreciones digestivas, y circulan el contenido intestinal para facilitar su contacto con la mucosa intestinal. La regulación de la motilidad deriva de la interacción de los impulsos provenientes (1) del sistema nervioso entérico, y (2) del sistema nervioso autónomo, a la vez que de la actividad de marcapaso intrínseca (3) de las células de músculo liso intestinal.

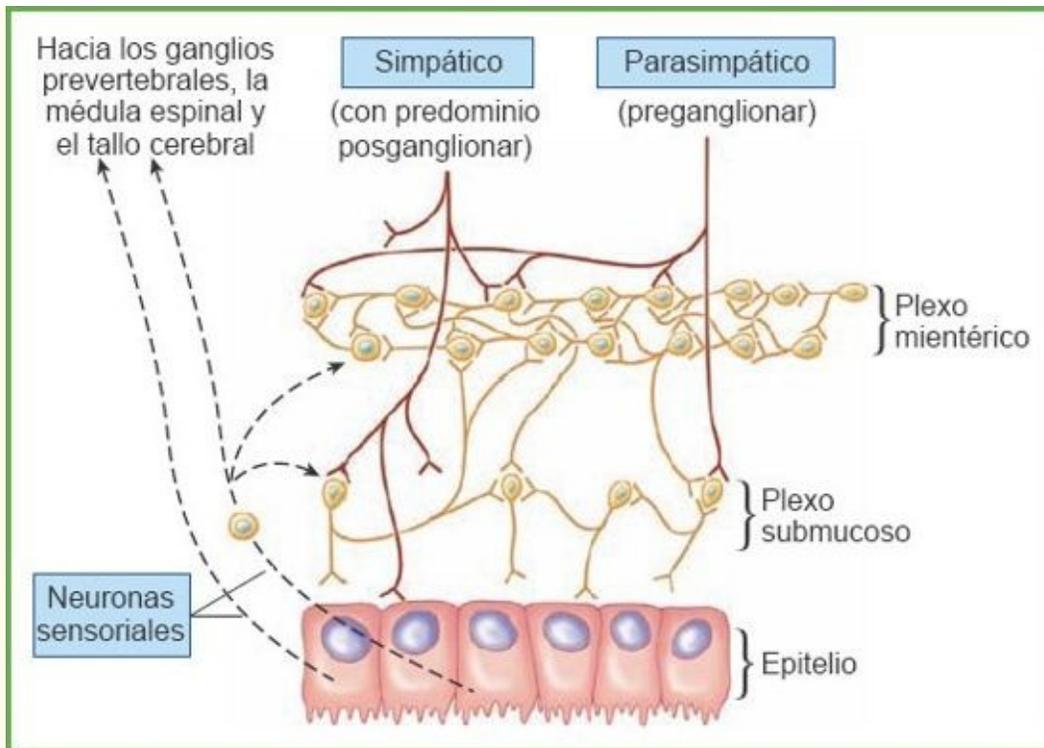
Inervación derivada del sistema nervioso entérico

El sistema GI cuenta con su propio sistema nervioso, denominado *sistema nervioso entérico*. Está compuesto sobre todo por 2 plexos: (1) el *plexo mientérico (Auerbach)* exterior, que se ubica entre las capas longitudinal y circular de células de músculo liso, y (2) el *plexo submucoso (de Meissner) interno*, que se encuentra entre las capas mucosa y muscular circular. El plexo mientérico controla de manera primordial los movimientos intestinales a lo largo del intestino, en tanto que el plexo submucoso se encarga sobre todo del control de la función en cada segmento del intestino. También, en el plexo submucoso las fibras aprovechan las señales que se originan del epitelio intestinal para controlar la secreción intestinal y el flujo sanguíneo local.



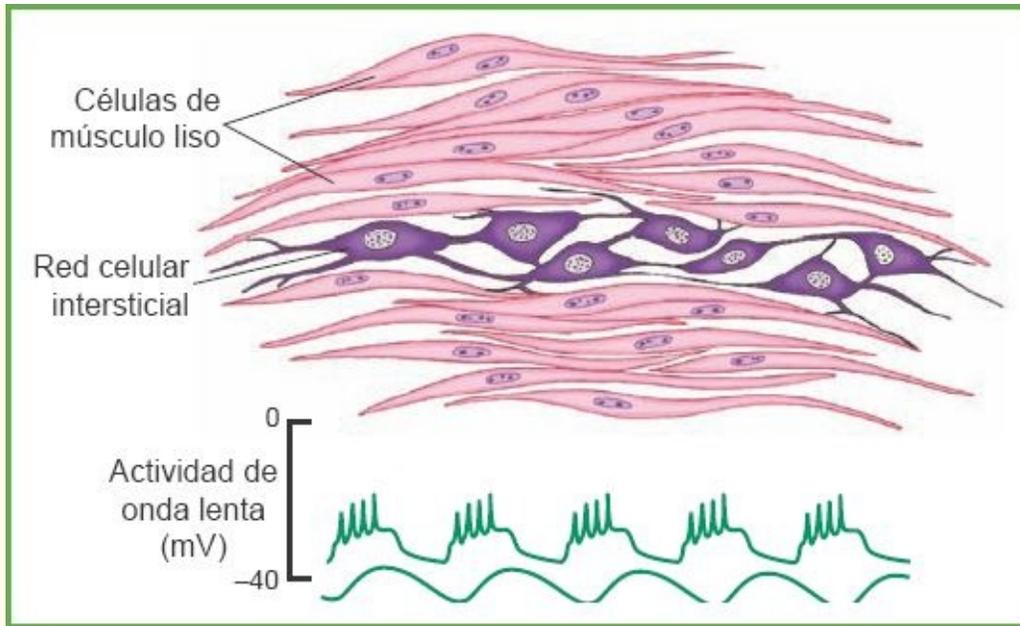
Inervación derivada del sistema nervioso autónomo

Además, el intestino se encuentra inervado por ramos parasimpáticos y simpáticos del SNA (figura 44-5). La *inervación parasimpática* llega en forma predominante a través del nervio vago, y las neuronas posganglionares se ubican de manera primordial en los plexos mientérico y submucoso. La estimulación de estos nervios parasimpáticos produce un aumento general, tanto de la motilidad como de la actividad secretora del intestino. La *inervación simpática* deriva de nervios que se distribuyen entre la médula espinal y los ganglios prevertebrales, y entre estos ganglios y el intestino. La estimulación del sistema nervioso simpático es en gran medida inhibitoria, por lo que induce disminución de la motilidad intestinal de la actividad secretora.



Músculo liso intestinal

El músculo liso intestinal cuenta con su propia actividad intrínseca de onda lenta, cuya frecuencia varía entre 12 ondas por minuto en el duodeno, y de 8 a 9 por minuto en el íleon. Se cree que esta actividad de onda lenta depende de una red de células de marcapaso especializadas, las *células intersticiales de Cajal*, que se encuentran distribuidas entre las células de músculo liso. Las ondas lentas no son potenciales de acción y no inducen de manera directa la contracción muscular; en vez de esto, se trata de fluctuaciones rítmicas similares a ondas en el potencial de membrana, que de manera cíclica llevan a la membrana a un punto más cercano al umbral. Si el voltaje máximo de la onda lenta excede el potencial umbral de la célula, pueden desencadenarse uno o más potenciales de acción. Debido a que los potenciales de acción se desencadenan en el punto más alto de una onda lenta, la frecuencia de onda lenta determina la tasa de contracción del músculo liso. El estiramiento del músculo liso intestinal y la estimulación del sistema nervioso parasimpático incrementan la excitabilidad de las células del músculo liso, mientras que la estimulación simpática disminuye su excitabilidad.



La tercera fase de la deglución es la *fase esofágica* (figura 44-6C)⁸. Al tiempo que el alimento ingresa al esófago y distiende sus paredes, se desencadenan los reflejos locales y los del sistema nervioso central (SNC) que inducen la peristalsis.

Existen 2 tipos de peristalsis, primaria y secundaria. La peristalsis primaria está bajo el control del centro de la deglución en el tallo cerebral, y comienza cuando el alimento ingresa al esófago. La peristalsis secundaria se encuentra mediada en parte por fibras de músculo liso del esófago, y se verifica cuando la peristalsis primaria resulta insuficiente para desplazar al alimento por el esófago. La peristalsis comienza en el sitio en que existe distensión, y se desplaza en sentido distal. Antes de que la onda peristáltica alcance el estómago, el esfínter esofágico inferior se relaja para permitir que el bolo alimenticio ingrese al estómago. En condiciones normales, la presión en el esfínter esofágico inferior es más alta que la que existe en el estómago, un factor importante para impedir el reflujo del contenido gástrico. El esfínter esofágico inferior está innervado por el nervio vago. La intensificación de la estimulación parasimpática incrementa la constricción del esfínter, igual que lo hace la hormona gastrina. La gastrina constituye un estímulo importante para la producción de ácido gástrico; su actividad en el esfínter esofágico inferior protege la mucosa esofágica cuando las concentraciones de este ácido son altas.

Motilidad gástrica

El estómago sirve como reservorio para el almacenamiento de alimentos. Tiene capacidad para expandirse y contraerse en respuesta a la cantidad de alimento o gas que contiene; en algunos casos, puede alojar un volumen de hasta 1 a 1,5 l³. La degradación química de la proteína comienza en el estómago, donde el alimento se convierte en una mezcla de textura cremosa denominada *quimo*.

La motilidad del estómago permite la agitación y la mezcla de los alimentos sólidos, y regula el vaciamiento del contenido gástrico, o quimo, hacia el duodeno. Las contracciones peristálticas para mezcla y agitación comienzan en el área del marcapaso, en la porción media del estómago, y se desplazan hacia el antro. Se presentan con una frecuencia de 3 a 5 por minuto, y cada una dura entre 2 s y 20 s. Al tiempo que la onda peristáltica se aproxima al antro, impulsa el bolo alimenticio hacia el píloro cerrado. La contracción del antro invierte el movimiento del quimo, lo que hace que las partículas más grandes regresen hacia el cuerpo del estómago, para una agitación y amasado adicionales. Dado que el píloro se mantiene contraído durante la contracción del antro, los contenidos gástricos pasan hacia el duodeno entre una contracción y otra.

El esfínter pilórico impide el flujo retrógrado de los contenidos gástricos y les permite fluir hacia el interior del duodeno a una velocidad proporcional a la capacidad que tiene esta estructura para recibirlos. Esto es importante debido a que el reflujo de sales biliares y del contenido duodenal puede dañar la superficie mucosa del antro y dar origen a úlceras gástricas. De igual forma, la mucosa duodenal puede dañarse por el rápido flujo de entrada de contenidos gástricos muy ácidos.

Igual que otras partes del tubo GI, el estómago tiene una inervación rica derivada del sistema nervioso entérico y sus conexiones con los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Los axones de los plexos intramurales inervan a los músculos lisos y las glándulas del estómago. La inervación es provista por el nervio vago, y la inervación simpática deriva de los ganglios celíacos. El vaciamiento gástrico está regulado por mecanismos hormonales y neurales⁹. Las hormonas CCK y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés conocido antes como *péptido inhibidor gástrico*) que, se piensa, controlan en parte el vaciamiento gástrico, se liberan en respuesta al pH, la osmolalidad y la composición de ácidos grasos del quimo⁹. En el control neural del vaciamiento gástrico se encuentran implicados circuitos tanto locales como centrales. Las fibras receptoras aferentes hacen sinapsis con las neuronas en el plexo intramural o desencadenan reflejos intrínsecos mediante vías vagales o simpáticas que participan en los reflejos extrínsecos.

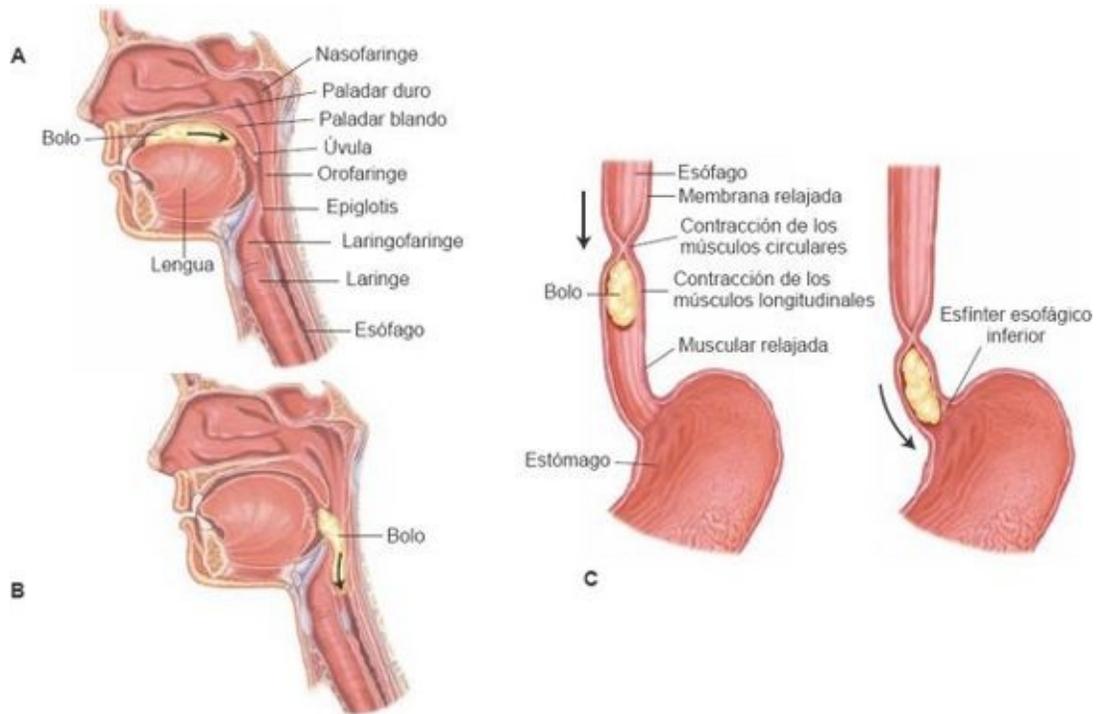


FIGURA 44-6 • Elementos del reflejo de deglución. **(A)** Fase oral o voluntaria, en la que el bolo se colecta en la parte posterior de la boca, de tal manera que la lengua pueda elevarlo en dirección y hacia dentro de la faringe; **(B)** fase faríngea, en la que se impide el movimiento del alimento hacia el interior de las vías respiratorias superiores, al tiempo que la lengua se eleva y se comprime contra el paladar blando para cerrar la epiglotis, el esfínter esofágico superior se relaja y el músculo constrictor superior se contrae para forzar los alimentos hacia el interior del esófago, y **(C)** fase esofágica, en la que la peristalsis desplaza el alimento por el esófago y hacia el interior del estómago.

Pueden presentarse trastornos de la motilidad gástrica cuando su velocidad presenta insuficiencia o exceso. Una motilidad demasiado lenta conduce a la retención gástrica, lo que puede deberse a una obstrucción o a la atonía gástrica. La obstrucción puede derivar de la formación de tejido cicatricial en la zona del píloro tras el desarrollo de una úlcera péptica. Otro ejemplo de obstrucción es la *estenosis pilórica hipertrófica*, que puede observarse en neonatos con engrosamiento anómalo de la capa muscular en la región terminal del píloro. Es posible realizar una miotomía, una incisión quirúrgica del anillo muscular, para aliviar esa obstrucción. La atonía gástrica puede presentarse como complicación de neuropatías viscerales en la diabetes mellitus. Los procedimientos quirúrgicos que comprometen la actividad vagal también pueden inducir atonía gástrica. Un vaciamiento en extremo rápido se observa en el síndrome de dumping (o de vaciamiento rápido), una complicación de ciertos tipos de cirugías gástricas. Esta condición se caracteriza por una expulsión rápida de secreciones gástricas hiperosmolares hacia el duodeno y el yeyuno¹⁰.

Motilidad del intestino delgado

El intestino delgado es el principal sitio para la digestión y la absorción de los alimentos. Sus movimientos tienen como objetivo la mezcla y la propulsión. Existen 2 patrones de contracción en el intestino delgado, las contracciones para segmentación y las peristálticas. Con las *ondas de segmentación*, contracciones lentas de la capa circular de músculo ocluyen el lumen y conducen los contenidos en sentido distal y proximal (figura 44-7A). La mayoría de las contracciones que genera ondas de segmentación corresponde a sucesos locales que afectan tan sólo 1 cm a 4 cm de intestino a la vez. Su función primordial es mezclar el quimo con las enzimas digestivas provenientes del páncreas y asegurar una exposición adecuada de todas las partes del quimo a la superficie de la mucosa del intestino, sitio en que tiene lugar la absorción. La frecuencia de la actividad de segmentación se incrementa después de una comida, lo que, se presume, es promovido por receptores en el estómago y el intestino.

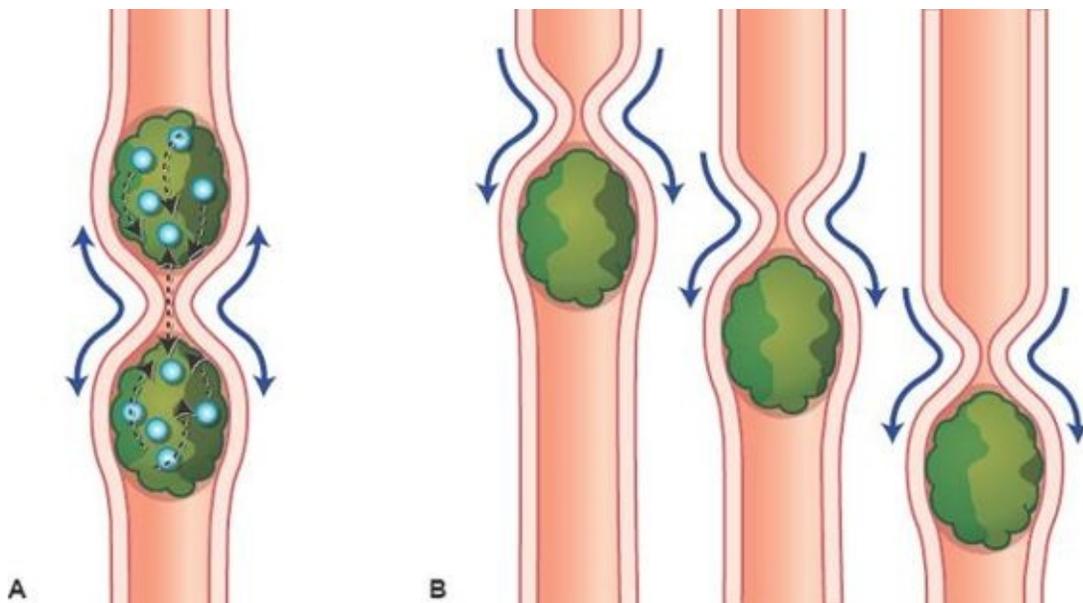


FIGURA 44-7 • Dos tipos de movimientos del intestino delgado. (A) Ondas de segmentación para mezcla, en que las contracciones lentas de la capa de músculo circular ocluyen el lumen y desplazan los contenidos hacia adelante y hacia atrás, y (B) movimientos *peristálticos* propulsivos, en los que las contracciones segmentarias seguidas por la relajación secuencial desplazan al contenido en dirección distal.

En contraste con las contracciones de segmentación, los *movimientos peristálticos* son movimientos para propulsión rítmicos, diseñados para impulsar al quimo a lo largo del intestino delgado y en dirección del colon. Tienen lugar cuando se constriñe la capa de músculo liso, con la formación de una banda contráctil que impulsa al contenido intraluminal en sentido distal. La peristalsis

normal siempre avanza desde la boca hacia el ano. Los movimientos peristálticos regulares comienzan en el duodeno, cerca de los puntos de entrada del conducto biliar común y el conducto hepático principal. Tienen lugar mediante la contracción de la porción proximal del intestino, con relajación secuencial de su porción distal o caudal (figura 44-7B). Después de que se impulsa el material hasta la unión ileocecal mediante movimientos peristálticos, la distensión del íleon distal genera un reflejo local que relaja al esfínter y permite que el líquido entre a presión hacia el ciego. Los trastornos de la motilidad del intestino delgado son frecuentes, y es posible recurrir a la auscultación del abdomen para determinar la actividad intestinal. Los cambios inflamatorios a menudo incrementan la motilidad. En muchos casos, no queda claro si los cambios en la motilidad se presentan por efecto de la inflamación o son secundarios a las toxinas y a materiales que no se absorben. El avance tardío del quimo en el intestino delgado también puede ser un problema. La interrupción transitoria de la motilidad intestinal se da con frecuencia tras la cirugía GI. Es común que se requiera sondeo con succión para extraer el contenido intestinal y los gases que se acumulan hasta que reinicia la actividad.

Motilidad colónica y defecación

La función de almacenamiento del colon determina que los movimientos en esta región del intestino sean distintos a los que se presentan en el intestino delgado. Los movimientos en el colon son de 2 tipos: los de mezclado segmentario, y los de propulsión de masa. Los movimientos de mezclado segmentario se denominan *agitación haustral*, toda vez que tienen lugar dentro de compartimentos llamados **haustros**². Incluyen el llenado de las haustros y la expulsión de sus contenidos, lo que asegura que todas las porciones de la masa fecal se exponen a la superficie intestinal. En los movimientos de propulsión de masa un segmento grande del colon (≥ 20 cm) se contrae como una unidad, y desplaza al contenido fecal en sentido distal. Los movimientos de masa duran alrededor de 30 s, y van seguidos por un período de 2 min a 3 min de relajación; después de éste se presenta otra contracción. Una serie de movimientos en masa dura sólo 10 min a 30 min, y puede presentarse sólo unas cuantas veces por día. Por lo regular, los movimientos de masa dan inicio a la defecación. El tiempo de tránsito colónico normal es de 24 h a 48 h, y las heces normales están compuestas por el 75% de agua y el 25% de materia sólida⁵.

La defecación se encuentra controlada por la acción de 2 esfínteres, el esfínter anal interno y el externo (figura 44-8). El primero consiste en un

engrosamiento circular de músculo liso de varios centímetros de longitud, que se ubica dentro del ano. El esfínter anal externo, compuesto por músculo estriado voluntario, circunda al esfínter interno. El esfínter externo se encuentra bajo el control de fibras nerviosas del nervio pudendo, que forma parte del sistema nervioso somático y, por ende, está bajo el control voluntario. Los reflejos para la defecación controlan las evacuaciones. Uno de éstos es el reflejo mientérico intrínseco, mediado por el sistema nervioso entérico local. Da inicio a partir de la distensión de la pared del recto, lo que desencadena ondas peristálticas reflejas que se diseminan por el colon descendente, el colon sigmoides y el recto. Un segundo reflejo para la defecación, el reflejo parasimpático, se integra en el nivel de la médula sacra. Cuando se estimulan las terminales nerviosas en el recto, se transmiten señales, en primer lugar hacia la médula sacra y luego, de manera refleja, de vuelta al colon descendente, el colon sigmoides, el recto y el ano, por medio de los nervios pélvicos. Estos impulsos incrementan en gran medida los movimientos peristálticos y relajan al esfínter interno.

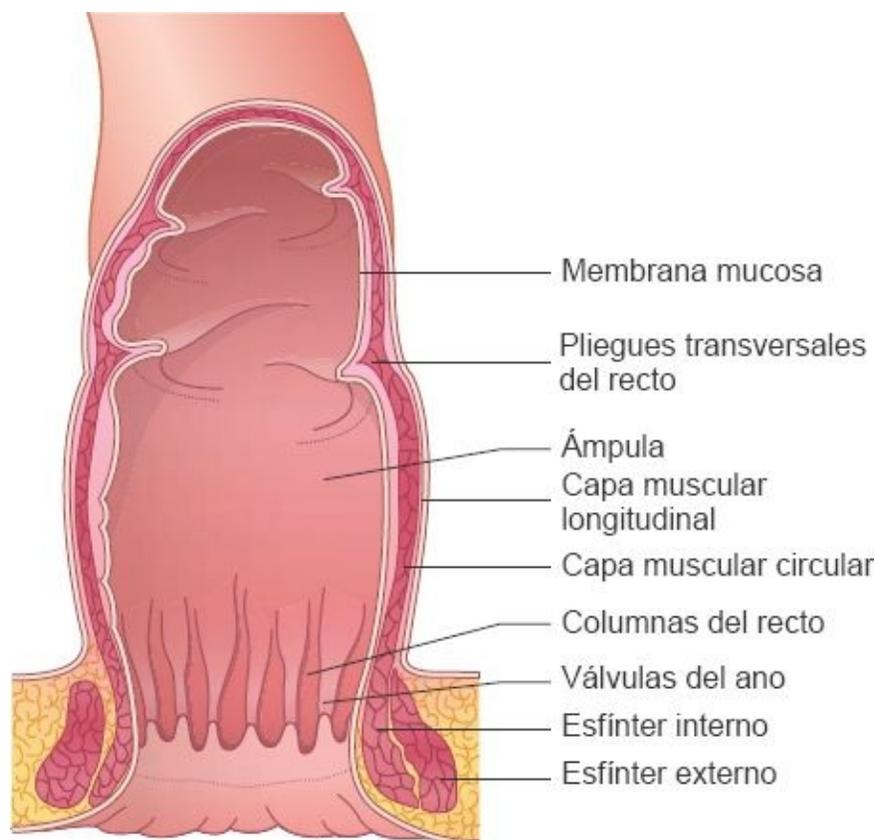


FIGURA 44-8 • Interior del recto y el canal anal.

Para impedir la defecación involuntaria, el esfínter anal externo se encuentra bajo el control consciente de la corteza cerebral. Los impulsos eferentes llegan a

la médula sacra, y señalan la presencia de distensión en el recto, mensajes que se transmiten hacia la corteza. Si la defecación es inapropiada, la corteza da inicio a impulsos que constriñen el esfínter externo e inhiben la actividad parasimpática eferente. Por lo general, los impulsos aferentes en esta asa refleja se fatigan con facilidad, y la urgencia por defecar cesa con rapidez. En un momento más conveniente, la contracción de los músculos abdominales comprime los contenidos del colon, y reinician los impulsos aferentes hacia la médula espinal.

EN RESUMEN

La motilidad del tubo GI impulsa los productos alimentarios y los líquidos por toda su extensión, desde la boca hasta el ano. La actividad del músculo liso GI se propaga de manera independiente y puede continuar sin recibir impulsos provenientes del sistema nervioso. Sin embargo, una red de neuronas intramurales que recibe impulsos del SNA y de receptores locales que vigilan la distensión de la pared y la composición química de los contenidos nominales regula la frecuencia y la fuerza de las contracciones. La inervación parasimpática deriva del nervio vago y de fibras nerviosas provenientes de segmentos sacros de la médula espinal.

Esta inervación incrementa la motilidad GI. La actividad simpática tiene lugar mediante impulsos de salida toracolumbares provenientes de la médula espinal, de sus ganglios paravertebrales, y de los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior. La estimulación simpática fomenta la función del esfínter y reduce la motilidad al inhibir la actividad de las neuronas del plexo intramural.

FUNCIONES HORMONALES, SECRETORAS Y DIGESTIVAS

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la función protectora de la saliva.
- Describir la función de la barrera mucosa gástrica.
- Discutir la función de la flora intestinal desde la perspectiva de sus actividades metabólicas, efectos tróficos y protección contra la invasión por microorganismos patógenos.

Hormonas gastrointestinales

El tubo GI es el órgano endocrino más grande del organismo. Sintetiza hormonas que participan en la regulación endocrina y paracrina. La regulación endocrina implica la liberación de una proteína u hormona hacia el torrente sanguíneo a partir de una célula activada. Esta hormona alcanza entonces a la célula blanco, que responde al liberar otra hormona o químico (p. ej., cuando el ácido gástrico del quimo ingresa al intestino y estimula la liberación de la secretina). La

regulación paracrina es un acontecimiento local. Por ejemplo, tiene lugar cuando una hormona llega a una célula blanco con tan sólo atravesar una membrana celular.

Las hormonas GI también pueden interactuar con el SNC por medio del sistema nervioso entérico y el autónomo. Entre las hormonas que sintetiza el tubo GI están la gastrina, la grelina, la secretina, la CCK y la incretina (péptido similar al glucagón tipo 1 y GIP)⁸. Estas hormonas influyen sobre el apetito, la motilidad GI, la actividad enzimática, las concentraciones de electrolitos, la secreción y la actividad de hormonas, como la hormona del crecimiento, la insulina y el glucagón. Distintos factores las estimulan, entre otros, pH, cantidad y tipo de consumo de macronutrientes; estimulación nerviosa, e insuficiencia o exceso de hormonas. Las acciones de muchas de estas hormonas se superponen. Por ejemplo, 2 o más hormonas GI pueden afectar un mismo proceso en un mismo sentido, o podrían inhibirse. Las hormonas del tubo GI y sus funciones se resumen en la tabla 44-1.

El estómago es la fuente de 2 hormonas GI importantes, gastrina y grelina. Las células G, que se ubican en forma predominante en el antro del estómago, producen gastrina. La función principal de la *gastrina* es la estimulación de la secreción de ácido gástrico. La gastrina también tiene un efecto trófico, o inductor de crecimiento, sobre la mucosa del intestino delgado, el colon y el área secretora de ácido del estómago. La *grelina* es otra hormona peptídica que sintetizan las células endocrinas ubicadas en la capa mucosa del fondo gástrico. Muestra una actividad potente para la liberación de la hormona de crecimiento, y tiene un efecto estimulador sobre el consumo de alimentos y la función digestiva, al tiempo que equilibra el gasto energético. El aislamiento de esta hormona condujo a un conocimiento nuevo en torno a sus efectos sobre otros sistemas, como la regulación de la glucemia y las respuestas cardiovasculares¹¹.

El intestino es la fuente de las hormonas secretina, CCK e incretina. La *secretina*, a la que se agregan las células S en la mucosa del duodeno y el yeyuno, inhibe la secreción de ácido gástrico. El ingreso del quimo ácido al intestino estimula la liberación de secretina, que inhibe la liberación de gastrina. La secretina se libera en respuesta al pH duodenal, que estimula al páncreas para secretar grandes cantidades de fluido con alta concentración de bicarbonato¹². La función principal de la CCK, a la que segregan las células I de la mucosa intestinal, es la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas. Potencia la acción de la secretina al incrementar la respuesta de bicarbonato pancreático a las concentraciones circulantes bajas de secretina; estimula la secreción biliar de líquido y bicarbonato, y regula la contracción de la vesícula biliar y el

vaciamiento gástrico. En un estudio reciente, también se demostró que la CCK inhibe el consumo de alimentos y es un mediador importante del apetito y del control del volumen de los alimentos¹³.

En varias hormonas derivadas de intestino se identificó una actividad denominada efecto de *incretina*, lo que significa que incrementan la liberación de insulina después de una carga oral de glucosa, y sugiere que factores derivados del intestino pueden estimular la secreción de insulina después de una comida con predominio de carbohidratos. Las 2 hormonas que generan alrededor del 90% del efecto de incretina son GLP-1, que se libera a partir de las células L en el intestino delgado distal, y la GIP, a la que liberan las células K en el intestino proximal (ante todo, el yeyuno). Dado que el incremento en las concentraciones de GLP-1 y GIP pueden reducir las concentraciones de glucosa en sangre, al aumentar la liberación de insulina de manera dependiente de la glucosa (es decir, cuando existen concentraciones bajas de glucosa en sangre deja de secretarse insulina, lo que reduce al mínimo el riesgo de hipoglucemia), estas hormonas se han utilizado como potenciales hipoglucemiantes. Por otra parte, el GLP-1 puede ejercer otros efectos benéficos metabólicos, entre otros, la supresión de la liberación de glucagón, la disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico, el incremento de la depuración neta de glucosa, y la reducción del apetito y el peso corporal^{14, 15}.

TABLA 44-1 HORMONAS GASTROINTESTINALES ESPECÍFICAS Y SUS ACCIONES			
HORMONA	SITIO DE SECRECIÓN	ESTÍMULO PARA LA SECRECIÓN	ACCIÓN
Colecistoquinina	Duodeno, yeyuno	Productos de la digestión de proteínas y de ácidos grasos de cadena larga	Estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; inhibe el consumo de alimentos
Gastrina	Antro gástrico, duodeno	Estimulación vagal; adrenalina; aminoácidos neutrales; alimentos que contienen calcio, como la leche; alcohol Inhibición de la secreción por el contenido ácido del antro gástrico (pH <2,5)	Estimula la secreción de ácido gástrico y pepsinógeno; incrementa el flujo sanguíneo gástrico; estimula las contracciones del músculo liso gástrico, y el crecimiento de las células de la mucosa gástrica intestinal
Grelina	Fondo gástrico	Nutricional (ayuno) y hormonal (disminución en las concentraciones de la hormona del crecimiento)	Estimula la secreción de hormona del crecimiento; actúa como una señal estimulante del apetito a partir del estómago, cuando se requiere un aumento de la eficiencia metabólica
Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Segmentos distales del intestino delgado	Alimento rico en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina; suprime la liberación de glucagón; reduce la velocidad del vaciamiento gástrico; disminuye el apetito y el peso corporal
Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)	Intestino delgado, en particular yeyuno	Comida rica en carbohidratos	Incrementa la liberación de insulina
Secretina	Duodeno	pH ácido o quimo que ingresa al duodeno (pH <3,0)	

Secreciones gastrointestinales

A lo largo del tubo GI, las glándulas secretoras tienen 2 funciones básicas:

1. Producción de moco para lubricar y proteger la capa mucosa de la pared del tubo GI.
2. Secreción de líquidos y enzimas para facilitar la digestión y la absorción de nutrientes.

Cada día se secretan al tubo GI alrededor de 7 000 ml del líquido (tabla 44-2). Cerca de 100 ml a 200 ml de este líquido salen del organismo en las heces; el resto se reabsorbe en el intestino delgado y el colon⁸.

Estas secreciones son sobre todo agua, y cuentan con concentraciones de sodio y potasio similares a las del líquido extracelular. Debido a que el agua y los electrolitos para las secreciones del tubo digestivo derivan del compartimento de líquido extracelular, la secreción excesiva o las anomalías en la absorción pueden generar un déficit de líquido extracelular.

Las funciones secretoras y digestivas del intestino reciben influencia de factores locales, humorales y neurales. El control neural de la actividad secretora GI se encuentra mediado por el SNA. La actividad secretora, al igual que la motilidad, se incrementa con la estimulación parasimpática y se inhibe con la actividad simpática. Muchos de los factores locales, entre otros pH, osmolalidad y quimo, actúan de manera constante como estímulos para los mecanismos neurales y humorales.

Secreciones salivales

Las glándulas salivales secretan la saliva. Incluyen la parótida, la glándula submaxilar, la glándula sublingual y las glándulas bucales. La saliva tiene 3 funciones. La primera es la protección y la lubricación. La saliva es rica en moco, que protege a la mucosa oral y recubre los alimentos al momento en que pasan por la boca, la faringe y el esófago. Las glándulas sublinguales y bucales producen sólo secreciones de tipo mucoso. La segunda función de la saliva consiste en una acción antimicrobiana protectora. La saliva limpia la boca y contiene a la enzima lisozima, que tiene acción antibacteriana. En tercer lugar, la saliva contiene ptialina y amilasa, que dan inicio a la digestión de los almidones de la dieta. El SNA regula de manera primordial las secreciones de las glándulas salivales. La estimulación parasimpática incrementa el flujo, y la estimulación simpática lo disminuye. La sequedad bucal que acompaña a la ansiedad confirma los efectos de la actividad simpática sobre las secreciones salivales.

TABLA 44-2 SECRECIONES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

SECRECIONES	VOLUMEN DIARIO (ML)
Salivales	1 200
Gástricas	2 000
Pancreáticas	1 200
Biliares	700
Intestinales	2 000
Total	7 100

Secreciones gástricas

Las células epiteliales secretoras de moco cubren la superficie luminal y las criptas gástricas (figura 44-9). Además, la mucosa del estómago tiene varios tipos más de células que segregan sustancias necesarias para la digestión. Entre éstas se encuentran las células parietales (u oxínticas), las células principales y las células G.

Las células parietales y las principales se ubican en la zona proximal, que constituye el 80% del estómago (cuerpo y fondo), y se sitúan en las bases de las criptas gástricas (figura 44-9). En el estómago existen alrededor de 1 000 millones de células parietales que secretan ácido clorhídrico (HCl) y factor intrínseco. Las 2 funciones primordiales del ácido gástrico son la degradación química y la desinfección del alimento ingerido. El factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂¹. Las células principales secretan pepsinógeno, que con rapidez se convierte en pepsina al exponerse al pH bajo de los jugos gástricos. La pepsina es una enzima que inicia la proteólisis o la degradación de las proteínas. El antro ocupa el 20% distal del estómago. Esta área contiene las células G, que secretan gastrina.

En conjunto, las células epiteliales, parietales, principales y G ubicadas en la mucosa gástrica producen y secretan alrededor de 20 mEq de HCl en varios cientos de mililitros de secreciones gástricas (o jugos gástricos) cada hora.

Secreción de ácido gástrico. El mecanismo celular para la secreción de HCl de las células parietales del estómago implica al transportador hidrógeno (H⁺)/potasio (K⁺)-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) y a los canales de cloruro (Cl⁻) que se ubican en su membrana luminal (figura 44-10)¹. Durante el proceso de secreción de HCl, el dióxido de carbono (CO₂) que se produce mediante

metabolismo anaeróbico se combina con agua (H_2O), reacción que cataliza la anhidrasa carbónica para obtener ácido carbónico (H_2CO_3), que se disocia en H^+ y bicarbonato (HCO_3^-). El H^+ se segrega junto con Cl^- hacia el interior del estómago, y el HCO_3^- se desplaza hacia fuera de la célula y hacia la sangre a partir de la membrana basolateral. El HCO_3^- que se absorbe es responsable de la marea alcalina (incremento del pH) que tiene lugar después de una comida. En la cara luminal de la membrana, el H^+ se secreta hacia el estómago por la acción del transportador $H^+/K^+/ATPasa$ (también conocido como *bomba de protones*). El cloruro sigue al H^+ hacia el interior del estómago, al difundirse por medio de canales de Cl^- hacia la membrana luminal. Los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), que se utilizan en el tratamiento del reflujo ácido y la úlcera péptica, inhiben la secreción de ácido gástrico al unirse en forma irreversible a los grupos de sulfhidrilo del transportador $H^+/K^+/ATPasa$ ¹.

Tres sustancias estimulan la secreción del HCl a partir de las células parietales: acetilcolina, gastrina e histamina. Si bien cada una de ellas se une a distintos receptores en la célula parietal y tiene un mecanismo de acción distinto, todas actúan para estimular un incremento de la secreción de H^+ por medio del transportador $H^+/K^+/ATPasa$. La acetilcolina se libera a partir de las fibras vagales que inervan al estómago, y se une a los receptores de acetilcolina en las células parietales. La gastrina se secreta a partir de las células G en el antro gástrico y llega a las células parietales mediante la circulación. Se une a los receptores de colecistocinina tipo 2 (CCK2) en las células parietales⁸. La histamina se libera a partir de células endocrinas especiales ubicadas en la mucosa gástrica, y se difunde hacia las células parietales cercanas, donde se une a los receptores de histamina tipo 2 (H_2). Los bloqueadores de los receptores H_2 (p. ej., cimetidina), utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico, se unen a los receptores H_2 e impiden la acción de la histamina sobre las células parietales.

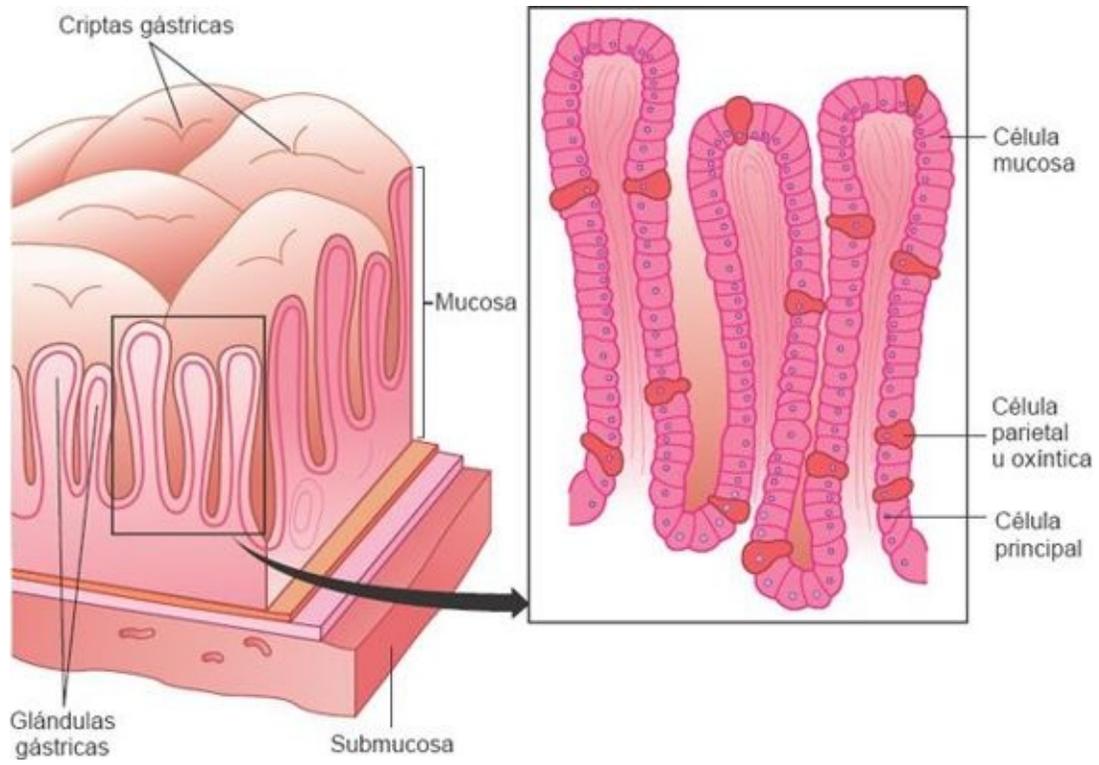


FIGURA 44-9 • Cripta gástrica del cuerpo del estómago.

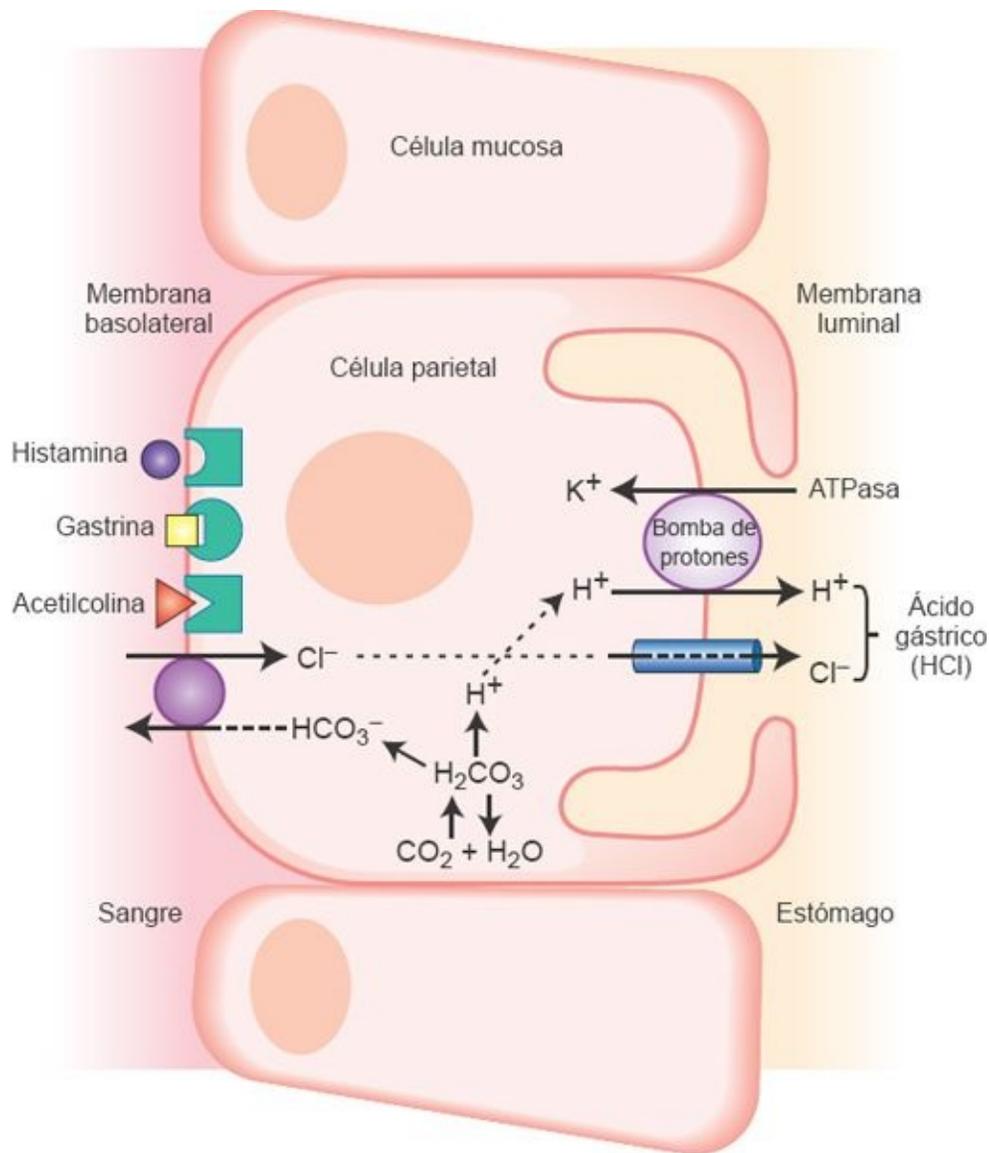


FIGURA 44-10 • Mecanismo de secreción del ácido gástrico a partir de las células parietales del estómago.

Barrera mucosa. Una de las características importantes de la mucosa gástrica es su resistencia a las secreciones tan ácidas que produce. En contraste con los factores estimuladores del ácido que se analizaron antes, la prostaglandina E_2 (después de unirse a su receptor) inhibe la secreción de ácido y estimula la producción de moco. Así, es un factor estratégico para el mantenimiento de la barrera mucosa gástrica¹².

Sin embargo, cuando el ácido acetilsalicílico, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), *Helicobacter pylori*, el alcohol etílico o las sales biliares dañan la mucosa gástrica, esta barrera pierde su integridad y los iones hidrógeno se desplazan hacia el interior del tejido. Al tiempo que estos

iones se acumulan en las células de la mucosa, el pH intracelular disminuye, las reacciones enzimáticas se trastornan y las estructuras celulares se destruyen. Esto genera isquemia local, estasia vascular, hipoxia y necrosis tisular. La superficie mucosa es una protección adicional que deriva de las prostaglandinas. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico y los AINE bloquean la síntesis de estas sustancias mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (denominada COX, por lo que estos medicamentos también se conocen como inhibidores de la COX), que de igual forma compromete la integridad de la superficie mucosa.

Secreciones intestinales

El intestino delgado secreta jugos digestivos, y recibe secreciones del hígado y el páncreas. Una disposición amplia de glándulas productoras de moco, denominadas *glándulas de Brunner*, se concentra en el sitio en que el contenido del estómago y las secreciones del hígado y el páncreas ingresan al duodeno. Estas glándulas secretan grandes cantidades de moco alcalino, que protegen al duodeno del contenido ácido del quimo gástrico y de la acción de las enzimas digestivas. La actividad de las glándulas de Brunner recibe influencia intensa de la actividad del SNA. Por ejemplo, la estimulación simpática genera una disminución marcada de la producción de moco, lo que deja a esta área más susceptible a la irritación. Como consecuencia, las úlceras son 4 veces más frecuentes en el duodeno que en el estómago¹⁶.

Además del moco, la mucosa intestinal produce otros 2 tipos de secreciones. El primero es un fluido seroso (pH, 6,5 a 7,5) que secretan células especializadas (es decir, de las criptas de Lieberkühn) en la capa mucosa intestinal. Este fluido, que se produce a una velocidad de 2 000 ml/día, actúa como vehículo para la absorción¹. El segundo tipo de secreción consiste en enzimas de superficie, que facilitan la absorción. Son las peptidasas, o enzimas que separan aminoácidos, y las polisacaridasas, o enzimas que escinden los azúcares.

El intestino grueso suele secretar tan solo moco. La actividad del SNA influye de manera intensa sobre la producción de moco en el intestino, igual que en otras regiones del tubo digestivo. Durante la estimulación parasimpática intensa, la secreción de moco puede aumentar hasta el punto en que las heces contengan grandes cantidades de moco visible. Aunque por lo regular el intestino no secreta agua o electrolitos, estas sustancias se pierden en grandes cantidades cuando éste se irrita o inflama.

Flora intestinal

El intestino es el hábitat natural de una gran y diversa comunidad bacteriana. La microflora intestinal tiene como funciones principales realizar las actividades metabólicas que rescatan energía y nutrientes absorbibles, generar efectos tróficos sobre las células del epitelio intestinal, y proteger al hospedero colonizado de la invasión de microorganismos patógenos.

El estómago y el intestino delgado contienen sólo unas pocas especies de bacterias. Esto quizá se deba a la composición del contenido luminal (p. ej., ácidos, bilis, secreciones pancreáticas), que elimina la mayor parte de los microorganismos ingeridos, y a los movimientos de propulsión de la región, que impiden su colonización. Por su parte, el intestino grueso contiene un ecosistema microbiano grande y complejo. Se ha calculado que cada persona tiene entre 300 y 500 especies distintas de bacterias intestinales; entre éstas, las bacterias anaerobias rebasan en número a las aerobias por un elevado porcentaje.

La colonización del tubo GI comienza poco después del nacimiento y se ve influenciada por el paso por el canal del parto y por el tipo de dieta (leche materna o fórmula) que recibe el neonato. Otros factores ambientales, como el cuidado neonatal, el estrés, el pH y la condición inmunitaria, también pueden afectar la flora en el neonato.

La función metabólica principal de la microflora colónica es la fermentación del residuo de la dieta no digerible y del moco endógeno que producen las células epiteliales. La diversidad genética de los microorganismos en el intestino contribuye con varias enzimas y vías bioquímicas que difieren de las del hospedero. La fermentación de carbohidratos no digeribles como almidones resistentes, celulosa, pectinas y azúcares no absorbidos, constituye una fuente importante de energía en el colon.

Los microorganismos colónicos también desempeñan un papel en la síntesis de vitaminas y en la absorción de calcio, magnesio y hierro. La flora colónica, por ejemplo, sintetiza vitamina K. El neonato no sintetiza una cantidad suficiente de vitamina K durante más o menos la primera semana de vida, hasta que se establece la flora bacteriana colónica normal.

La flora residente intestinal también aporta una línea crucial de resistencia frente a la colonización por microbios exógenos. Por ende, desempeña un papel protector importante contra la invasión de los tejidos por los patógenos. La resistencia a la colonización también aplica a las bacterias oportunistas que se encuentran en el intestino, pero cuyo crecimiento es limitado. La administración de antibióticos de amplio espectro puede alterar el equilibrio microbiano y permitir el crecimiento excesivo de especies con potencial patógeno, como *Clostridium difficile*¹⁷.

El papel de los probióticos como complemento de la dieta normal y como tratamiento de varias condiciones patológicas es cada vez más reconocido. Los probióticos son microorganismos vivos que, al ingerirse, pueden modificar la composición de la microflora enteral. Entre los probióticos de consumo frecuente se encuentran los lactobacilos, las bifidobacterias y la *Escherichia coli* no patógena¹⁸. Los probióticos han demostrado tener valor en varios trastornos, como en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa¹⁹.

EN RESUMEN

Las secreciones del tubo GI incluyen la saliva, los jugos gástricos, la bilis, y las secreciones pancreáticas e intestinales. Cada día se secretan más de 7 000 ml de líquido hacia el interior del tubo digestivo. Excepto por 50 ml a 200 ml, todo este volumen se reabsorbe. El agua, que deriva del compartimento del líquido extracelular, es un componente importante de las secreciones del tubo GI. Mecanismos neurales, humorales y locales contribuyen al control de estas secreciones. El sistema nervioso parasimpático incrementa la secreción, y la actividad simpática ejerce un efecto inhibitor. Además de secretar fluidos que

contienen enzimas digestivas, el tubo GI sintetiza y libera hormonas, como gastrina, grelina, secretina, CCK e incretina (GLP-1 y GIP), que influyen sobre el apetito, la motilidad GI, la actividad enzimática y las secreciones, al igual que en la actividad de hormonas como la del crecimiento, la insulina y el glucagón.

Además, el intestino es el hábitat natural de una comunidad bacteriana grande y diversa. Las funciones principales de la microflora intestinal incluyen actividades metabólicas que rescatan energía y nutrientes absorbibles, generan efectos tróficos sobre las células epiteliales intestinales y protegen al hospedero colonizado contra la invasión de microorganismos patógenos.



DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar la digestión de la absorción.
- Relacionar las características del intestino delgado con su función de

absorción.

- Comparar la digestión y la absorción de carbohidratos, lípidos y proteínas.

La digestión es el proceso de desmantelamiento de los alimentos para obtener sus partes constituyentes. Para la digestión se requiere hidrólisis, escisión enzimática y emulsificación de grasas. La hidrólisis es la degradación de un compuesto en la que interviene una reacción química con agua. La importancia de la hidrólisis para la digestión se pone en evidencia por la cantidad de agua (7 l a 8 l) que se secreta a diario hacia el interior del tubo GI⁷. La mucosa intestinal es impermeable a la mayoría de las moléculas grandes. De esta manera, la mayor parte de las proteínas, los lípidos y los carbohidratos deben ser degradados en partículas más pequeñas antes de que se puedan absorber. Si bien en el estómago comienza cierto grado de digestión de carbohidratos y proteínas, el proceso tiene lugar de manera primordial en el intestino delgado. La degradación de los lípidos para obtener ácidos grasos libres y monoglicéridos se da en su totalidad en el intestino delgado⁷. El hígado, con su producción de bilis, y el páncreas, que aporta diversas enzimas digestivas, desempeñan papeles importantes en la digestión.

La absorción es un proceso que consiste en desplazar los nutrimentos y otros materiales desde el ambiente externo en el lumen del tubo GI hasta el ambiente interno. La absorción se logra mediante transporte activo y difusión. La función de absorción del intestino grueso se concentra de manera primordial en la reabsorción de agua. Distintas sustancias requieren un transportador específico o un sistema de transporte. Por ejemplo, la vitamina B₁₂ no se absorbe en ausencia de factor intrínseco, que se secreta a partir de las células parietales del estómago. El transporte de los aminoácidos y la glucosa tiene lugar sobre todo en presencia de sodio. El agua se absorbe en forma pasiva, siguiendo un gradiente osmótico.

La característica distintiva del intestino delgado es su gran área de superficie, que en el adulto se calcula cercana a 250 m². Las características anatómicas que contribuyen a esta gran área de superficie son los pliegues circulares, que se extienden hacia el lumen del intestino, y las vellosidades. Éstas son proyecciones de la membrana mucosa similares a dedos, de los que pueden contarse hasta 25 000, y recubren todo el intestino delgado (figura 44-11). Cada vellosidad se encuentra dotada con una arteria, una vena y un vaso linfático (es decir, vaso quilífero), que llevan la sangre hasta la superficie del intestino y transportan los nutrimentos y otros materiales que han pasado hacia la sangre a

partir del lumen del intestino (figura 44-12). Los lípidos dependen en gran medida de los linfáticos para su absorción. Cada vellosidad se encuentra cubierta por células denominadas *enterocitos*, que contribuyen a las funciones de absorción y digestión del intestino delgado, así como por células caliceales que aportan moco. Las criptas de Lieberkühn son estructuras glandulares que se abren al interior de los espacios ubicados entre las vellosidades. Los enterocitos tienen un promedio de vida que oscila entre 3 y 5 días⁴. Se cree que las células para restitución se diferencian a partir de células progenitoras ubicadas en el área de las criptas. Los enterocitos en maduración migran hacia la parte superior de la vellosidad y, al final, se exfolian a partir de la punta. Los enterocitos secretan enzimas que facilitan la digestión de los carbohidratos y las proteínas. Se denominan *enzimas del borde en cepillo*, debido a que se adhieren al borde de las estructuras de la vellosidad. De esta manera, tienen acceso a los carbohidratos y las moléculas de proteínas, al tiempo que entran en contacto con la superficie de absorción del intestino. Este mecanismo de secreción coloca a las enzimas en el sitio en que se les requiere, y elimina la necesidad de sintetizar enzimas suficientes para mezclarlas con todo el contenido que ocupa el lumen del intestino delgado. Las moléculas digeridas se difunden a través de la membrana o se transportan por medios activos a través de la superficie mucosa para ingresar a la sangre o, en el caso de los ácidos grasos, hacia el vaso quilífero. Estas moléculas se transportan entonces por la vena porta o los linfáticos hasta la circulación sistémica.

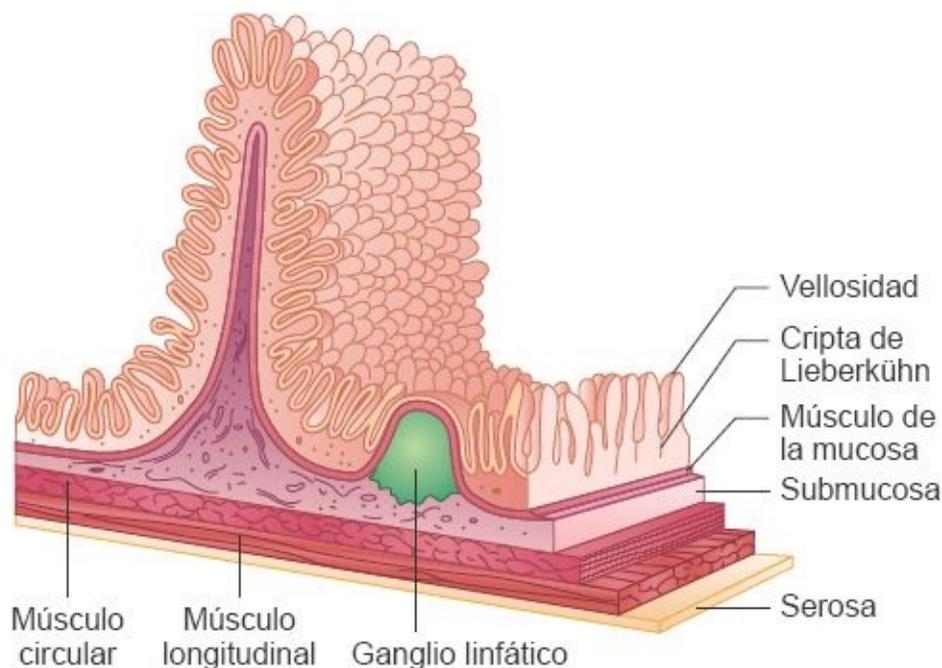


FIGURA 44-11 • Membrana mucosa del intestino delgado. Obsérvense las numerosas vellosidades en un pliegue circular.

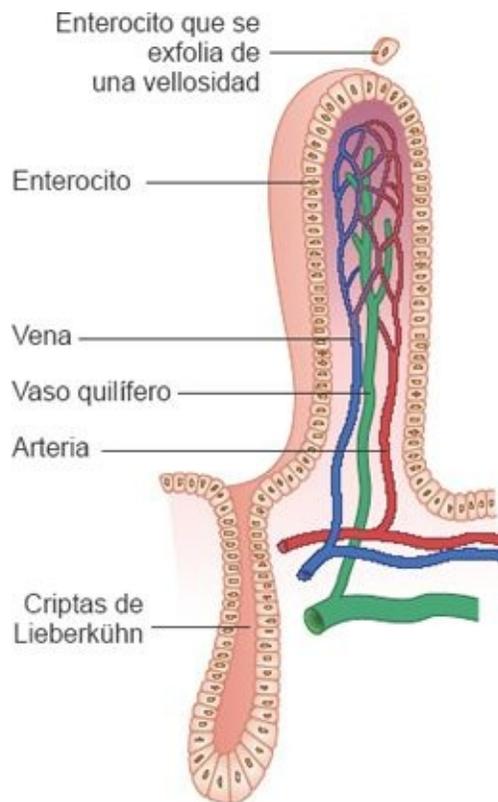


FIGURA 44-12 • Vellosidad aislada del intestino delgado.

Absorción de carbohidratos

Los carbohidratos deben degradarse en monosacáridos, o azúcares simples, antes de poderse absorber a partir del intestino delgado. El consumo promedio diario de carbohidratos en la dieta estadounidense varía de 350 g a 400 g. El almidón constituye hasta cerca del 60% de este total; la sacarosa (es decir, azúcar de mesa) alrededor del 30%; la lactosa (es decir, azúcar de la leche) aproximadamente del 10%, y la maltosa menos del 1%²⁰.

La digestión del almidón comienza en la boca, con la acción de la amilasa. Las secreciones pancreáticas también contienen una amilasa. La amilasa degrada el almidón en varios disacáridos, entre otros, maltosa, isomaltosa y α -dextrinas. Las enzimas del borde en cepillo convierten a los disacáridos en monosacáridos que pueden absorberse (tabla 44-3). La sacarosa da origen a glucosa y fructosa, la lactosa se convierte en glucosa y galactosa, y la maltosa se transforma en 2 moléculas de glucosa. Cuando los disacáridos no se degradan en monosacáridos,

no pueden absorberse, pero se conservan como partículas con actividad osmótica en el contenido del sistema digestivo, lo que genera diarrea. Las personas con insuficiencia de lactasa, la enzima que degrada la lactosa, experimentan diarrea cuando beben leche o consumen productos lácteos⁷.

TABLA 44-3 ENZIMAS UTILIZADAS PARA LA DIGESTIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

CARBOHIDRATOS DE LA DIETA	ENZIMA	MONOSACÁRIDOS OBTENIDOS
Lactosa	Lactasa	Glucosa y galactosa
Sacarosa	Sacarasa	Fructosa y glucosa
Almidón	Amilasa	Maltosa, maltotriosa, y α -dextrinas
Maltosa y maltotriosa	Maltasa	Glucosa y glucosa
α -dextrinas	α -dextrinasa	Glucosa y glucosa

La fructosa se transporta a través de la mucosa intestinal mediante difusión facilitada, que no requiere gasto energético. La glucosa y la galactosa se mueven del lumen intestinal hacia el interior de las células intestinales por medio de un cotransportador sodio-glucosa (1, SGLT-1, por sus siglas en inglés), contra un gradiente químico. La energía de este paso no deriva en forma directa del trifosfato de adenosina (ATP), signo del gradiente de sodio que genera la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ que se ubica en la cara basolateral de la membrana (figura 44-13). La glucosa y la galactosa se transportan a partir de la célula hacia la sangre a través de la membrana basolateral, mediante difusión facilitada que recurre al empleo de la proteína transportadora de la glucosa tipo 2 (GLUT-2, por sus siglas en inglés). La absorción de agua a partir del intestino se vincula con la absorción de partículas con actividad osmótica, como la glucosa y el sodio³. De esto se desprende la importancia de incluir sodio y glucosa en los líquidos que se consumen para facilitar el transporte de agua a través del intestino (y para disminuir la diarrea) tras la pérdida temporal de función intestinal.

Absorción de lípidos

El adulto promedio que consume una dieta occidental ingiere alrededor de 120 g a 140 g de grasa por día, de manera particular triglicéridos. El primer paso en la digestión de los lípidos es la degradación de los glóbulos grandes de la grasa de la dieta en elementos de menor tamaño, de tal forma que las enzimas digestivas solubles en agua puedan actuar sobre las moléculas de la superficie. Este

proceso, denominado *emulsificación*, comienza en el estómago, con la agitación de los glóbulos, y continúa en el duodeno, bajo la influencia de la bilis proveniente del hígado (figura 44-14). La emulsificación incrementa en gran medida el número de moléculas de triglicéridos que se expone a la lipasa pancreática, que escinde al triglicérido en ácidos grasos libres y monoglicéridos. Las sales biliares desempeñan un papel adicional al formar micelios que transportan a estas sustancias hasta la superficie de las vellosidades intestinales. Ahí son llevadas hacia el interior de las células epiteliales y se utilizan para sintetizar triglicéridos nuevos. Se forman triglicéridos solubles en agua, denominados quilomicrones, y se liberan luego al interior del sistema linfático³. Cantidades escasas de ácidos grasos de cadena corta y media pasan de manera directa a la sangre del sistema porta en vez de convertirse en triglicéridos, y se absorben por medio de los linfáticos.

La grasa que no se absorbe en el intestino se excreta en las heces. *Esteatorrea* es el término que se utiliza para describir las heces grasosas. Entre las pruebas de laboratorio se encuentran aquellas que miden la cantidad de grasa que contiene una muestra de heces recolectada durante 72 h, tras instruir a la persona para que consuma entre 50 g y 150 g de grasa por día en ese período. La presencia de más de 6 g de grasa por 24 h revela una absorción insuficiente²¹.

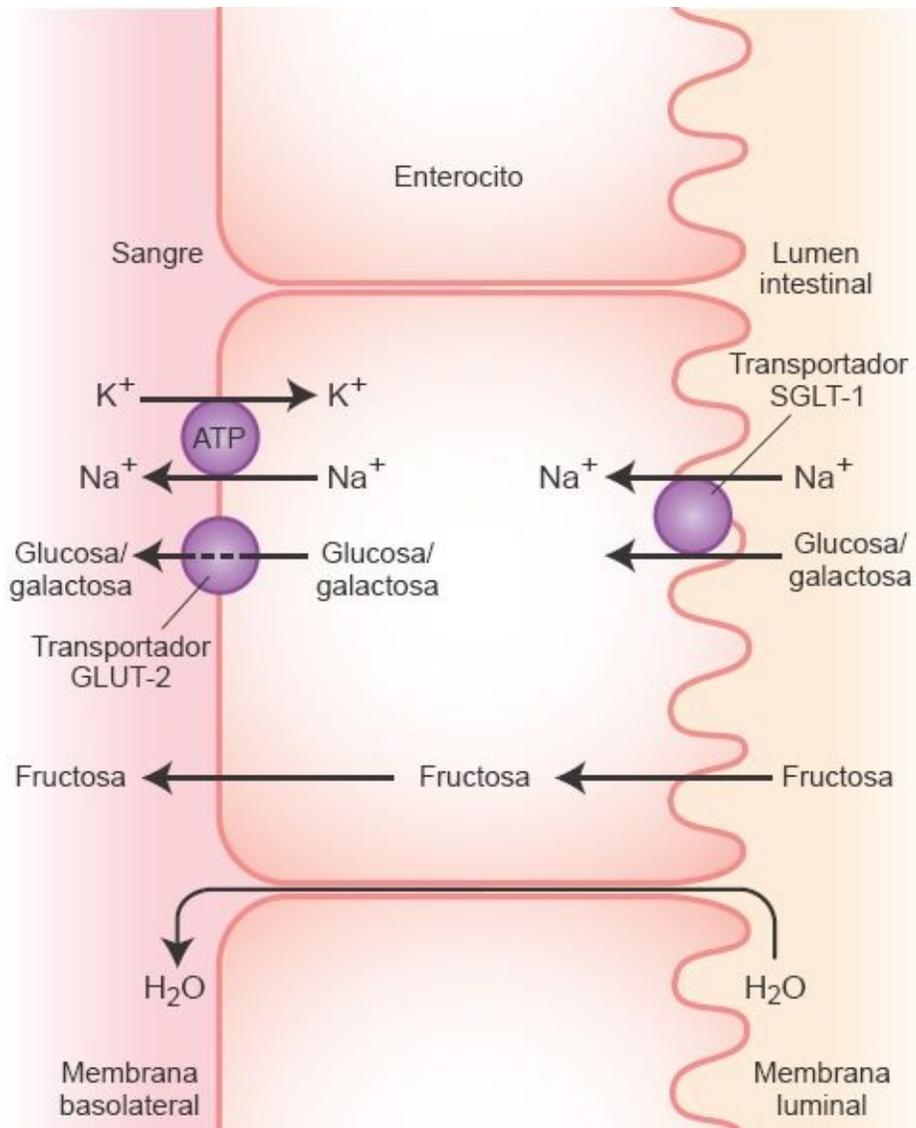


FIGURA 44-13 • Transporte intestinal de glucosa, galactosa y fructosa. La glucosa y la galactosa se transportan a través de la membrana apical por medio del cotransportador sodio glucosa (SGLT-1). La glucosa se desplaza hacia fuera de la célula intestinal y pasa a la sangre mediante el empleo de la proteína transportadora de glucosa tipo 2 (GLUT-2). El sodio se transporta hacia fuera de la célula por medio de la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa. Esto genera el gradiente que se requiere para operar el sistema de transporte. La fructosa es transportada de manera pasiva a través de las membranas apical y basolateral del enterocito.

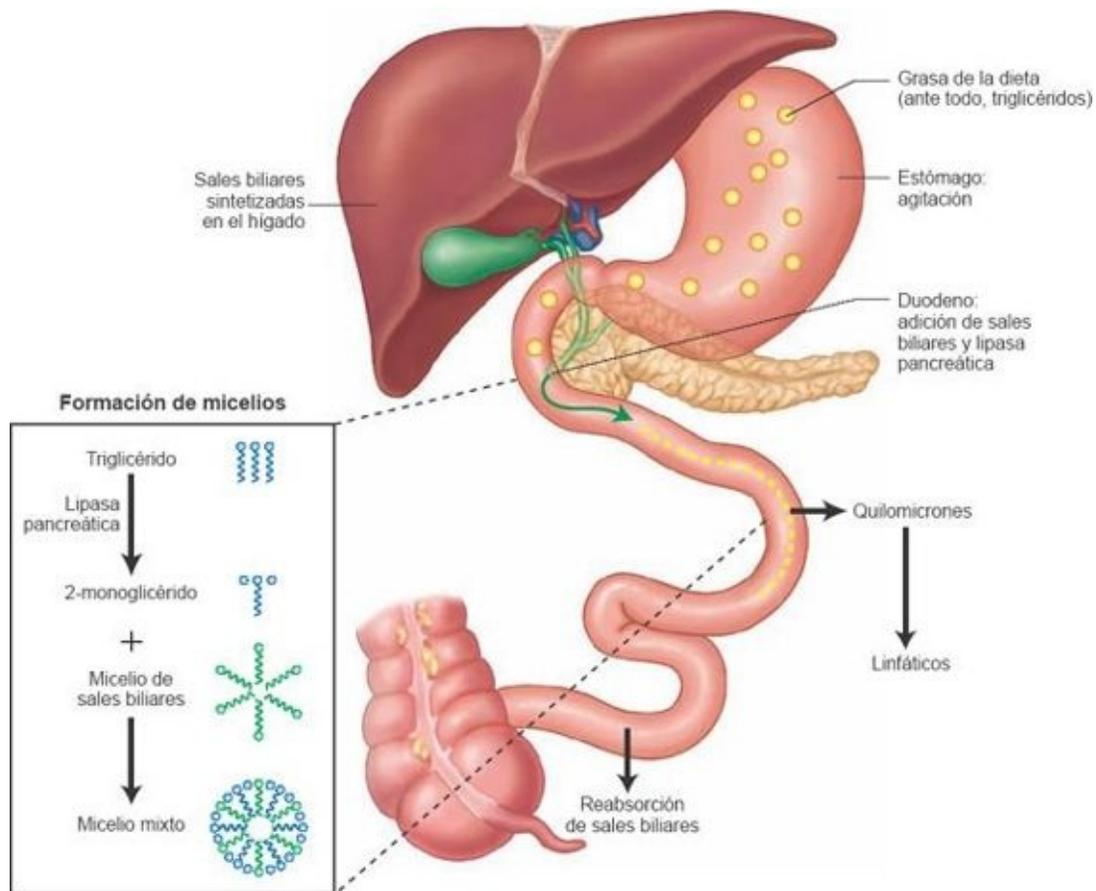


FIGURA 44-14 • Mecanismos para la absorción de las grasas de la dieta. Durante la digestión, la agitación del estómago y la bilis proveniente del hígado degradan los glóbulos grandes de la grasa de la dieta para formar elementos pequeños que facilitan la acción de la lipasa pancreática a fin de escindir los triglicéridos para obtener ácidos grasos libres y monoglicéridos (glicerol con una cadena de ácido graso unida). Las sales biliares también facilitan la formación de micelios que transportan a los monoglicéridos y a los ácidos grasos libres hacia la mucosa intestinal, donde se absorben y convierten en quilomicrones para ser transportados por los canales linfáticos.

Absorción de proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la acción de la pepsina. En respuesta a una comida y al pH ácido, las células principales segregan pepsinógeno, la enzima precursora de la pepsina. La pepsina se inactiva cuando ingresa al intestino, por efecto del pH alcalino.

Las proteínas se degradan en mayor medida por la acción de las enzimas pancreáticas, como la tripsina, la quimiotripsina, la carboxipeptidasa y la elastasa. Como en el caso de la pepsina, las enzimas pancreáticas se secretan como moléculas precursoras. Una enzima que se ubica en el borde en cepillo de los enterocitos duodenales activa al tripsinógeno, que carece de actividad

enzimática. Activada, la tripsina activa moléculas de tripsinógeno adicionales y otras enzimas proteolíticas pancreáticas precursoras. Los aminoácidos se liberan entonces sobre la superficie mucosa del intestino por la acción de las enzimas del borde en cepillo, que degradan a las proteínas para obtener péptidos constituidos por 1, 2 o 3 aminoácidos. De manera similar a la glucosa, muchos aminoácidos se transportan a través de la membrana mucosa, en un proceso vinculado con el sodio que recurre al ATP como fuente de energía. Procesos de difusión facilitada que no requieren sodio permiten la absorción de algunos aminoácidos³.

EN RESUMEN

La digestión y la absorción de los alimentos tienen lugar sobre todo en el intestino delgado. La digestión es el proceso de desmantelamiento de los alimentos para obtener sus partes constituyentes. Para la digestión se requieren hidrólisis, excisión enzimática y emulsificación de grasas. Proteínas, lípidos, carbohidratos y otros componentes de la dieta se degradan en moléculas que pueden transportarse desde el lumen intestinal hasta los fluidos corporales. La absorción es el proceso de desplazamiento de los nutrientes y otros materiales desde el ambiente externo del tubo

GI hasta el ambiente interno. Las enzimas del borde en cepillo degradan los carbohidratos en monosacáridos que pueden transportarse a través del intestino hasta alcanzar el torrente sanguíneo. La digestión de las proteínas inicia en el estómago con la acción de la pepsina y se facilita en mayor medida en el intestino debido a las enzimas pancreáticas, como la tripsina, la quimiotripsina, la carboxipeptidasa y la elastasa. Las enzimas que degradan proteínas se liberan en forma de proenzimas, que se activan en el tubo GI. La absorción de la glucosa y los aminoácidos se facilita por un sistema de transporte que depende del sodio. Los lípidos en la dieta se degradan por la acción de la lipasa pancreática para obtener triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media y larga. Las sales biliares forman micelios que transportan a estas sustancias hasta la superficie de las vellosidades intestinales, donde se absorben.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Las personas que reciben medicamentos quimioterapéuticos que interfieren con la mitosis de las células cancerosas y, también, de las células de otros tejidos con proliferación rápida en el organismo, muchas veces experimentan trastornos como la formación de úlceras en los tejidos mucosos de la boca y otras partes del tubo GI. Estos trastornos se resuelven una vez que la quimioterapia termina.
A. *Explique esto.*
2. Las personas con reflujo gastroesofágico (movimiento del contenido gástrico hacia el esófago) con frecuencia refieren pirosis, que se intensifica cuando aumenta la presión dentro del estómago.
A. *Utilice la información sobre el control hormonal del vaciamiento gástrico para explicar la razón por la que el consumo de una comida rica en grasas muchas veces exacerba este problema.*
3. Las infecciones del tubo GI, como la «diarrea por gripe», a menudo generan diarrea intensa.
A. *Describa los mecanismos neurales que participan en el aumento de la motilidad GI que induce la diarrea.*
B. *Explique la lógica para utilizar una «bebida» que contenga tanto glucosa como sodio para manejar el déficit hídrico que con frecuencia se observa en la diarrea.*
4. Explique los mecanismos fisiológicos relacionados con el desarrollo de diarrea en personas con:
A. *Insuficiencia de lactasa.*
B. *Obstrucción del flujo biliar hacia el intestino.*
C. *Disrupción de la flora intestinal normal por tratamiento con antibióticos.*

Referencias

1. Binder H. J. (2009). Gastric function. In Boron F. W., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 895–911). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Tortora G. J., Derrickson B. (2012). *Principles of anatomy and physiology* (13th ed., pp. 1004–1013). Hoboken, NJ: Wiley.
3. Patton K. T., Thibodeau G. A. (2010). *Anatomy & physiology* (7th ed., pp. 848–856). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
4. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas* (6th ed., pp. 568–627). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

5. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall: Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 753–772). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
6. Richerson G. B. (2009). The autonomic nervous system. In Boron F. W., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 356–359). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
7. Barrett K. M., Barman S. M., Boitano S., et al. (2010). *Ganong's review of medical physiology* (23rd ed.). McGraw Hill. Available: <http://www.accessmedicine.com>. Accessed March 31, 2011.
8. Koepfen B. M., Stanton B. (Eds.) (2008). *Berne & Levy: Physiology* (6th ed., pp. 500–504). St. Louis, MO: Mosby.
9. Hasler W. L. (2008). The physiology of gastric motility and gastric emptying. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 207–230). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
10. Glasgow R. E., Mulvihill S. J. (2009). Surgery for peptic ulcer disease and postgastrectomy syndromes. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1060–1063). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
11. Cheng K. C., Li Y. X., Asakawa A., et al. (2010). The role of ghrelin in energy homeostasis and its potential clinical relevance. *International Journal of Molecular Medicine* 26(6), 771–778.
12. Del Valle J., Todisco A. (2008). Gastric secretion. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 284–329). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
13. Neary M. T., Batterham R. L. (2009). Gut hormones: Implications for the treatment of obesity. *Pharmacology and Therapeutics* 124, 44–56.
14. Keely S. J., Montrose M. H., Barrett K. E. (2008). Electrolyte secretion and absorption: Small intestine and colon. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 330–367). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
15. Edholm T., Degerblad M., Gryback P., et al. (2010). Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin glucose homeostasis. *Neurogastroenterology & Motility* 22(11), 1191–1200.
16. Turner J. R. (2010). The gastrointestinal tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 780–781). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
17. Faris B., Blackmore A., Haboubi N. (2010). Review of medical and surgical management of *Clostridium difficile* infection. *Techniques in Coloproctology* 14(2), 97–105.
18. McClain C. J., Dryden G. W., Krueger K. (2008). In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 2844–2862). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
19. Sang L. X., Chang B., Zhang W. L., et al. (2010). Remission induction and maintenance effect of probiotics in ulcerative colitis: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 16(15), 1908–1915.
20. Keim N. L., Levin R. L., Havel P. J. (2006). Carbohydrates. In Shils M. E., Shike M., Ross A. K., et al. (Eds.), *Modern nutrition in health and disease* (10th ed., pp. 62–82). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Chernecky C. C., Berger B. J. (2010). *Laboratory test and diagnostic procedures* (5th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función gastrointestinal

45

Zachary Krom

MANIFESTACIONES COMUNES DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ANOREXIA, NÁUSEAS Y VÓMITO

Anorexia

Náuseas

Arqueo y vómito

TRASTORNOS DEL ESÓFAGO

Anomalías congénitas

Disfagia

Divertículo esofágico

Desgarros (síndrome de Mallory-Weiss)

Hernia hiatal

Reflujo gastroesofágico

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Reflujo gastroesofágico en niños

Cáncer del esófago

TRASTORNOS DEL ESTÓMAGO

Barrera mucosa gástrica

Gastritis

Gastritis aguda

Gastritis crónica

Enfermedad ulcerosa péptica

Úlceras pépticas
Síndrome de Zollinger-Ellison
Úlceras por estrés

Cáncer gástrico

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico y tratamiento

TRASTORNOS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

Síndrome de intestino irritable

Manifestaciones clínicas y diagnóstico
Tratamiento

Enfermedad intestinal inflamatoria

Etiología y patogénesis
Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa

Enterocolitis infecciosa

Infeción viral
Infeción bacteriana
Infeción por protozoarios

Enfermedad diverticular

Apendicitis

Alteraciones de la motilidad intestinal

Diarrea
Estreñimiento
Impactación fecal
Obstrucción intestinal
Peritonitis

Alteraciones de la absorción intestinal

Síndrome de malabsorción
Enfermedad celíaca

Neoplasias

Pólipos adenomatosos
Cáncer colorrectal

Los trastornos gastrointestinales (GI) no reciben la misma publicidad en los medios relacionados con la salud que la cardiopatía, el cáncer y la enfermedad

cerebrovascular. En 2009, la enfermedad GI no se ubicó entre las 15 primeras causas de enfermedad en Estados Unidos¹. Sin embargo, tiene un efecto profundo en quienes la padecen. De acuerdo con informes gubernamentales, los trastornos digestivos ocupan el tercer lugar en cuanto a carga económica total generada por enfermedad, de lo que deriva un sufrimiento humano considerable, gastos personales para tratamiento y pérdida de horas laborales, así como una fuga significativa en la economía de la nación. Se ha calculado que entre 60 y 70 millones de personas en Estados Unidos presentan algún trastorno digestivo, con un costo de 100 000 millones en servicios médicos². Pero mucho más relevante es el hecho de que la nutrición apropiada o el cambio de las prácticas de salud pudieran prevenir o reducir al mínimo muchos de estos trastornos.

Es posible que se presente una alteración de la estructura y la función en cualquier nivel del tubo GI, desde el esófago hasta el colon y el recto. Este capítulo se divide en 4 secciones:

1. Manifestaciones comunes de los trastornos GI.
2. Trastornos del esófago.
3. Trastornos del estómago.
4. Trastornos de los intestinos delgado y grueso.

Los trastornos del sistema hepatobiliar y del páncreas exocrino se analizan en el capítulo 46.



MANIFESTACIONES COMUNES DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: ANOREXIA, NÁUSEAS Y VÓMITO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Caracterizar la relación entre anorexia, náuseas, arqueo y vómito.
- Describir las estructuras neurales que participan en el vómito, y sus mediadores.

Anorexia, náuseas y vómito son respuestas fisiológicas comunes a muchos de los trastornos GI. Estas respuestas son protectoras a tal grado, que señalan la

presencia de enfermedad y, en el caso del vómito, eliminan a los agentes nocivos del tubo GI. Sin embargo, también pueden contribuir al compromiso de la ingesta o la pérdida de fluidos y nutrimentos.

Anorexia

La anorexia representa una pérdida del apetito. Varios factores influyen sobre éste. Uno es el hambre, que se estimula a partir de las contracciones del estómago vacío. El hipotálamo y otros centros asociados en el cerebro regulan el apetito o el deseo de consumir alimentos. El olfato desempeña un papel clave, como lo evidencia el hecho de que el apetito puede estimularse o suprimirse mediante el olor de la comida. La pérdida del apetito se relaciona con factores emocionales, como el temor, la depresión, la frustración y la ansiedad. Muchos fármacos y condiciones patológicas pueden inducir anorexia. Por ejemplo, en la uremia la acumulación de desechos nitrogenados en la sangre contribuye al desarrollo de anorexia que, por lo regular, precede a las náuseas; la mayor parte de las condiciones que inducen náuseas y vómito también generan anorexia.

Náuseas

Las náuseas son sensaciones subjetivas mal definidas y desagradables. Son sensaciones conscientes que derivan de la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo, que con frecuencia preceden o acompañan al vómito. Las náuseas suelen ir precedidas de anorexia y estímulos como los alimentos y fármacos que inducen anorexia cuando se utilizan en dosis bajas suelen provocar náuseas, si se reciben en mayor cantidad. Una causa frecuente de náuseas, es la distensión del duodeno o de la porción proximal del intestino delgado. Las náuseas con frecuencia se acompañan de manifestaciones del sistema nervioso autónomo (SNA), como sialorrea acuosa y vasoconstricción con palidez, diaforesis y taquicardia. También pueden actuar como una señal de alerta temprana de un proceso patológico.



¿Recuerda a la Sra. Rytel, a quien conoció al inicio de esta unidad? Ella tiene un antecedente de vómito de 36 h de evolución. Es posible que se deba a la existencia de algunas adherencias derivadas de sus cirugías múltiples, que pudieran estar generando algún tipo de obstrucción. Ha presentado náuseas, taquicardia y taquipnea, y se le aprecia muy pálida; todas estas manifestaciones derivan del SNA.

Arqueo y vómito

El arqueo consiste en movimientos rítmicos espasmódicos del diafragma, la pared torácica y los músculos abdominales. Suele preceder o alternar con los períodos de vómito. El vómito, o la emesis, es el proceso súbito y forzado de expulsión por vía oral de los contenidos del estómago. Con frecuencia está precedido por náuseas. El contenido que se expulsa se denomina *vómito*. Como mecanismo protector fisiológico básico, el vómito limita la posibilidad de daño generado por agentes nocivos ingeridos mediante el vaciamiento del contenido del estómago y de porciones del intestino delgado. Las náuseas y el vómito pueden representar una respuesta de todo el cuerpo al tratamiento farmacológico, lo que incluye sobredosificación, efectos acumulativos, toxicidad y efectos colaterales.

El vómito implica a 2 centros medulares distintos, el *centro del vómito* y la *zona quimiorreceptora desencadenante*³. Se cree que el acto de vomitar es un reflejo que se integra en el centro del vómito, ubicado en la porción dorsal de la formación reticular del bulbo raquídeo, cerca de los núcleos sensoriales del vago (figura 45-1). La zona quimiorreceptora desencadenante se localiza en un área pequeña del piso del cuarto ventrículo, donde se encuentra expuesta tanto a la sangre como al líquido cefalorraquídeo. Se piensa que media los efectos eméticos de los fármacos y las toxinas que se transportan mediante la sangre.

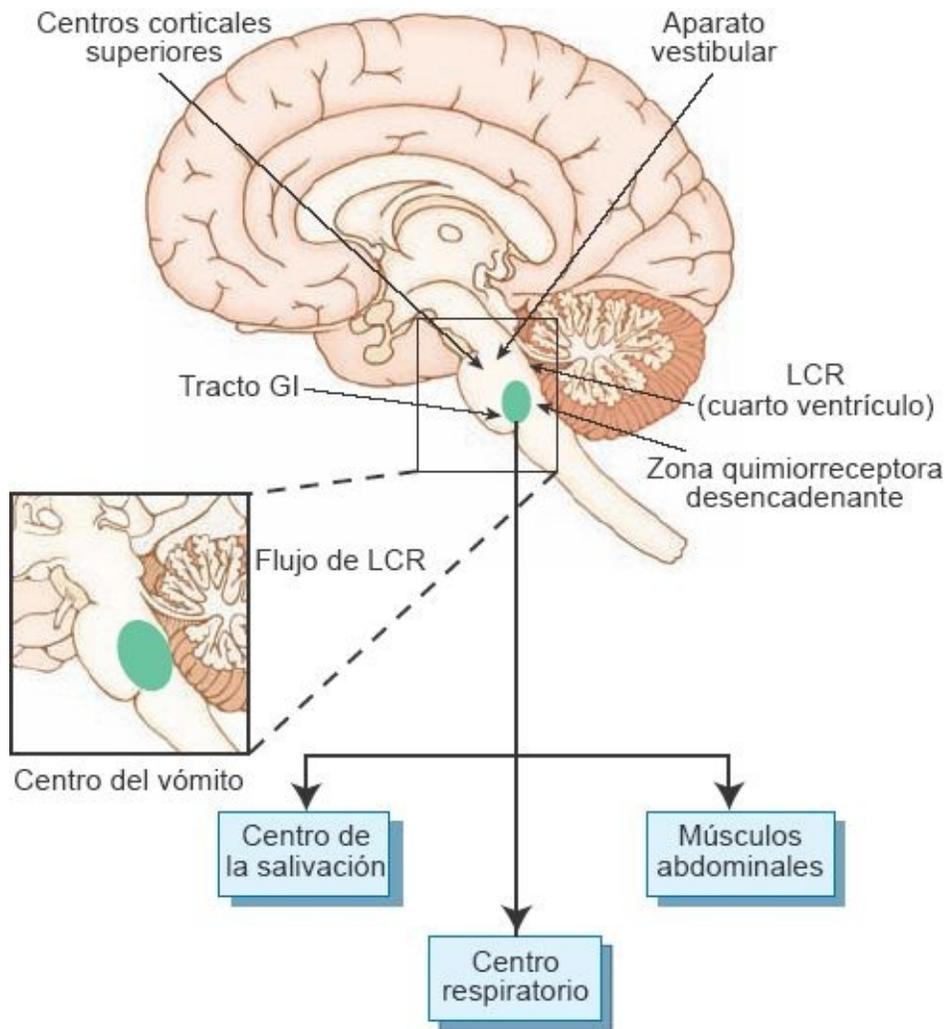


FIGURA 45-1 • Accidentes fisiológicos implicados en el vómito. LCR, líquido cefalorraquídeo.

El acto de vomitar consiste en la realización de una inspiración profunda, el cierre de las vías respiratorias, la generación de una contracción fuerte y forzada del diafragma y los músculos abdominales, y una relajación del esfínter gastroesofágico. La respiración cesa durante este acto. El vómito puede ir acompañado por mareo, sensación de inestabilidad, disminución de la presión arterial y bradicardia.

El centro del vómito recibe impulsos provenientes del tubo GI y otros órganos; de la corteza cerebral, del aparato vestibular, responsable de la cinetosis, y de la zona quimiorreceptora desencadenante, que se activa por la acción de muchos fármacos y toxinas endógenas y exógenas (figura 45-1). La hipoxia ejerce un efecto directo sobre el centro del vómito para generar náuseas y vómito. Este efecto quizá explique el vómito que se presenta durante los períodos de disminución del gasto cardíaco, el *shock*, la hipoxia ambiental y la

isquemia cerebral por incremento de la presión intracraneal. La inflamación de cualquiera de los órganos intraabdominales, hígado, vesícula biliar o las vías urinarias entre éstos, puede inducir vómito debido a la estimulación de las vías aferentes viscerales que se comunican con el centro del vómito. La distensión o la irritación del tubo GI también producen vómito mediante la estimulación de las neuronas aferentes viscerales.



Recuerde una vez más a la Sra. Rytel, quien ha estado vomitando durante 36 h. Lo más probable es que esto se deba a la distensión e irritación del intestino causadas por las adherencias que se formaron tras sus cirugías múltiples. La irritación está causando estimulación persistente de las vías aferentes viscerales, que se enlazan con el centro del vómito.

Varios neurotransmisores y subtipos de receptores se encuentran implicados como mediadores en las náuseas y el vómito. Dopamina, serotonina y receptores opioides se identifican en el tubo GI, así como en el centro del vómito y la zona quimiorreceptora desencadenante. Los antagonistas de la dopamina, como la procloroperazina, deprimen la emesis causada por la estimulación de la zona quimiorreceptora. Se cree que la serotonina participa en las náuseas y la emesis relacionadas con la quimioterapia y la radioterapia para el cáncer. Los antagonistas de la serotonina (p. ej., granisetron y ondansetron) son efectivos para el manejo de las náuseas y el vómito vinculados con estos estímulos. La cinetosis parece ser una respuesta del sistema nervioso central (SNC) a los estímulos vestibulares. En el centro vestibular existen receptores para noradrenalina y acetilcolina. Se cree que los receptores de esta última median los impulsos responsables de la excitación del centro del vómito. Los receptores de noradrenalina pudieran tener un efecto estabilizador que se resiste a la cinetosis. Muchos de los medicamentos utilizados para la cinetosis (p. ej., dimenhidrinato) tienen un efecto anticolinérgico potente en el SNC y actúan sobre los receptores en el centro del vómito y en áreas relacionadas con el sistema vestibular.

EN RESUMEN

Los signos y síntomas de
muchos trastornos GI

corresponden a la anorexia, náuseas y vómito. La anorexia, o pérdida del apetito, puede presentarse de manera aislada o acompañar a las náuseas y el vómito. Las náuseas, que son sensaciones mal definidas y desagradables, señalan la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo. Con frecuencia precede al vómito y se acompaña de respuestas autonómicas, como sialorrea y vasoconstricción con palidez, diaforesis y taquicardia. El acto de vomitar, que se integra en el centro del vómito, implica la expulsión oral forzada del contenido gástrico. Se trata de un mecanismo fisiológico básico que elimina agentes nocivos del tubo GI.



TRASTORNOS DEL ESÓFAGO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Definir y citar las causas de la disfagia, odinofagia y acalasia.
- Relacionar la fisiopatología del reflujo gastroesofágico con las medidas que se utilizan para el diagnóstico y tratamiento del trastorno en niños y adultos.
- Indicar la razón por la que existe un mal pronóstico asociado con cáncer

esofágico.

El esófago es un tubo que conecta la orofaringe con el estómago. Se ubica por detrás de la tráquea y la laringe, y se extiende hasta el mediastino para cruzar el diafragma a la altura de la onceava vértebra torácica.

Funciona, sobre todo, como un conducto para el paso de los alimentos y líquidos desde la faringe hasta el estómago. Sus paredes están conformadas por una capa mucosa, una submucosa, una muscular externa y una adventicia, lo que coincide con la organización estructural general del tubo GI. La capa mucosa interna contiene epitelio estratificado no queratinizado. En la unión esofagogástrica, el epitelio resistente a la abrasión experimenta una transformación abrupta para convertirse en el epitelio cilíndrico simple del estómago. La capa submucosa contiene glándulas secretoras de moco que aportan fluidos que contienen mucina, que lubrican la pared esofágica y facilitan el paso de los alimentos. La capa muscular externa está compuesta por músculo esquelético en el tercio proximal del esófago, una mezcla de músculo esquelético y liso en su tercio medio, y músculo liso en su tercio distal. La capa adventicia fibrosa externa está constituida en su totalidad por tejido conectivo, que se mezcla con las estructuras circundantes a lo largo de su recorrido.

Existen esfínteres en ambos extremos del esófago: un esfínter esofágico superior y un esfínter esofágico inferior. El esfínter esofágico superior, o faringoesofágico, está conformado por una capa circular de músculo estriado, el músculo cricofaríngeo. El esfínter esofágico inferior, o gastroesofágico, corresponde a un área de alrededor de 3 cm por encima de la unión con el estómago. Más que una estructura anatómica real, el esfínter gastroesofágico es de tipo fisiológico. Esto quiere decir que actúa como válvula, pero la única evidencia estructural de la existencia de un esfínter es un engrosamiento discreto del músculo liso circular. En esta porción del esófago el músculo liso, por lo regular, permanece en contracción tónica, lo que genera una presión intraluminal cercana a 30 mm Hg, en contraste con la porción intermedia del esófago, que en condiciones normales permanece relajada⁴. El esfínter esofágico inferior pasa a través de una abertura, o *hiato*, en el diafragma, al tiempo que se une al estómago, que se ubica dentro del abdomen. La porción del diafragma que circunda al esfínter esofágico inferior ayuda a mantener la zona de alta presión necesaria para evitar el reflujo del contenido gástrico.

Anomalías congénitas

Las anomalías congénitas del esófago requieren detección y corrección tempranas, dado que son incompatibles con la vida. La atresia esofágica (AE) y la fístula traqueoesofágica (FTE) son trastornos congénitos muy frecuentes del esófago y afectan alrededor de 1 de cada 45 000 neonatos⁵. En la variante más común de la AE, que representa el 85% de los casos⁶, la porción proximal del esófago termina en una bolsa ciega y existe una FTE conectada a la tráquea (figura 45-2). En la actualidad este defecto tiene una tasa de sobrevivencia superior a el 90%, que en gran medida deriva de su reconocimiento temprano y de contar con mejores unidades de cuidados intensivos neonatales. Los neonatos con peso inferior a 1 500 g al nacer tienen un riesgo más alto de mortalidad, en particular si la anomalía esofágica coexiste con una cardíaca⁶. El neonato con AE/FTE presenta de manera característica sialorrea espumosa y formación de burbujas en torno a la boca y la nariz, así como episodios de tos, vómito, cianosis y dificultad respiratoria. La alimentación exacerba estas manifestaciones, induce regurgitación y precipita la aspiración. La incapacidad para pasar una sonda hasta el estómago muestra evidencia adicional del trastorno. El neonato con FTE aislada puede desarrollar síntomas respiratorios a una edad posterior.

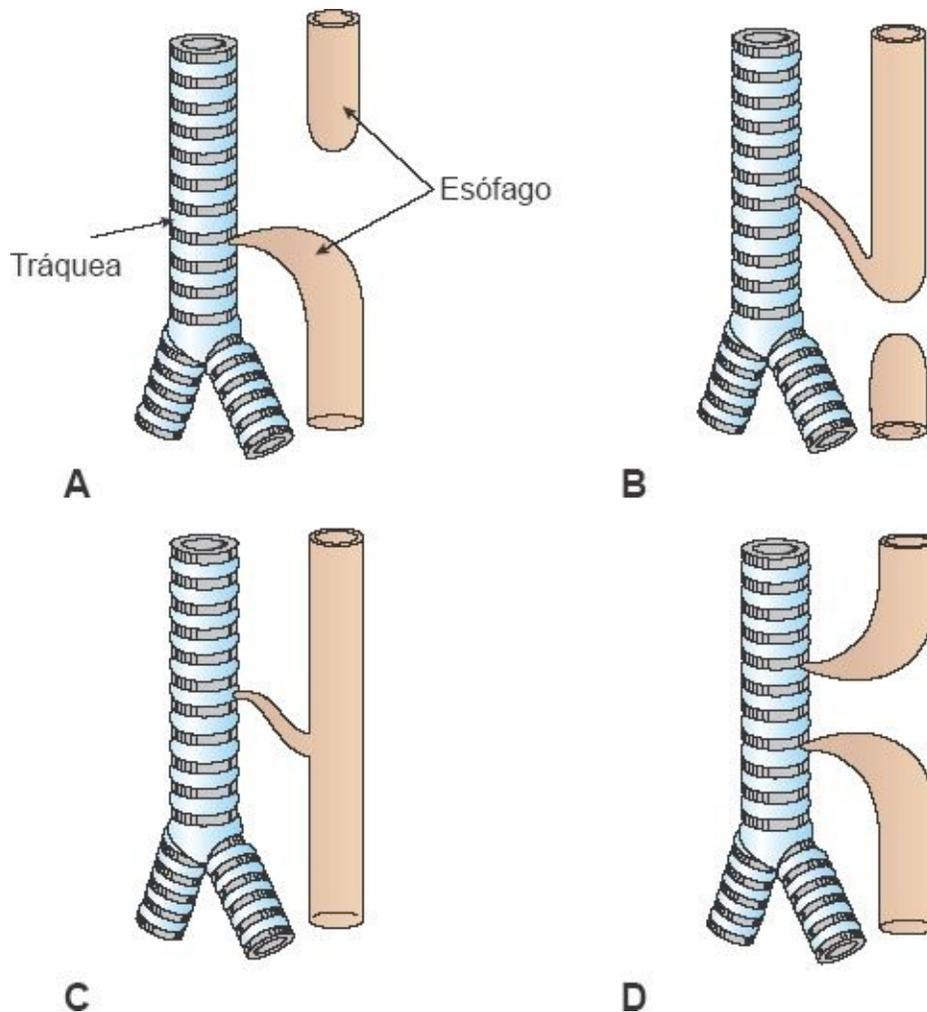


FIGURA 45-2 • Fístulas traqueoesofágicas congénitas. (A) El tipo más frecuente consiste en una comunicación de la tráquea con la región distal del esófago. El segmento proximal del esófago termina en un saco ciego. **(B)** En unos cuantos casos, la región proximal del esófago se comunica con la tráquea. **(C)** Fístula en H sin atresia esofágica, y **(D)** fístulas traqueales tanto hacia una bolsa esofágica proximal como al esófago distal (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 607). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

El tratamiento de la AE y la FTE es quirúrgico. Siempre que es posible se recurre a la ligadura quirúrgica de la FTE y a la anastomosis término-terminal del esófago. La ligadura temporal de la FTE y la inserción de una sonda de gastrostomía pueden utilizarse para postergar la necesidad de cierre primario en neonatos pretérmino y en aquéllos con lesiones más complejas. La meta principal del manejo preoperatorio consiste en mantener la vía aérea permeable y prevenir el daño pulmonar por aspiración del contenido gástrico. La posición prona reduce al mínimo el movimiento de las secreciones gástricas hacia una fístula distal y la succión esofágica minimiza el riesgo de aspiración a partir de una bolsa ciega.

Disfagia

El acto de deglutir depende de la acción coordinada de la lengua y la faringe. Estas estructuras se encuentran inervadas por los pares craneales V, IX, X y XII. La **disfagia** alude a la dificultad para la deglución. Si la deglución es dolorosa, se denomina *odinofagia*. La disfagia puede derivar de causas neuromusculares o estructurales. Estos trastornos pueden producir estrechamiento del esófago, falta de secreción salival, debilidad de las estructuras musculares que impulsan el bolo alimentario hacia el estómago, o interrupción de las redes neurales que coordinan el mecanismo de la deglución⁷. Un ejemplo de etiología neuromuscular corresponde a las lesiones del SNC, como el accidente cerebrovascular, que, con frecuencia, afecta a los pares craneales que controlan la deglución. El cáncer y las estenosis del esófago que derivan de la cicatrización, una afección estructural, pueden reducir el diámetro del lumen esofágico y dificultar la deglución. La escleroderma, una enfermedad autoinmunitaria que genera la sustitución fibrosa de los tejidos en todo el organismo y el tubo GI, es otra causa importante de disfagia⁸. Cuando degluten, las personas con disfagia suelen referir sensación de ahogamiento, tos o una sensación anómala de adherencia del alimento a la parte posterior de la faringe o la región superior del tórax.

En una condición denominada *acalasia*, el esfínter esofágico inferior no puede relajarse por anomalías de los impulsos nerviosos provenientes del plexo neural entérico y el nervio vago⁹. Esto tiene como consecuencia la dificultad para el paso de los alimentos hacia el estómago y que el esófago, que se ubica por encima del esfínter esofágico inferior, se distienda. El contenido de una o varias comidas pueden alojarse en el esófago y pasar con lentitud hacia el estómago al transcurrir el tiempo. Existe riesgo de aspiración del contenido esofágico hacia los pulmones cuando la persona se recuesta.

La endoscopia, la esofagografía baritada y la videorradiología se utilizan para determinar la ubicación y la extensión del trastorno relacionado con la deglución. La manometría esofágica, un procedimiento que consiste en la inserción de una sonda delgada para detectar la presión en el esófago, puede realizarse para cuantificar las presiones en distintas regiones del órgano. El tratamiento de los trastornos de la deglución depende de su causa y del tipo de función anómala existente. A menudo, el tratamiento de la disfagia implica la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, lo que incluye a un profesional del lenguaje. La dilatación mecánica o los procedimientos quirúrgicos pueden llevarse a cabo para dilatar el esfínter esofágico inferior en personas con estenosis esofágica.

Divertículo esofágico

Un divertículo del esófago es una herniación de la pared esofágica que deriva de un debilitamiento de su capa muscular¹⁰. Un divertículo de esta clase tiende a retener alimentos. Es frecuente que se refiera que el alimento se detiene antes de llegar al estómago; también, que existe borboteo, aerofagia, tos y halitosis. El alimento atrapado puede inducir esofagitis y ulceración. Dado que la condición suele ser progresiva, la corrección del defecto requiere intervención quirúrgica.

Desgarros (síndrome de Mallory-Weiss)

Los desgarros longitudinales en el esófago, en la unión esofagogástrica que, con frecuencia, se extienden en dirección distal, se denominan *desgarros de Mallory-Weiss*¹¹. La mayoría de las veces se identifican en personas con alcoholismo crónico después de un período de arqueo o vómito intensos, pero también pueden desarrollarse durante algún cuadro patológico agudo con emesis intensa. Su patogénesis, se presume, deriva de una relajación inadecuada del esfínter esofágico durante el vómito, con distensión y desgarro de la unión esofágica en el momento de la expulsión propulsiva del contenido gástrico. Los desgarros pueden afectar sólo a la mucosa o penetrar la pared del esófago. La infección puede conducir a la formación de una úlcera inflamatoria o a una mediastinitis.

Con mayor frecuencia la hemorragia no es intensa y no se requiere intervención quirúrgica. La hemorragia grave suele responder al consumo de medicamentos vasoconstrictores, transfusiones y compresión con balón. La cicatrización suele ser rápida, con efectos residuales mínimos o nulos.

Hernia hiatal

Se caracteriza por una protrusión o herniación del estómago a través del hiato esofágico del diafragma. Existen 2 patrones anatómicos de herniación hiatal: axial o deslizante, y no axial o paraesofágica². La hernia hiatal deslizante se caracteriza por una protrusión del estómago en forma de campana por encima del diafragma (figura 45-3). Las hernias hiatales deslizantes pequeñas son comunes y se consideran insignificantes en personas asintomáticas. Sin embargo, en los casos de esofagitis erosiva grave en que coexisten el reflujo gastroesofágico y una hernia hiatal grande, ésta pudiera retrasar la eliminación del ácido a partir del esófago y contribuir a una esofagitis más grave, en particular al desarrollo de esófago de Barrett (que se analiza más adelante). En

las hernias hiatales paraesofágicas, una porción independiente del estómago, por lo general ubicada a lo largo de la curva mayor de la víscera, ingresa al tórax a través de una abertura ampliada y luego aumenta de tamaño en forma progresiva. En casos extremos, la mayor parte del estómago se hernia hacia el tórax. Las hernias hiatales paraesofágicas grandes pueden requerir tratamiento quirúrgico.

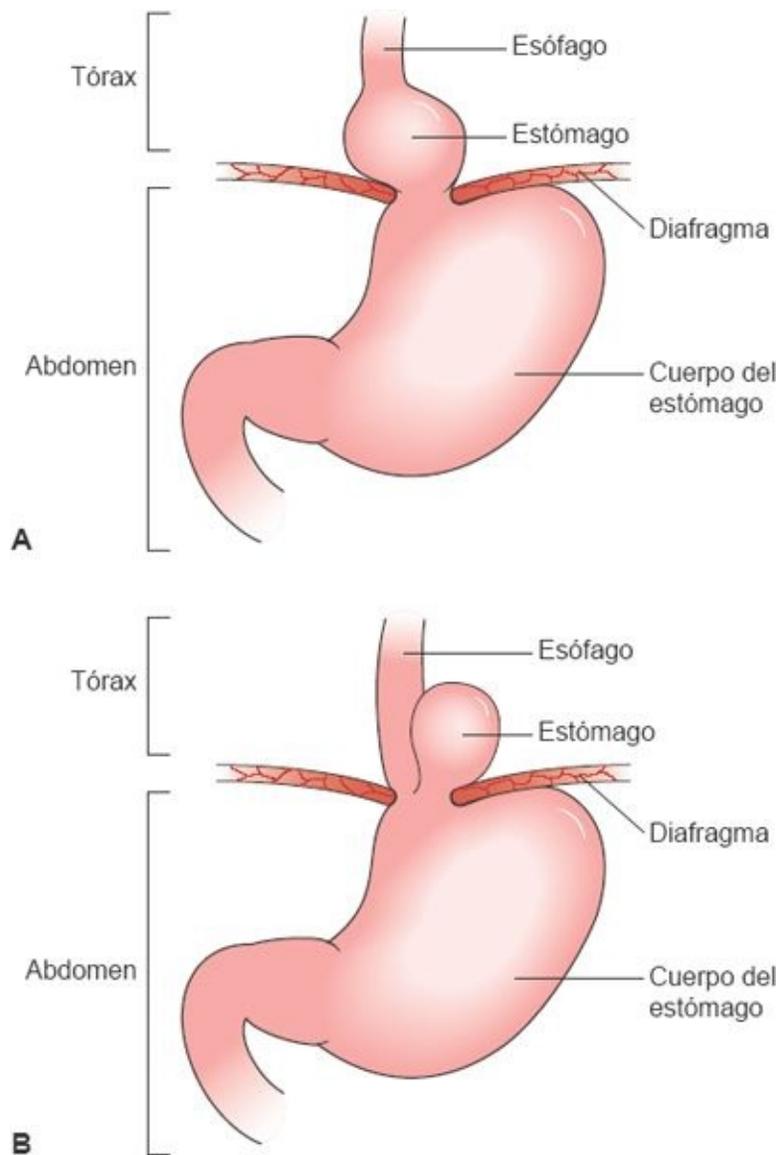


FIGURA 45-3 • Hernia hiatal. (A) Hernia hiatal deslizante. (B) Hernia hiatal paraesofágica.

Reflujo gastroesofágico

El término **reflujo** hace referencia al movimiento en sentido retrógrado o de

retorno. En el contexto del reflujo gastroesofágico, alude al desplazamiento retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, condición que genera ardor epigástrico o pirosis. Es probable que se trate del trastorno más frecuente que se origina en el tubo GI. Los síntomas asociados suelen presentarse después de comer, tienen duración corta y rara vez generan problemas más graves.

El esfínter esofágico inferior regula el flujo de alimentos del esófago hacia el estómago. En la conservación de la función del esfínter esofágico inferior que evita el reflujo participan mecanismos tanto intrínsecos como extrínsecos¹³. Los músculos circulares de la porción distal del esófago constituyen los mecanismos intrínsecos y la porción del diafragma que circunda al esófago representa el mecanismo extrínseco. Los músculos oblicuos del estómago, ubicados por debajo del esfínter esofágico inferior, forman un colgajo que contribuye a la función antirreflujo del esfínter interno. La relajación del esfínter esofágico inferior es un reflejo del tallo cerebral mediado por el nervio vago en respuesta a distintos estímulos aferentes. Una relajación transitoria con reflujo es común después de las comidas. La distensión gástrica y los alimentos ricos en grasas incrementan la frecuencia de la relajación. Por lo regular, el material que refluye retorna al estómago mediante ondas peristálticas secundarias generadas por el esófago y la saliva deglutida neutraliza y arrastra el ácido que refluye.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

De acuerdo con la definición de Montreal, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno que implica un flujo retrógrado del contenido gástrico que genera síntomas o complicaciones, como regurgitación o pirosis¹⁴. Se cree que éstas se relacionan con relajaciones transitorias de un esfínter esofágico inferior débil o incompetente. Esto permite el reflujo y, además, disminuye la eliminación del ácido que refluye hacia el esófago. El contenido que refluye genera efectos irritativos¹⁵. En la mayoría de los casos, el reflujo tiene lugar durante la relajación transitoria del esófago. El retraso del vaciamiento gástrico también favorece al reflujo, al incrementar el volumen gástrico y la presión, con mayor posibilidad de que exista reflujo. La lesión de la mucosa esofágica se relaciona con la naturaleza destructiva del contenido refluido y el tiempo que se mantiene en contacto con la mucosa. Los fluidos gástricos ácidos (pH <4,0) son en particular lesivos. En general, el reflujo gastroesofágico se elimina y neutraliza mediante la peristalsis esofágica y el bicarbonato salival. La disminución de la salivación y de la capacidad de amortiguamiento de la saliva podría contribuir a impedir la eliminación del reflujo ácido a partir del esófago.

Manifestaciones clínicas. El síntoma más frecuente de la ERGE es la pirosis. Es común que sea intensa y se presente entre 30 min y 60 min después de la alimentación. En muchas ocasiones, se intensifica cuando la persona se flexiona a la altura de la cintura o se mantiene recostada, y suele aliviarse en posición sedente. La intensidad de la pirosis no revela el grado de lesión de la mucosa. Sólo un porcentaje bajo de personas que refieren pirosis presenta lesión de la mucosa. Con frecuencia la pirosis tiene lugar durante la noche. Los antiácidos proveen alivio rápido, pero transitorio. Otros síntomas incluyen la presencia de eructos y dolor torácico; éste suele ubicarse en el área epigástrica o retroesternal y, a menudo, se irradia hacia la garganta, los hombros o la espalda. El reflujo del contenido gástrico también puede inducir síntomas respiratorios, como asma, tos crónica y laringitis, pero es importante señalar que la presencia de éstos es muchas veces multifactorial y adicional al diagnóstico de ERGE¹⁶. Los mecanismos propuestos para el asma y la tos crónica relacionadas con el reflujo incluyen la microaspiración y la macroaspiración, la lesión laríngea y el broncoespasmo mediado por el vago.

La esofagitis por reflujo implica una lesión de la mucosa del esófago, hiperemia e inflamación. Sus complicaciones, como las estenosis y el *esófago de Barrett*, pueden derivar del reflujo persistente que genera un ciclo de daño a la mucosa que induce hiperemia, edema y erosión de la superficie luminal. Las estenosis se deben a una combinación de formación de tejido cicatricial, espasmo y edema. Inducen el estrechamiento del esófago y generan disfagia cuando el lumen se constriñe en grado suficiente. El esófago de Barrett (figura 45-4) se caracteriza por un proceso de reparación en el que el epitelio mucoso plano que por lo común recubre el esófago se sustituye en forma gradual por un epitelio cilíndrico anómalo parecido al del estómago o el intestino¹⁷. Se relaciona con aumento en el riesgo de desarrollar adenocarcinoma esofágico.



FIGURA 45-4 • La presencia de lengüetas de tono pardo de epitelio que se interdigitan con el epitelio plano de ubicación más proximal es típica del esófago de Barrett (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 611). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico. El diagnóstico del reflujo gastroesofágico depende sobre todo del antecedente de sintomatología de reflujo y del empleo de métodos diagnósticos opcionales, entre otros, los ensayos con supresión del ácido, la esofagoscopia y el monitoreo ambulatorio del pH esofágico¹⁵. Los ensayos de supresión del ácido implican la administración de un inhibidor de la bomba de protones durante 7 a 14 días, para determinar si se logra el alivio sintomático. La esofagoscopia implica el paso de un endoscopio flexible de fibra óptica hacia el esófago a fin de visualizar el lumen del tubo digestivo proximal. También permite la realización de una biopsia, en caso de que exista indicación. Para el monitoreo de 24 h del pH se inserta una sonda delgada con un electrodo para detectar el pH a través de la nariz y por el esófago. Los datos del electrodo se registran en una caja pequeña y ligera que se coloca en un cinturón en torno a la cintura, y luego se analizan en un ordenador. El dispositivo permite a la persona

indicar los cambios de posición, el consumo de alimentos, la pirosis o el dolor, datos que luego pueden correlacionarse con los episodios de reflujo ácido.

Tratamiento. El tratamiento del reflujo gastroesofágico suele concentrarse en medidas conservadoras, que incluyen evitar posiciones y condiciones que incrementen el reflujo ácido¹⁵. Se recomienda eludir el consumo de comidas abundantes y alimentos que reducen el tono del esfínter esofágico inferior (p. ej., cafeína, grasas y chocolate), alcohol y tabaco. Además, se sugiere consumir los alimentos en posición sedente y que se evite la posición en decúbito durante varias horas después de un consumo. Debe evitarse la flexión durante períodos prolongados, ya que tiende a incrementar la presión intraluminal y generar reflujo gástrico. Dormir con la cabeza elevada ayuda a prevenir el reflujo durante la noche. Esto se logra mejor al situar bloques bajo la cabecera de la cama o al utilizar una cuña para elevar la cabeza y los hombros por lo menos 15 cm. En personas con sobrepeso suele recomendarse la pérdida ponderal.

Los antiácidos o una combinación de antiácidos y ácido algínico también se recomiendan para la enfermedad leve. El ácido algínico genera una espuma cuando entra en contacto con el ácido gástrico; si se presenta reflujo, la espuma sube hacia el esófago, en lugar del ácido. Los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H₂), que inhiben la producción de ácido gástrico, son otro tratamiento a elegir. Los inhibidores de la bomba de protones actúan al inhibir la bomba de protones gástrica, que regula la vía final para la secreción del ácido. Estos fármacos pueden utilizarse en quienes siguen teniendo síntomas diurnos, estenosis recurrentes o ulceraciones esofágicas grandes. Algunas personas pueden tener indicación de tratamiento quirúrgico.

Reflujo gastroesofágico en niños

El reflujo gastroesofágico es un problema común en neonatos, lactantes y niños. La poca capacidad de almacenamiento del esófago del lactante, junto con las frecuentes reducciones espontáneas de la presión del esfínter, contribuyen al reflujo. Hasta en la mitad de los niños de 0 a 3 meses de edad se presenta por lo menos un episodio de regurgitación por día¹⁸. Esto se vuelve menos común para los 8 meses de edad y desaparece a los 2 años de edad¹⁸ al tiempo que la dieta del niño avanza de manera natural, y éste es capaz de mantener una posición más erecta. Si bien muchos lactantes presentan grados menores de reflujo, puede haber complicaciones en quienes experimentan episodios más frecuentes o persistentes. La condición tiene lugar con más frecuencia en niños con parálisis cerebral, síndrome de Down, fibrosis quística y otros trastornos neurológicos.

En la mayoría de los casos, los lactantes con reflujo simple mantienen su crecimiento y se conservan saludables; los síntomas se resuelven entre los 9 y 24 meses de edad. El reflujo patológico se clasifica en 3 categorías:

1. Regurgitación y desnutrición.
2. Esofagitis.
3. Problemas respiratorios.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas de la esofagitis por reflujo incluyen la evidencia de dolor al deglutir, hematemesis, anemia por hemorragia esofágica, pirosis, irritabilidad y el llanto súbito o incontrolable. Los niños con reflujo gastroesofágico, con frecuencia muestran dificultades para la alimentación, como rechazo a la misma y aversión a ciertas texturas de alimentos¹⁹. La inclinación de la cabeza hacia un lado y el arqueado de la espalda pueden observarse en niños con reflujo intenso. Se cree que la posición de la cabeza corresponde a un intento por proteger la vía aérea o reducir el dolor relacionado con el reflujo. En ocasiones, la regurgitación se relaciona con caries dental y otalgia recurrente. Se piensa que el dolor ótico tiene lugar por referencia, a partir de los ramos esofágicos del nervio vago hacia el oído.

Distintos síntomas respiratorios se producen por efecto del daño a la mucosa respiratoria cuando el reflujo gástrico ingresa al esófago. El reflujo puede inducir laringoespasma, apnea y bradicardia. En cerca del 50% de niños asmáticos, las crisis de asma pueden coincidir con la ERGE¹⁸. Los niños asmáticos que tienen particular probabilidad de presentar ERGE como factor inductor, son los que muestran síntomas de reflujo; aquéllos con asma refractaria o dependiente de esteroides y quienes presentan agravamiento nocturno de los síntomas¹⁸.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico del reflujo gastroesofágico en neonatos, lactantes y niños muchas veces se basa en las observaciones de los padres y de tipo clínico. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios con sonda del pH esofágico, esofagografía baritada con fluoroscopia y centelleografía. En algunos casos puede recurrirse a la esofagoscopia para demostrar el reflujo y tomar una biopsia.

Se dispone de distintas estrategias terapéuticas para los neonatos, los lactantes y los niños con reflujo gastroesofágico. Se recomiendan alimentaciones de bajo volumen y frecuentes, debido a la asociación que existe entre el volumen gástrico y la relajación transitoria del esófago. No se ha confirmado que el espesamiento en las comidas del niño disminuya los episodios de regurgitación,

pero sí reduce el volumen del reflujo²⁰.

La colocación en posición prona pudiera reducir la posibilidad de desarrollar síntomas, pero esto también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de síndrome de muerte súbita infantil²⁰. En lactantes mayores y niños, la elevación de la cabecera de la cama y el mantenimiento de una posición erecta pudiera ayudar. No suelen agregarse medicamentos al régimen terapéutico hasta que se documenta el reflujo patológico mediante pruebas diagnósticas. Los antiácidos constituyen el tratamiento antirreflujo de consumo más frecuente y pueden adquirirse con facilidad sin receta médica. Los antagonistas de los receptores H₂ y los inhibidores de la bomba de protones pueden utilizarse en niños con reflujo persistente. Los fármacos procinéticos (p. ej., metoclopramida, un antagonista de los receptores de dopamina tipo 2 y de 5-hidroxitriptamina [5HT₃]; betanecol, un agonista colinérgico) se asocian con efectos colaterales significativos y no se recomienda su consumo en el tratamiento.

Cáncer del esófago

El carcinoma del esófago genera alrededor del 1% de todos los cánceres diagnosticados²¹. Es más frecuente en adultos mayores de 65 años. Se presenta con 3 veces más frecuencia en varones que en mujeres, y su incidencia es idéntica entre afroamericanos y caucásicos²¹.

Existen 2 tipos de cáncer esofágico: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. La mayoría de los carcinomas esofágicos de células escamosas se atribuye al consumo de alcohol y tabaco; son los más frecuentes en todo el mundo, pero en Estados Unidos se ha identificado un incremento significativo de los adenomas²². El esófago de Barrett y la ERGE son los 2 factores de riesgo más comunes para el adenocarcinoma esofágico²³.

La disfagia progresiva es por mucho el malestar que con más frecuencia refieren las personas con cáncer esofágico. Se hace aparente primero con la ingestión de alimentos voluminosos, luego con alimentos blandos y, por último, con líquidos. Desafortunadamente, se trata de una manifestación tardía de la enfermedad. También pueden presentarse pérdida ponderal involuntaria, anorexia, fatiga y dolor durante la deglución.

El tratamiento del cáncer esofágico depende de la fase tumoral. La resección quirúrgica aporta un medio para la curación cuando se realiza en forma temprana y para paliación cuando se practica en una fase tardía de la enfermedad. Es posible utilizar radioterapia como alternativa a la cirugía. La

quimioterapia puede emplearse antes de la cirugía para reducir el volumen tumoral o pudiera usarse junto con radioterapia y cirugía a fin de prolongar la supervivencia²⁴.

El pronóstico de las personas con cáncer de esófago, si bien malo, ha mejorado. Incluso con las variantes modernas de tratamiento, la supervivencia a largo plazo es limitada, dado que en muchos casos la enfermedad ya generó metástasis en el momento en que se establece el diagnóstico.

EN RESUMEN

El esófago es un tubo que conecta la orofaringe con el estómago; su función principal es ser conducto para el paso de los alimentos desde la faringe hasta el estómago. Aunque poco frecuentes, las anomalías congénitas (es decir, AE y FTE) deben corregirse en forma temprana, dado que inducen la aspiración de secreciones gástricas y orales, y son incompatibles con la vida. La disfagia hace referencia a la dificultad para la deglución; puede derivar de una alteración de la función nerviosa o de trastornos que generan estrechamiento del esófago. Un divertículo esofágico es un abombamiento de la pared esofágica hacia el exterior causado por la debilidad de

la capa muscular. Los desgarros longitudinales (desgarros de Mallory-Weiss) en la unión gastroesofágica pueden presentarse durante los cuadros intensos de arqueo o vómito. La mayoría de las veces se identifican en personas con alcoholismo crónico, pero también pueden desarrollarse durante una enfermedad aguda con vómito intenso. La hernia hiatal se caracteriza por una protrusión o herniación del estómago a través del hiato esofágico del diafragma. Existen 2 patrones anatómicos de herniación: (1) la hernia hiatal axial o deslizante, que es la variante más común y se caracteriza por una protrusión en forma de campana del estómago por encima del diafragma y (2) la hernia no axial o paraesofágica, en que una porción del estómago ingresa al tórax a través de una abertura amplia.

El reflujo gastroesofágico alude al desplazamiento retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, condición que provoca pirosis. Si bien la

mayoría de las personas experimenta reflujo gastroesofágico y pirosis ocasionales, el reflujo persistente puede inducir un ciclo de daño a la mucosa que genera hiperemia, edema y erosión de la superficie luminal, así como esófago de Barrett. El reflujo puede inducir síntomas respiratorios, entre otros, tos crónica y fungir como desencadenante potencial del asma. El reflujo gastroesofágico es un problema frecuente en neonatos, lactantes y niños. Por lo regular, se corrige por sí mismo con la edad y en la mayoría de los niños los síntomas se abaten hacia los 2 años de edad. Si bien muchos neonatos y lactantes tienen grados menores de reflujo, algunos de ellos y los niños pequeños presentan reflujo significativo que interfiere con la alimentación, induce esofagitis y tiene como consecuencia el desarrollo de síntomas respiratorios y otras complicaciones.

El carcinoma del esófago es más común en adultos mayores y se presenta con mayor frecuencia en varones que

en mujeres. Existen 2 tipos de cáncer esofágico: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. La mayoría de los carcinomas de células escamosas puede atribuirse al consumo de alcohol y tabaco. Los adenocarcinomas guardan un vínculo más estrecho con el reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett.

TRASTORNOS DEL ESTÓMAGO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Diferenciar entre las causas y las manifestaciones de la gastritis aguda y la crónica.
- Caracterizar el papel propuesto para el *Helicobacter pylori* en el desarrollo de la gastritis crónica y la úlcera péptica y citar estrategias diagnósticas, y terapéuticas para el control de la infección.
- Citar los factores etiológicos de la formación de las úlceras en relación con el síndrome de Zollinger-Ellison y las úlceras por estrés.

El estómago es un reservorio para los contenidos que ingresan al tubo digestivo. Se ubica en la región superior del abdomen, por delante del páncreas, los vasos esplénicos y el riñón izquierdo. Por delante, el estómago está limitado por la pared abdominal anterior y la porción inferior del lóbulo izquierdo del hígado. Mientras se encuentra en el estómago, el alimento es agitado y mezclado con ácido clorhídrico y pepsina, antes de liberarse hacia el intestino delgado. En condiciones normales, la superficie mucosa del estómago cuenta con una barrera que la protege del ácido clorhídrico y la pepsina que contienen las secreciones gástricas. Los trastornos del estómago incluyen la gastritis, la úlcera péptica y el

carcinoma gástrico.

Barrera mucosa gástrica

El recubrimiento del estómago suele ser impermeable al ácido que secreta, propiedad que le permite contener ácido y pepsina sin que se digieran sus paredes. Varios factores contribuyen a la protección de la mucosa gástrica, entre otros, una cubierta superficial de las células epiteliales con uniones excepcionalmente estrechas y, por ende, impermeable. Esto se aúna a la presencia de un moco tenaz y espeso que secretan las células, que genera una cubierta protectora para la pared interna del estómago, que también contiene bicarbonato y sirve para mantener un pH neutral^{4, 25}. En forma conjunta, estos mecanismos se denominan *barrera mucosa gástrica*.

Las células del epitelio gástrico se encuentran conectadas entre sí por uniones estrechas que impiden la penetración del ácido; están cubiertas por una capa lipídica hidrofóbica impermeable que impide la difusión de moléculas hidrosolubles ionizadas. El ácido acetilsalicílico tiene capacidad de atravesar la capa lipídica y generar daño a las células superficiales, lo que puede inducir la formación de erosiones agudas²⁶. La irritación gástrica y la hemorragia oculta por irritación gástrica se identifican en un número significativo de personas que reciben ácido acetilsalicílico con regularidad. El alcohol que, igual que el ácido acetilsalicílico, es soluble en líquidos, también daña la barrera mucosa. Cuando el ácido acetilsalicílico y el alcohol se toman combinados, la permeabilidad de la barrera mucosa gástrica aumenta en grado significativo y se presenta daño celular²⁷. Cuando existe reflujo del contenido duodenal hacia el estómago, los ácidos biliares también atacan los componentes lipídicos de la barrera mucosa y representan un potencial de irritación gástrica.

En condiciones normales, la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales del estómago se acompaña de una secreción de iones bicarbonato (HCO_3^-). Por cada ion hidrógeno (H^+) que se secreta, se produce un HCO_3^- y mientras la producción de HCO_3^- es igual a la secreción de H^+ no se presenta lesión mucosa. Los cambios en el flujo sanguíneo gástrico, como los que tienen lugar en el *shock*, tienden a reducir la producción de HCO_3^- . Esto es en particular válido en situaciones en que existe disminución del flujo sanguíneo acompañada por acidosis. El ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también comprometen la secreción de HCO_3^- al inhibir la ciclooxigenasa (COX) tipo 1 gástrica, una enzima para

ácidos grasos que sintetiza prostaglandinas que median la secreción de bicarbonato^{28, 29}.

El moco que protege la mucosa gástrica es de 2 tipos: insoluble en agua e hidrosoluble²⁴. El primero forma un gel delgado y estable que se adhiere a la superficie mucosa gástrica y le provee protección de las acciones proteolíticas (de digestión de proteínas) de la pepsina. También forma una capa de agua estancada que atrapa al bicarbonato para crear una interfase alcalina entre el contenido luminal del estómago y su superficie mucosa. El moco hidrosoluble se elimina de la superficie mucosa y se mezcla con el contenido luminal; su naturaleza viscosa lo convierte en un lubricante que impide el daño mecánico a la superficie mucosa.

Las prostaglandinas, mensajeros químicos derivados de las membranas lipídica celulares, desempeñan un papel importante en la protección de la mucosa gástrica de la lesión²⁸. Se cree que ejercen su efecto mediante el mejoramiento del flujo sanguíneo a la mucosa, la disminución de la secreción de ácido, el incremento de la secreción de iones bicarbonato y el aumento de la producción del moco.

PUNTOS CLAVE

DISRUPCIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA Y DESARROLLO DE ÚLCERAS

- El estómago se encuentra protegido por una barrera epitelial que impide que las secreciones gástricas y otros agentes destructivos lesionen el epitelio y las capas más profundas de la pared gástrica.
- Dos de las causas principales de irritación gástrica y formación de úlceras son el ácido acetilsalicílico o los AINE, y las infecciones por H. pylori.

Gastritis

La gastritis hace referencia a la inflamación de la mucosa gástrica. Existen muchas causas de gastritis, la mayor parte de las cuales pueden agruparse bajo los rubros de gastritis aguda o gastritis crónica.

Gastritis aguda

La gastritis aguda se caracteriza por un proceso inflamatorio agudo de la mucosa, por lo general, de naturaleza transitoria. La inflamación puede ir acompañada de emesis, dolor y, en casos graves, hemorragia y ulceración³⁰. Esta variante erosiva es una causa significativa de hemorragia GI aguda. Con más frecuencia, la condición se relaciona con irritantes locales como el ácido acetilsalicílico u otros AINE, el alcohol o las toxinas bacterianas. La administración oral de corticoesteroides también puede complicarse con una gastritis hemorrágica aguda. Cualquier enfermedad grave o traumatismo que se acompaña de estrés fisiológico intenso y requiere un tratamiento médico o quirúrgico sustancial deja a la mucosa gástrica más vulnerable a una gastritis hemorrágica aguda, debido a la lesión en la mucosa (que se analiza en la sección sobre las úlceras por estrés)². La uremia, el tratamiento con quimioterapéuticos antineoplásicos y la radiación gástrica son otras causas de gastritis aguda.

La sintomatología de las personas con gastritis aguda varía. Quienes presentan gastritis relacionada con ácido acetilsalicílico pueden ignorar del todo la condición o referir tan sólo pirosis o acidez estomacal. La gastritis causada por un consumo excesivo de alcohol a menudo constituye una situación distinta; es frecuente que induzca tensión gástrica transitoria, que pudiera generar vómito y, en situaciones más graves, hemorragia y hematemesis. La gastritis que desencadenan las toxinas de organismos infecciosos, como las enterotoxinas del estafilococo, suele tener un inicio abrupto y violento, con malestar gástrico y vómito que comienzan alrededor de 5 h después de la ingestión del alimento contaminado. Por lo general, la gastritis aguda es un trastorno autolimitado, con resolución en unos cuantos días y regeneración completa después de la eliminación del agente incitante.

Gastritis crónica

La gastritis crónica es una entidad independiente de la gastritis aguda. Se caracteriza por la ausencia de erosiones macroscópicas y la presencia de cambios inflamatorios crónicos, que de manera eventual conducen a la atrofia del epitelio glandular del estómago. Existen varios tipos de gastritis crónica: gastritis por *H. pylori*, gastritis autoinmunitaria y multifocal crónica, y gastropatía química².

Gastritis por *Helicobacter pylori*. La infección por *H. pylori* es la causa más frecuente de gastritis crónica. Su prevalencia en Estados Unidos se asocia a la condición socioeconómica, el aumento de la edad y el origen étnico hispano y afroamericano³¹. *Helicobacter pylori* se identifica en 2 terceras partes de la población mundial³¹. Se ha sugerido que, en gran medida, en países

industrializados la transmisión se da de una persona a otra mediante vómito, saliva o heces, mientras que las vías tradicionales de transmisión, como el agua, pueden ser relevantes en los países en desarrollo. En las naciones industrializadas la tasa de infección por *H. pylori* ha disminuido en grado sustancial en las últimas décadas debido a condiciones de saneamiento más adecuadas.

La gastritis por *Helicobacter pylori* es una enfermedad inflamatoria crónica del antro y el cuerpo del estómago. La infección crónica por *H. pylori* puede inducir atrofia gástrica y ulceración péptica, y se relaciona con un aumento en el riesgo de adenocarcinoma gástrico y de producción de tejido linfoide asociado a la mucosa, que puede evolucionar a linfoma³⁰.

Patogénesis. *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo pequeño, curvo o con forma de espiral (protobacteria), que puede colonizar las células epiteliales secretoras de moco del estómago (figura 45-5)^{30, 32}. Tiene flagelos múltiples, que le permiten desplazarse por la capa mucosa del estómago, donde secreta ureasa, que es capaz de producir amoníaco suficiente para amortiguar la acidez del ambiente inmediato. Estas propiedades ayudan a explicar la razón por la que el microorganismo puede sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. *Helicobacter pylori* sintetiza enzimas y toxinas con capacidad para interferir con la protección local de la mucosa gástrica contra el ácido, generar inflamación intensa e inducir una respuesta inmunitaria. Existe incremento en la producción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 6, IL-8), útiles para reclutar y activa neutrófilos³³. Varias proteínas de *H. pylori* son inmunogénicas y evocan una respuesta inmunitaria intensa en la mucosa. En la gastritis crónica inducida por *H. pylori* es posible observar tanto células T como B. Las células T pueden ser responsables de la disminución de la respuesta inflamatoria constante que producen las citocinas, lo que permite a *H. pylori* mantener la colonización del estómago durante períodos prolongados. Si bien el papel de las células T y de la lesión epitelial no se ha establecido, la activación de las células B inducida por células T pudiera estar implicada en la patogénesis de los linfomas gástricos¹².

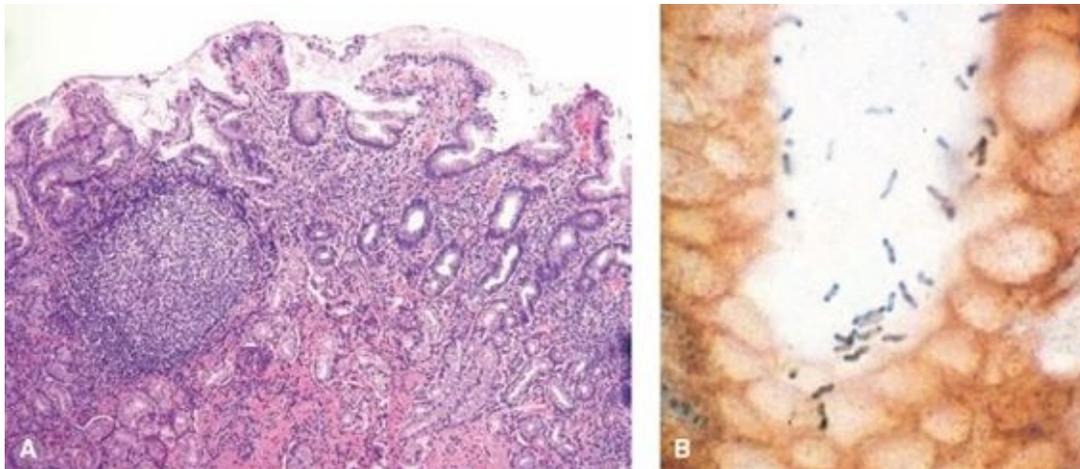


FIGURA 45-5 • Gastritis relacionada con *Helicobacter pylori*. (A) El antro muestra un infiltrado intenso de linfocitos y células plasmáticas, que tiende a ser más marcado en las porciones superficiales de la lámina propia. (B) Los microorganismos se aprecian como bastoncillos curvos pequeños sobre la superficie de la mucosa gástrica con la tinción de plata (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) *Rubin's pathophysiology: clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 619). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La razón por la que algunas personas con infección por *H. pylori* desarrollan enfermedad clínica y otras no, sigue sin estar clara. Los científicos están estudiando las distintas cepas de bacteria a fin de determinar si algunas de ellas son más virulentas que otras y si el hospedero, y los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad clínica¹².

Diagnóstico y tratamiento. Las estrategias para identificar la presencia de infección por *H. pylori* incluyen la prueba de carbono (C) de urea en la exhalación que recurre al empleo de un isótopo de carbono radioactivo (¹³C-¹⁴C-urea), las pruebas serológicas, la prueba de antígenos en heces y la biopsia endoscópica para detección de ureasa³⁴. De manera específica, los títulos serológicos de anticuerpos contra *H. pylori* detectan las inmunoglobulinas G y A.

Existen evidencias de que la erradicación de *H. pylori* es difícil. El manejo requiere tratamiento combinado, que incluye el consumo de antibióticos como amoxicilina, tetraciclina, aminoglucósidos o sales de bismuto, en combinación con inhibidores de la bomba de protones, como lanzoprazol y omeprazol³⁴. El tratamiento suele administrarse durante 10 a 14 días. *Helicobacter pylori* muta con rapidez, con el desarrollo de cepas resistentes a antibióticos. La combinación de 2 o más fármacos antimicrobianos incrementa las tasas de curación y reduce el riesgo de desarrollo de cepas resistentes. Los inhibidores de la bomba de protones tienen propiedades antimicrobianas directas contra *H. pylori*; al

aumentar el pH gástrico suprimen el crecimiento bacteriano y optimizan la eficacia antibiótica. El bismuto tiene un efecto antibacteriano directo contra *H. pylori*.

Gastritis crónica autoinmunitaria y multifocal. La *gastritis autoinmunitaria*, a la que corresponden menos del 10% de los casos de gastritis crónica, es una variante difusa de gastritis que se limita al cuerpo y al fondo del estómago, con afectación nula o mínima del antro. El trastorno deriva de la presencia de autoanticuerpos contra componentes de las células parietales de las glándulas gástricas y el factor intrínseco. La atrofia de las glándulas gástricas y de la mucosa conduce a la pérdida de la secreción del ácido. En los casos más graves se pierde la producción de factor intrínseco, lo que determina una insuficiencia de vitamina B₁₂ y anemia perniciosa. Con frecuencia, este tipo de gastritis crónica se relaciona con otros trastornos autoinmunitarios, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison y la enfermedad de Graves.

La *gastritis atrófica multifoca* l es un trastorno de etiología incierta, que afecta al antro y a las áreas adyacentes del estómago. Es más común que la gastritis autoinmunitaria y se identifica más a menudo en personas caucásicas que de otras etnias. Es en particular frecuente en Asia, Escandinavia y partes de Europa y América Latina¹². Al igual que la gastritis autoinmunitaria, se asocia con una reducción en la secreción del ácido gástrico, pero son raras la aclorhidria y la anemia perniciosa.

La gastritis autoinmunitaria crónica y la gastritis atrófica multifocal producen pocos síntomas relacionados de manera directa con los cambios gástricos. Cuando una pérdida intensa de células parietales tiene lugar en presencia de gastritis autoinmunitaria existen, de manera característica, hipoclorhidria o aclorhidria e hipergastrinemia. Mayor importancia tiene la relación de la gastritis crónica con el desarrollo de la úlcera péptica y el carcinoma gástrico. A largo plazo, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en personas con gastritis autoinmunitaria es minúsculo³⁰.

Gastropatía química. La gastropatía química es una lesión gástrica crónica que deriva del reflujo del contenido duodenal alcalino, las secreciones pancreáticas y la bilis hacia el estómago. La mayoría de las veces se identifica en personas que han experimentado gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía. Una variante más leve puede ocurrir en individuos con úlcera gástrica, enfermedad vesicular o distintos trastornos de la motilidad de la porción distal del estómago.

Enfermedad ulcerosa péptica

Es un concepto que se utiliza para describir a un grupo de trastornos ulcerosos que afectan las regiones del tubo GI proximal que se encuentran expuestas a las secreciones de ácido y pepsina. Se relaciona con distintas etiologías, como el consumo de fármacos y la infección por *H. pylori*³⁵. La enfermedad ulcerosa péptica, con sus remisiones y exacerbaciones, constituye un problema de salud crónico.

Úlceras pépticas

Las variantes más frecuentes de úlcera péptica son las úlceras duodenal y gástrica. Alrededor del 10% de la población padece o padecerá una úlcera péptica¹². Las úlceras duodenales se presentan con 5 veces más frecuencia que las gástricas. La edad pico para el desarrollo de úlcera péptica se incrementó de manera progresiva en los últimos 50 años y en la actualidad se encuentra entre los 20 y 60 años de edad en el caso de las úlceras duodenales; no obstante, el trastorno puede darse en personas de cualquier edad. Las úlceras gástricas tienen una prevalencia más alta entre los adultos de edad intermedia y los mayores. En el caso de las úlceras duodenales existe predominio en el varón, mientras que la incidencia de las úlceras gástricas tiene una distribución más equitativa entre varones y mujeres¹².

La úlcera péptica puede afectar una o todas las capas del estómago o el duodeno (figura 45-6); puede penetrar tan sólo la superficie mucosa o extenderse hasta las capas de músculo liso. A veces, una úlcera penetra la pared externa del estómago o el duodeno. Las remisiones y las exacerbaciones espontáneas son comunes. La cicatrización de la capa muscular implica su sustitución por tejido cicatricial. Si bien, las capas de la mucosa que cubren a la capa de músculo cicatrizada pueden regenerarse, este proceso es a menudo imperfecto, lo que propicia el desarrollo de episodios recurrentes de ulceración.

Etiología y patogénesis. Distintos factores de riesgo se relacionan con la enfermedad ulcerosa péptica. Los 2 más importantes son la infección por la bacteria *H. pylori* y el empleo de ácido acetilsalicílico y otros AINE³⁵. Existe evidencia de que tanto la infección por *H. pylori* como la exposición a AINE comprometen los mecanismos que protegen la mucosa gástrica de los efectos destructivos del ácido corrosivo, que de manera continua amenaza a la mucosa del tubo GI proximal, y la ulceración refleja un fallo en estos mecanismos.

El mecanismo preciso por el cual *H. pylori* promueve el desarrollo de la úlcera péptica no está del todo claro. La capacidad de *H. pylori* para inducir

inflamación y estimular la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios contribuye al daño a la mucosa. La infección, de manera predominante en el antro gástrico, conduce a la hipergastrinemia y al incremento de la producción de ácido. Se piensa que la lesión por ácido en el duodeno puede derivar en metaplasia gástrica, lo que permite al microorganismo colonizar estas regiones y promover el desarrollo de las úlceras duodenales.



FIGURA 45-6 • Úlceras gástrica y duodenal. (A) Úlcera gástrica, existe una delimitación clara característica a partir de la mucosa circundante, con irradiación de los pliegues gástricos. La base de la úlcera tiene un tono grisáceo debido al depósito de fibrina. (B) Úlcera duodenal. Existen 2 úlceras duodenales bien delimitadas y circundadas por mucosa duodenal inflamada. La unión gastroduodenal se ubica en la parte media de la fotografía (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine*. (6^a ed., p. 625). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

También se cree que la patogénesis de las úlceras inducidas por AINE implica la lesión de la mucosa y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas³⁰. El ácido acetilsalicílico parece ser el AINE con mayor capacidad ulcerogénica. En los usuarios de AINE el desarrollo de úlceras depende de la dosis, pero se presenta cierto riesgo incluso con dosis de ácido acetilsalicílico de 81 mg/día³⁶. En contraste con la úlcera péptica derivada de otras causas, la lesión gástrica inducida por AINE muchas veces es asintomática y pueden desarrollarse complicaciones que ponen en riesgo la vida sin aviso previo. Se refiere que la irritación gástrica es menor con la clase más reciente de AINE que inhibe de manera selectiva la ciclooxigenasa tipo 2 (AINE selectivos de COX-2), la principal enzima implicada en la síntesis de prostaglandinas en el sitio de la inflamación, que con los AINE no selectivos que también inhiben a la COX-1, la enzima que participa en la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica.

Estudios epidemiológicos identificaron factores independientes que intensifican el efecto de la infección por *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica inducida por AINE; entre otros: la edad avanzada, el antecedente previo de úlcera péptica, el empleo de AINE múltiples y la utilización simultánea de

warfarina (un anticoagulante) y corticoesteroides. El tabaquismo pudiera incrementar el riesgo de desarrollo de úlcera péptica al comprometer la cicatrización. El consumo de alcohol puede inducir incremento en la producción de ácido³⁵. No existe evidencia convincente que indique que los factores dietéticos desempeñen algún papel en el desarrollo de la úlcera péptica. Existe aumento de la incidencia de úlcera péptica en ciertas familias. Este hallazgo podría quizá derivar de la acumulación familiar de la infección por *H. pylori*, y es probable que los factores genéticos hereditarios que reflejen las respuestas ante el microorganismo desempeñen un papel secundario.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la úlcera péptica no complicada se centran en el malestar y el dolor. El dolor, que se describe como ardoroso, opresivo o tipo cólico, suele ser rítmico y, con frecuencia, se presenta cuando el estómago está vacío, entre una comida y otra, y a la 1 o 2 de la mañana. El dolor suele ubicarse sobre un área pequeña cercana a la línea media en el epigastrio, cerca del apéndice xifoides y puede irradiarse por debajo del borde costal, hacia la espalda o, rara vez, hacia el hombro derecho. En las lesiones más extensas pueden presentarse hipersensibilidad a la palpación superficial y profunda, y defensa muscular voluntaria. Una característica adicional del dolor ulceroso de su periodicidad. Tiende a recurrir a intervalos de semanas o meses. Durante una exacerbación, se presenta a diario durante un período de varias semanas y luego remite hasta la siguiente recurrencia. Por lo regular, el dolor se alivia al consumir alimentos o antiácidos.

Las complicaciones más frecuentes de la úlcera péptica son la hemorragia, la perforación y la penetración, así como la obstrucción de la salida gástrica. La hemorragia se debe al sangrado del tejido de granulación o a la erosión de una arteria o vena en el lecho ulceroso. Cuando las personas ingresan al hospital por enfermedad ulcerosa péptica, la anemia hemorrágica aguda es el segundo diagnóstico secundario en frecuencia³⁷. La evidencia de la hemorragia pueden ser la hematemesis o la melena. La hemorragia puede ser súbita, intensa y presentarse sin aviso previo, o puede ser insidiosa, y generar tan sólo la presencia de sangre oculta en las heces. Hasta el 20% de los individuos con úlceras sangrantes carece de antecedente de síntomas de dolor; esto es en particular válido en personas que utilizan AINE. La hemorragia aguda se evidencia por el desarrollo súbito de debilidad, mareo, sed, piel fría y húmeda, deseo de defecar, y evacuación de heces semidiarreicas, del color negruzco o incluso rojo, así como por la emesis en posos de café. Según el volumen de sangre que se pierde, se desarrollan signos de *shock* circulatorio.

La perforación tiene lugar cuando una úlcera erosiona todas las capas de la

pared del estómago o el duodeno. Cuando una perforación se presenta en adultos mayores, la mortalidad se incrementa en grado significativo. Con la perforación, el contenido GI ingresa al peritoneo e induce peritonitis. La irradiación del dolor hacia la espalda, el malestar nocturno intenso y el alivio insuficiente del dolor tras el consumo de alimentos o el consumo de antiácidos en personas con antecedente crónico de úlcera péptica pueden revelar una perforación. La penetración es un proceso similar a la perforación, pero en la primera el cráter de la úlcera se erosiona hacia órganos adyacentes, lo que incluye páncreas, hígado o el árbol biliar³⁵. Por lo regular, tiene una presentación sutil que se caracteriza por un incremento gradual de la gravedad y la frecuencia del dolor.

La obstrucción de la salida gástrica se debe al edema, el espasmo o la contracción del tejido cicatricial, así como a la interferencia con el paso libre del contenido gástrico a través del píloro o las áreas adyacentes. El cuadro clínico que se presenta por una obstrucción es peculiarmente insidioso, con síntomas de saciedad temprana, sensación de plenitud epigástrica y pesadez tras el consumo de alimentos, reflujo gastroesofágico, pérdida ponderal y dolor abdominal. Cuando la obstrucción es grave se presenta vómito de alimento no digerido.

Diagnóstico y tratamiento. Los procedimientos diagnósticos para la úlcera péptica incluyen la anamnesis, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y la exploración endoscópica. La anamnesis debe prestar atención cuidadosa al consumo de ácido acetilsalicílico y AINE. La úlcera péptica debe diferenciarse de otras causas de dolor epigástrico. Los hallazgos de laboratorio de anemia hipocrómica y sangre oculta en heces revelan hemorragia. La endoscopia (es decir, gastroscopia y duodenoscopia) puede utilizarse para visualizar el área de la úlcera y obtener especímenes de biopsia para realizar pruebas de detección de *H. pylori* y excluir una enfermedad maligna. Los estudios radiológicos con medio de contraste como el bario se emplean para detectar la presencia de un cráter ulceroso y excluir el carcinoma gástrico.

El tratamiento de la úlcera péptica se modificó en forma dramática en las últimas décadas y ahora se dirige a erradicar la causa y promover una curación permanente de la enfermedad. El tratamiento farmacológico se concentra en la erradicación de *H. pylori*, el alivio de los síntomas ulcerosos y la cicatrización del cráter ulceroso. Se utilizan fármacos para neutralización e inhibición de la producción de ácido, así como medicamentos protectores de la mucosa, para aliviar los síntomas y promover la cicatrización del cráter ulceroso. No existe evidencia de que las dietas especiales sean benéficas para el tratamiento de la úlcera péptica. Siempre que sea posible debe evitarse el consumo de ácido acetilsalicílico y AINE.

Existen 2 estrategias farmacológicas para reducir el contenido de ácido gástrico. La primera implica la neutralización del ácido gástrico por medio del consumo de antiácidos y, la segunda, una disminución de la secreción de ácido gástrico mediante el empleo de antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones. En esencia, se utilizan 3 tipos de antiácidos para aliviar la acidez gástrica: carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Muchos antiácidos contienen una combinación de ingredientes, como el hidróxido de aluminio y magnesio. Las *formulaciones con calcio* generan constipación y pueden inducir hipercalcemia, así como síndrome de leche alcalina. Este síndrome es la tercera causa en frecuencia de hospitalizaciones por hipercalcemia³⁸. El *hidróxido de magnesio* es un antiácido potente que también tiene efectos laxantes. En esta formulación, cerca del 5% al 10% del magnesio se absorbe en el intestino; debido a que este elemento se excreta a través de los riñones, ésta no debe utilizarse en personas con insuficiencia renal. El *hidróxido de aluminio* reacciona con el ácido clorhídrico para formar cloruro de aluminio. Se combina con el fosfato en el intestino, y su consumo prolongado puede inducir disminución de fosfato y osteoporosis. Puesto que los antiácidos pueden disminuir la absorción, la biodisponibilidad y la eliminación renal de distintos fármacos, esto debe tomarse en cuenta cuando se administran antiácidos junto con otros medicamentos.

La histamina es el principal mediador fisiológico de la secreción del ácido clorhídrico. Los antagonistas de los receptores H_2 bloquean la secreción de ácido gástrico que estimulan la histamina, la gastrina y la acetilcolina. La absorción del medicamento no se modifica por la presencia o ausencia de alimentos en el estómago³⁹. El volumen de secreción gástrica y la concentración de pepsina también se reducen. Los inhibidores de la bomba de protones impiden la fase final de secreción de hidrogeniones al bloquear la acción de esta bomba de la célula parietal gástrica.

Entre los fármacos que favorecen las defensas mucosas se encuentran el sucralfato y los análogos de la prostaglandina. El fármaco sucralfato, una sal compleja de sacarosa que contiene aluminio y sulfato, se une en forma selectiva al tejido ulceroso dañado y actúa como una barrera contra el ácido, la pepsina y la bilis; también puede absorber de manera directa las sales biliares y dar inicio a la secreción de bicarbonato y moco³⁹. El medicamento no ingresa a la circulación sistémica. Requiere un pH ácido para activarse y no debe administrarse junto con los antiácidos o los antagonistas H_2 . El misoprostol, un derivado de la prostaglandina E, promueve la cicatrización de la úlcera al estimular la secreción de moco y bicarbonato, y al inhibir en forma modesta la

secreción de ácido. Es el único medicamento de esta clase autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para utilización clínica en la prevención de las úlceras pépticas inducidas por AINE. El medicamento genera diarrea dependiente de la dosis y, debido a su efecto estimulante sobre el útero, se encuentra contraindicado en mujeres en edad reproductiva.

El manejo quirúrgico actual de la enfermedad ulcerosa péptica se limita en gran medida al tratamiento de las complicaciones. Cuando se requiere una cirugía suele realizarse con técnicas de invasión mínima. En el caso de las úlceras sangrantes, la hemostasia por lo regular puede establecerse con técnicas endoscópicas y, con frecuencia, la dilatación con balón por vía endoscópica resulta efectiva para resolver la obstrucción de la vía de salida gástrica.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Es una condición rara que genera un tumor secretor de gastrina (gastrinoma). En las personas con este trastorno, el incremento de la secreción de ácido gástrico induce ERGE o enfermedad ulcerosa péptica grave⁴⁰. Los tumores pueden ser únicos o múltiples; se identifican tumores duodenales en el 50% al 88% de los casos en este tipo de gastrinoma⁴¹. Alrededor del 50% de los tumores productores de gastrina son malignos⁴². El incremento de las secreciones gástricas induce síntomas relacionados con úlcera péptica. La diarrea puede derivar de la secreción excesiva de ácido o de la inactivación de la lipasa intestinal y las anomalías de la digestión de las grasas que se presentan cuando disminuye el pH intestinal.

La hipergastrinemia también puede presentarse en un trastorno autosómico dominante denominado *síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1* (NEM-1), que se caracteriza por la presencia de numerosas neoplasias endocrinas. El síndrome se caracteriza por hiperparatiroidismo y tumores endocrinos múltiples, gastrinomas, entre otros. Entre el 20% y el 25% de los gastrinomas se deben al NEM-1⁴⁰.

El diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison se basa en la elevación de la gastrina sérica y de las concentraciones basales de ácido gástrico, así como en la eliminación del diagnóstico de síndrome de NEM-1 como causa del trastorno. La tomografía computarizada (TC), la ecografía abdominal y la angiografía selectiva se utilizan para localizar el tumor y determinar si existe enfermedad metastásica.

El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison implica el control de la secreción de ácido gástrico mediante el empleo de inhibidores de la bomba de protones y el tratamiento de los tumores malignos⁴². La extirpación quirúrgica se

encuentra indicada cuando el tumor es maligno y no existen metástasis.

Úlceras por estrés

El concepto de úlceras por estrés hace referencia las ulceraciones GI que se desarrollan en relación con un estrés fisiológico intenso¹². Las personas con riesgo elevado de desarrollar úlceras por estrés incluyen a quienes sufren quemaduras en áreas de superficie grandes (úlceras de Curling)⁴³, traumatismo, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia hepática grave y procedimientos quirúrgicos mayores. Estas lesiones se presentan la mayoría de las veces en el fondo y el cuerpo del estómago, y se cree que derivan de la isquemia del tejido mucoso y de alteraciones de la barrera mucosa gástrica⁴³. Otra variedad de úlcera por estrés, denominada *úlcera de Cushing*, consiste en el desarrollo de úlceras gástricas, duodenales y esofágicas en personas con lesión, cirugías o tumores intracraneales. Se piensa que se deben a la secreción excesiva de ácido gástrico por la estimulación de los núcleos vagales que deriva del incremento en la presión intracraneal.

Las personas que ingresan a unidades de cuidados intensivos se encuentran en riesgo particular de desarrollar úlceras por estrés⁴⁴. Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de primera línea para la prevención de estas úlceras⁴³.

Cáncer gástrico

De acuerdo con la International Agency for Research in Cancer, en 2008 el carcinoma gástrico fue el cuarto tipo más frecuente de cáncer en todo el mundo. La mitad de los casos mundiales tuvo lugar en el este de Asia. Menos del 30% de todos los casos se presenta en países desarrollados y la incidencia global en varones y mujeres muestra una proporción de 2 a 1⁴⁵. Se predijo que en el año 2010 se presentarían 21 000 casos nuevos de cáncer gástrico en Estados Unidos y que casi 11 000 personas morían por la enfermedad⁴⁶.

Etiología y patogénesis

Entre los factores que, se piensa, incrementan el riesgo de cáncer gástrico están los genéticos, los carcinógenos en la dieta (p. ej., compuestos N-nitroso y benzopirenos que se encuentran en los alimentos ahumados y conservados), gastritis autoinmunitaria y adenomas, o pólipos gástricos. La incidencia del cáncer gástrico en Estados Unidos ha disminuido en grado importante desde 1930, lo que, se presume, se debe a un mejor almacenamiento de los alimentos y

a una disminución del consumo de productos salados, ahumados y conservados⁴⁶. La infección crónica por *H. pylori* parece fungir como cofactor en algunos tipos de carcinoma gástrico. La infección bacteriana induce gastritis, a la que siguen la atrofia, la metaplasia intestinal y el carcinoma. Esta secuencia de sucesos celulares depende, tanto de la presencia de proteínas bacterianas, como de la respuesta inmunitaria del hospedero; esta última recibe influencia de sus componentes genéticos. Además de la genética, la probabilidad de desarrollar cáncer gástrico por una infección por *H. pylori* guarda relación con la cepa infectante, los factores ambientales y la duración del proceso⁴⁷. Al igual que la infección por *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria aumenta el riesgo de cáncer gástrico lo que, se cree, se debe a la inflamación crónica y a la metaplasia intestinal⁴⁸.

Entre el 50% y el 60% de los casos de cáncer gástrico se presenta en la región pilórica o adyacente al antro. En comparación con una úlcera benigna, que muestra bordes lisos y forma concéntrica, los cánceres gástricos tienden a ser mayores y tienen configuración y bordes irregulares.

Manifestaciones clínicas

Desafortunadamente, los cánceres del estómago a menudo son asintomáticos hasta una fase tardía de su evolución. Las manifestaciones, de presentarse, suelen ser vagas e incluir dispepsia, anorexia, pérdida ponderal, dolor epigástrico vago, emesis y desarrollo de una masa abdominal. Puesto que estos síntomas son en esencia inespecíficos, se dificulta la detección temprana.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del cáncer gástrico se establece por medio de distintas estrategias, lo que incluye estudios radiológicos baritados, estudios endoscópicos con toma de biopsia y estudios histológicos (p. ej., frotis de Papanicolaou) de las secreciones gástricas⁴⁹. Los estudios histológicos pueden ser en particular útiles como pruebas para detección de rutina en personas con gastritis atrófica o pólipos gástricos. La TC y la ecografía se utilizan con frecuencia para delimitar la extensión del cáncer gástrico diagnosticado.

Con base en la localización y la extensión de la lesión, el tratamiento de elección suele ser la cirugía en su variante de gastrectomía subtotal radical. La radiación y la quimioterapia no han probado ser en especial útiles como modalidades terapéuticas primarias en el cáncer gástrico. Estas estrategias suelen utilizarse con propósitos paliativos o para controlar la diseminación metastásica de la enfermedad.

EN RESUMEN

Los trastornos del estómago son, entre otros, gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico. La gastritis alude a la inflamación de la mucosa gástrica. La gastritis aguda corresponde a una inflamación transitoria de la mucosa gástrica; la mayoría de las veces se asocia con irritantes locales, como endotoxinas bacterianas, cafeína, alcohol y ácido acetilsalicílico. La gastritis crónica se caracteriza por la ausencia de erosiones macroscópicas y la

presencia de cambios inflamatorios crónicos que al final conducen a la atrofia del epitelio glandular del estómago. Existen 3 tipos principales de gastritis crónica: la gastritis por *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria y la gastritis atrófica multifocal, así como la gastropatía química. *Helicobacter pylori* es una bacteria con forma de «S» que coloniza las células epiteliales secretoras de moco del estómago. La infección incrementa el riesgo de desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica, carcinoma gástrico y linfomas de células B de bajo grado. El tratamiento de la infección por *H. pylori* incluye el empleo de tratamiento polifarmacológico, cuyo objetivo es incrementar el pH de las secreciones gástricas y la erradicación del microorganismo mediante la administración de antimicrobianos.

Úlcera péptica es un concepto que se aplica para describir un grupo de trastornos ulcerosos que afectan regiones del tubo GI proximal que se encuentran

expuestas a las secreciones de ácido y pepsina, la mayoría de las veces en el duodeno y el estómago. Existen, sobre todo, 2 etiologías para la úlcera péptica: la infección por *H. pylori* y el empleo de ácido acetilsalicílico o AINE. El tratamiento de la úlcera péptica se concentra en la erradicación de *H. pylori*, en evitar la irritación gástrica por consumo de AINE y en el tratamiento farmacológico convencional dirigido al alivio sintomático, y la cicatrización de la úlcera.

El síndrome de Zollinger-Ellison es una condición poco frecuente desencadenada por un tumor secretor de gastrina, en que la secreción de ácido gástrico alcanza niveles tales que la ulceración se vuelve inevitable. Las úlceras por estrés, también denominadas *úlceras de Curling*, se presentan en relación con condiciones de estrés fisiológico importante, como el que tiene lugar en las quemaduras y los traumatismos; se piensa que derivan de la isquemia, la acidosis tisular y las sales

biliares que ingresan al estómago en personas con enfermedad crítica y disminución de la motilidad del tubo GI. Otra variante de úlcera por estrés, la úlcera de Cushing, se observa en individuos con traumatismo o cirugía intracraneal, y se piensa deriva de la hipersecreción de ácido gástrico secundaria a la estimulación de los núcleos del vago, debido al incremento de la presión intracraneal.

Si bien la incidencia del cáncer de estómago ha declinado en los últimos 50 años en Estados Unidos, sigue siendo una causa importante de muerte en todo el mundo. Dado que genera pocos síntomas tempranos, esta variante de cáncer a menudo se encuentra muy avanzada en el momento del diagnóstico.



TRASTORNOS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Comparar las características de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- Describir la patogénesis de los síntomas asociados con la apendicitis.

Existen muchas similitudes entre las afecciones que alteran la integridad y la función de los intestinos delgado y grueso. Las paredes de éstos están conformadas por 5 capas:

1. Una capa mucosa interna, que recubre el lumen del intestino.
2. Una capa submucosa.
3. Una capa muscular circular.
4. Una capa de fibras musculares de distribución longitudinal.
5. Una capa serosa externa.

Entre las condiciones que generan anomalías en la función intestinal se encuentran el síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), la diverticulitis, la apendicitis, los trastornos de la motilidad intestinal (p. ej., diarrea, constipación y obstrucción intestinal), el síndrome por malabsorción y los cánceres del colon y el recto.

Síndrome de intestino irritable

El concepto de síndrome de intestino irritable se utiliza para describir un trastorno GI funcional caracterizado por una combinación variable de síntomas intestinales crónicos y recurrentes que no pueden explicarse a partir de anomalías estructurales o bioquímicas. Existe evidencia que sugiere que entre el 10% y el 15% de la población estadounidense padece el trastorno, así como 1 de cada 4 personas en el mundo⁵⁰.

La enfermedad de intestino irritable se caracteriza por síntomas persistentes o recurrentes de dolor abdominal, anomalías de la función intestinal y malestares diversos, como flatulencia, distensión, náuseas y anorexia, estreñimiento o diarrea, y ansiedad o depresión. Un marco de referencia del SII es el dolor abdominal que se alivia con la defecación y se relaciona con un cambio en la consistencia o la frecuencia de las evacuaciones. El dolor abdominal suele ser intermitente, tipo cólico y afectar el hemiabdomen inferior. No suele presentarse durante la noche o interferir con el sueño. Se cree que esta condición se debe a una regulación anómala de la actividad motora intestinal y de las funciones neurales GI moduladas por el SNC⁵¹. Las personas con SII tienden a experimentar aumento de la motilidad y contracciones intestinales anómalas, en respuesta a tensiones psicológicas y fisiológicas. El papel que juegan los factores psicológicos en la enfermedad es incierto. Si bien, los cambios en la actividad

intestinal son respuestas normales al estrés, estas respuestas parecen ser exageradas en personas con SII. La enfermedad tiene mayor incidencia en mujeres que en varones y, a menudo, la menarca se asocia al inicio del trastorno. Es frecuente que las mujeres observen alguna exacerbación de los síntomas durante el período premenstrual, lo que sugiere un componente hormonal.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Puesto que el SII carece de marcadores anatómicos o fisiológicos, el diagnóstico suele basarse en los signos y síntomas de dolor o malestar abdominal, distensión y estreñimiento o diarrea, o bien por episodios alternantes de estreñimiento y diarrea. Una serie de criterios diagnósticos de empleo frecuente requieren la presencia de síntomas continuos o recurrentes con duración de por lo menos 12 semanas (que pueden no ser consecutivas) con malestar abdominal o dolor en los 12 meses precedentes, con 2 de 3 de las siguientes características acompañantes: alivio con la defecación, inicio relacionado con una modificación en la frecuencia de las evacuaciones e inicio asociado a un cambio de la forma (aspecto) de las heces⁵².

Otros síntomas que respaldan el diagnóstico de SII incluyen una frecuencia anómala de evacuaciones (más de 3 veces por día o menos de 3 veces por semana), la forma anómala de las heces (escíbalos/induración o semidiarreicas/acuosas), las anomalías que se presentan durante la defecación (pujo, urgencia o tenesmo), la expulsión de moco y la distensión o sensación de distensión abdominal⁵². El antecedente de intolerancia a la lactosa debe tomarse en consideración, ya que en algunas personas la intolerancia a éste y otros azúcares pudiera ser un factor precipitante. El inicio agudo de los síntomas incrementa la probabilidad de que exista enfermedad orgánica, al igual que la pérdida ponderal, la anemia, la fiebre, la sangre oculta en heces, los síntomas nocturnos, o los signos y síntomas de malabsorción. Estos signos y síntomas hacen necesaria una valoración adicional de los diagnósticos diferenciales⁵³.

Tratamiento

El tratamiento de la SII se concentra en las técnicas para el control del estrés, en particular el que se relaciona con la inducción de los síntomas. Es importante reconfortar al paciente. Por lo general, no existe indicación para una dieta especial; no obstante, suele recomendarse un consumo adecuado de fibra. Evitar las sustancias lesivas mediante el seguimiento de dietas que eliminan los alimentos grasos y los que generan gases, el alcohol y las bebidas que contengan cafeína, pudiera ser una medida benéfica⁵⁴.

Distintos medicamentos, como los antiespasmódicos y anticolinérgicos, se han utilizado con éxito variable para el tratamiento del trastorno. El alosetrón, un antagonista 5-HT₃, fue el primer medicamento específico autorizado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad por intestino irritable. Actúa al reducir la secreción intestinal, disminuir la actividad aferente nerviosa visceral (con lo que decrece el dolor abdominal) y al disminuir la motilidad intestinal. El medicamento, que se encontraba indicado para el tratamiento de mujeres con la variante diarreica grave de la enfermedad, se retiró del mercado al fines del año 2000 al causar efectos colaterales graves, entre otros, colitis isquémica y estreñimiento grave; luego, se reintrodujo en 2002 mediante un programa para prescripción restringida⁵⁵.

Enfermedad intestinal inflamatoria

El concepto de *enfermedad intestinal inflamatoria* (EII) se emplea para designar 2 afecciones intestinales inflamatorias relacionadas: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La prevalencia mundial de la EII es de 396 casos por 10 000 personas⁵⁶. Si bien, estas 2 enfermedades difieren en grado suficiente para poder distinguirse, tienen muchas características en común. Los 2 trastornos generan inflamación del intestino, ambos carecen de evidencia para confirmación relacionada con un agente causal comprobado, los 2 cuentan con un patrón de distribución familiar y también se acompañan de manifestaciones sistémicas. La enfermedad de Crohn afecta con más frecuencia las regiones distal del intestino delgado y proximal del colon; no obstante, puede afectar cualquier región del tubo GI, desde el esófago hasta el ano, en tanto que la colitis ulcerosa se limita al colon y al recto (figura 45-7). La diferenciación entre las características de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se resumen en la tabla 45-1.

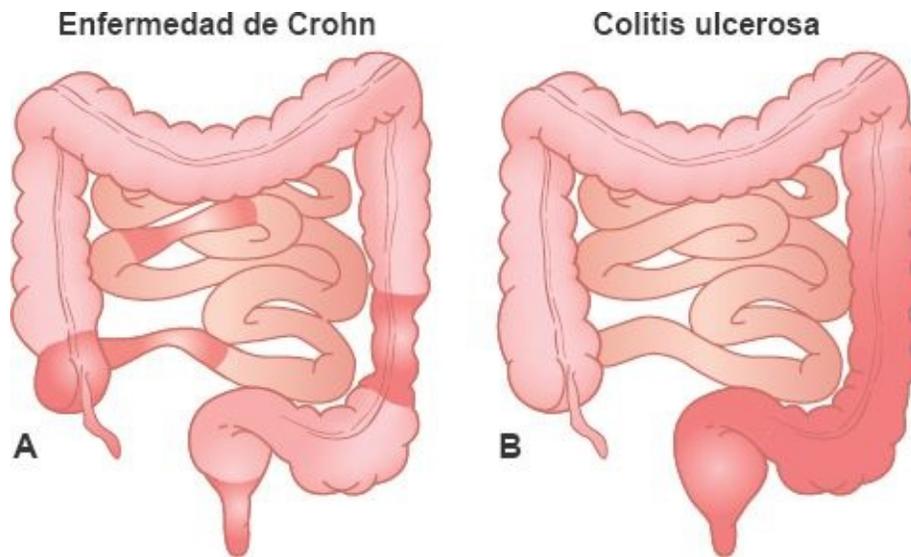


FIGURA 45-7 • Patrones de distribución de la enfermedad con (A) lesiones salteadas en la enfermedad de Crohn y (B) afectación continua del colon, que se desarrolla a partir del recto, en la colitis ulcerosa.

Etiología y patogénesis

Una característica notable del tubo GI es que el sistema inmunitario de la mucosa siempre está listo para responder contra los patógenos ingeridos, pero no responde ante la microflora intestinal normal. De acuerdo con la hipótesis que se acepta en la actualidad, este estado normal de homeostasis se altera en la EII, lo que genera respuestas inmunitarias exageradas y carentes de regulación. Persiste la interrogante de si la respuesta corresponde a un mecanismo de defensa apropiado contra un patógeno o si se trata del sistema inmunitario que responde de manera inapropiada. Así, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa implica un fallo en la regulación inmunitaria, la predisposición genética y un desencadenante ambiental, en particular flora microbiana⁵⁷.

Susceptibilidad genética. Durante mucho tiempo se ha sospechado que existe una base genética para la EII. Los parientes en primer grado de los pacientes con diagnóstico de EII tienen una incidencia entre 30 y 100 veces mayor de la enfermedad⁵⁸. En el caso de la enfermedad de Crohn, un estudio reciente encontró una tasa de concordancia del 27% en gemelos monocigóticos y del 2% en gemelos dicigóticos⁵⁹. En la colitis ulcerosa, este componente genético parece ser más débil, pero existe. Estas asociaciones indican con claridad que la susceptibilidad genética desempeña un papel importante en el desarrollo de la EII. Sin embargo, no se identifica un patrón de herencia mendeliano clásico y, por ende, la EII no puede atribuirse a un solo gen. Se sabe que muchos genes

candidatos se relacionan con el desarrollo de EII y, quizá, contribuyan al mismo. Incluyen asociaciones con los antígenos leucocitarios humanos (ALH). La evidencia que se está acumulando también sugiere que tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se vinculan con trastornos profundos de la inmunidad de la mucosa. En fecha reciente se demostró que el locus IBD1 en el cromosoma 16 contribuye a la enfermedad de Crohn⁶⁰. El producto del gen implicado, la NOD2 (denominada así debido a que la proteína codificada tiene un dominio de oligomerización de nucleótidos) activa al factor de transcripción del factor nuclear $\kappa\beta$ (FN- $\kappa\beta$). La proteína NOD2 se expresa en muchos tipos de leucocitos y también en las células epiteliales, y se cree que actúa como un receptor intracelular para los lipopolisacáridos de los microbios. Al unirse los productos microbianos, pudieran desencadenar la vía del FN- $\kappa\beta$, lo que conduce a la síntesis de citocinas y de otras proteínas que participan en la defensa inmunitaria innata contra los microorganismos. Las mutaciones de la NOD2 que se relacionan con la enfermedad de Crohn pudieran reducir la actividad de la proteína, lo que origina la persistencia de los microbios intracelulares y respuestas inmunitarias prolongadas. Otra región estudiada en forma extensa es la IBD3 en el cromosoma 6. Se trata del área que incluye al complejo del ALH que se ha vinculado con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Otra área que tiene un vínculo específico con la enfermedad de Crohn se ubica en el brazo cromosómico 5q (IBD5); que es rica en genes que codifican varias citocinas y que pudieran contribuir a la enfermedad.

Papel de los factores ambientales. Estudios en animales han determinado de manera definitiva la importancia de la flora intestinal en la EII. Los sitios afectados por la EII, el íleon distal y el colon, contienen gran cantidad de bacterias. Si bien, es poco probable que la EII sea generada por los microbios, parece probable que éstos pudieran proveer el desencadenante antigénico para la respuesta inmunitaria carente de regulación.

TABLA 45-1 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA

CARACTERÍSTICA	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Tipos de inflamación	Granulomatosa	Ulcerativa y exudativa
Nivel de afectación	Submucoso, de manera primordial	Mucoso, de manera primordial
Extensión de la afectación	Lesiones intercaladas	Continua
Áreas de afectación	Íleon de manera primordial, colon en forma secundaria	Recto y hemicolon izquierdo de manera primordial
Diarrea	Común	Común
Hemorragia rectal	Rara	Común
Fístulas	Comunes	Raras
Estenosis	Comunes	Raras
Abscesos perianales	Comunes	Raras
Desarrollo de cáncer	Poco frecuente	Relativamente común

Otro factor ambiental relacionado con la EII es el tabaquismo⁵⁷. La enfermedad de Crohn se vincula más a menudo con personas que presentan tabaquismo activo; en tanto, la colitis ulcerosa se asocia con individuos que nunca han fumado o dejaron de fumar. Se cree que la relación entre la nicotina y la EII deriva de coagulopatías que se verifican en el intestino, o que son consecuencia de una respuesta inmunitaria.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa son, por último, resultado de la activación de las células inflamatorias, con síntesis de mediadores inflamatorios que inducen daño tisular inespecífico. Los 2 trastornos se caracterizan por remisiones y exacerbaciones de cuadros diarreicos, urgencia fecal y pérdida ponderal. Durante los cuadros de enfermedad fulminante pueden presentarse complicaciones agudas, como obstrucción intestinal (figura 45-8).

En personas con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se han identificado distintas manifestaciones sistémicas. Incluyen artritis axial, que afecta la columna vertebral en las articulaciones sacroiliacas, así como artritis oligoarticular, que afecta las articulaciones grandes de los brazos y las piernas; condiciones inflamatorias oftálmicas, por lo general uveitis; lesiones cutáneas, en especial eritema nodoso; estomatitis, anemia autoinmunitaria, hipercoagulabilidad y colangitis esclerosante. En ocasiones estas manifestaciones sistémicas pueden anunciar la recurrencia de la enfermedad

intestinal. En los niños puede presentarse retraso del crecimiento, en particular si los síntomas son prolongados y el consumo de nutrimentos ha sido deficiente.

Enfermedad de Crohn

Es una variante granulomatosa recurrente, de respuesta inflamatoria, que puede afectar cualquier área del tubo GI. El íleon terminal, o el ciego, son las estructuras del intestino donde se desarrolla la inflamación con mayor frecuencia^{58, 61}. Se trata de una enfermedad de evolución lenta, progresiva y con frecuencia discapacitante. El trastorno suele afectar a las personas en la tercera o cuarta décadas de la vida y las mujeres la padecen con una frecuencia un poco superior, en comparación con los varones.

Una característica de la enfermedad de Crohn corresponde a las lesiones granulomatosas bien delimitadas y circundadas por tejido mucoso de aspecto normal. Cuando las lesiones son múltiples, suelen denominarse lesiones intercaladas, dado que se encuentran distribuidas entre lo que parecen segmentos normales de intestino. Aunque se afectan todas las capas del intestino, la submucosa es la que se altera en mayor medida. Por lo regular, la superficie del intestino inflamado presenta un aspecto de «empedrado», que deriva de las fisuras y grietas que se forman, circundadas por áreas con edema submucoso (figura 45-9)^{12, 61}. Suele existir un respeto relativo de las capas de músculo liso del intestino, con cambios inflamatorios y fibróticos marcados en la capa submucosa. Después de algún tiempo, la pared intestinal suele engrosarse y volverse inflexible; su aspecto se ha comparado con el de una tubería de plomo o una manguera de hule. El mesenterio adyacente puede desarrollar inflamación; los ganglios linfáticos regionales y los canales linfáticos pueden aumentar su tamaño.

Manifestaciones clínicas. La evolución clínica de la enfermedad de Crohn es variable; con frecuencia existen períodos de exacerbación y remisión, con síntomas que se relacionan con la ubicación de las lesiones. Los síntomas principales, que dependen de la zona del sistema GI afectada, incluyen diarrea, dolor abdominal, pérdida ponderal, trastornos hidroelectrolíticos, malestar general y febrícula⁶¹. Puesto que la enfermedad de Crohn afecta la capa submucosa en mayor medida que la capa mucosa, la diarrea hemática es menos frecuente que en la colitis ulcerosa. La ulceración de la piel perianal es común, en gran medida por la intensidad de la diarrea. La superficie de absorción del intestino puede comprometerse; es posible el desarrollo de insuficiencias nutricionales que se vinculan con el segmento específico del intestino afectado. Cuando la enfermedad de Crohn se presenta en la niñez, una de sus

manifestaciones principales puede ser el retraso del crecimiento y la desnutrición intensa⁶².

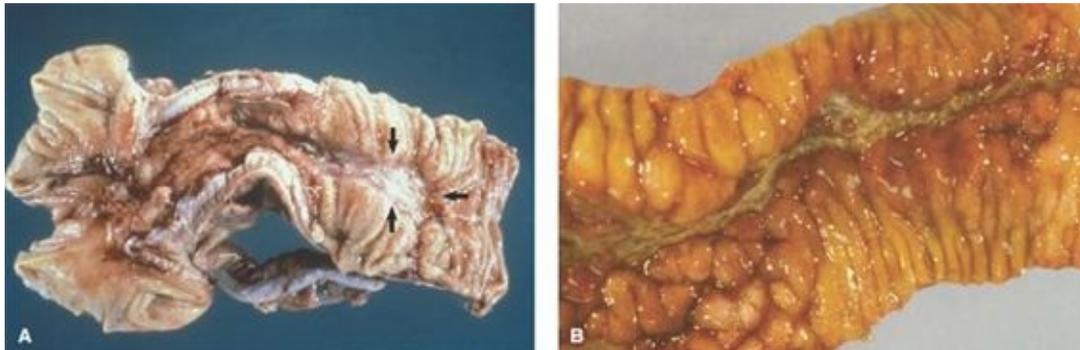


FIGURA 45-8 • Enfermedad de Crohn. (A) El íleon terminal muestra un engrosamiento impresionante de la pared de la región distal, con distorsión de la válvula ileocecal. También se señala una úlcera longitudinal (flechas). (B) La superficie mucosa del colon muestra un aspecto «empedrado», debido a la presencia de ulceraciones lineales y edema e inflamación en el tejido interpuesto (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 654). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

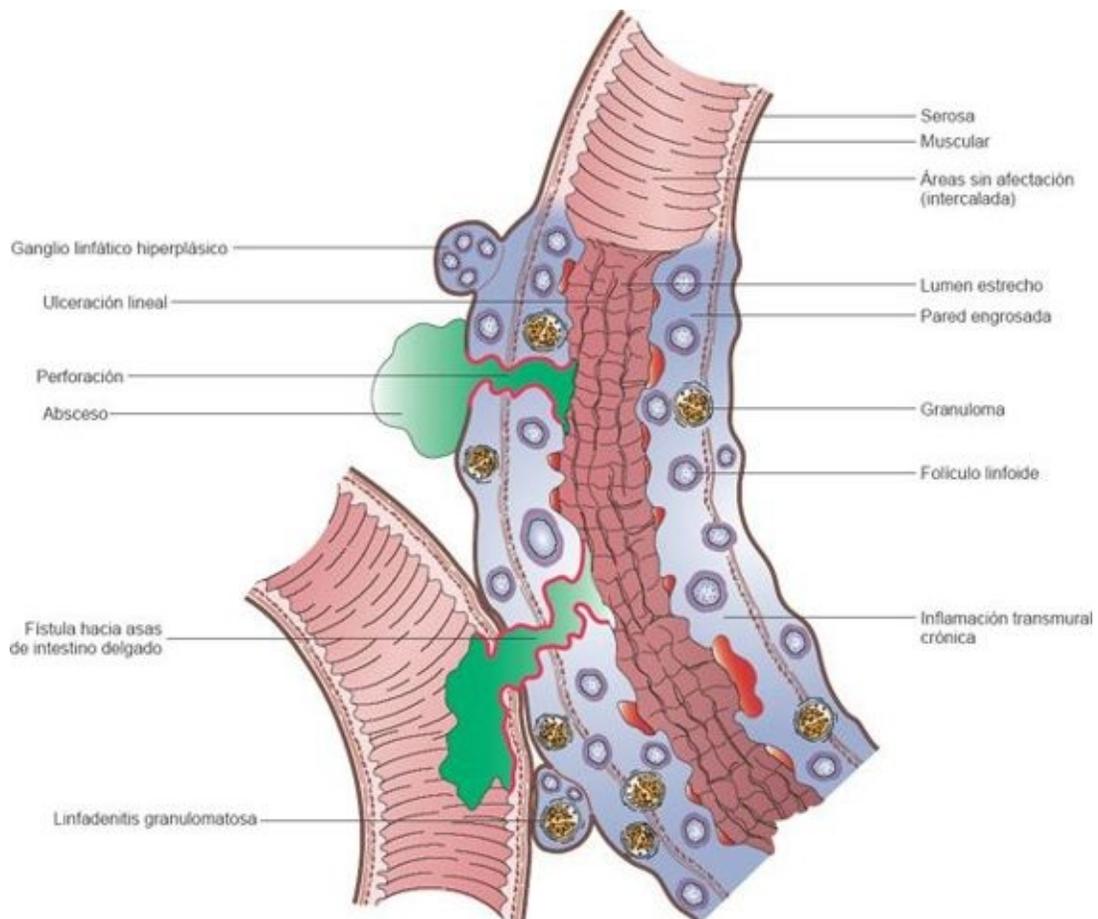


FIGURA 45-9 • Enfermedad de Crohn. Componentes principales de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado (de Rubin E., Strayer D. (eds.) (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 655). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las complicaciones de la enfermedad de Crohn incluyen la formación de fístulas, el desarrollo de abscesos abdominales y la obstrucción intestinal. Las fístulas son conductos similares a tubos que forman conexiones entre distintos puntos del tubo GI. También pueden desarrollarse hacia otras estructuras, entre otras, la vejiga, la vagina, la uretra y la piel. Las fístulas perineales que se originan en el íleon son relativamente comunes⁵⁶. Las fístulas entre los segmentos del tubo GI pueden conducir al desarrollo de malabsorción, síndromes por sobrecrecimiento bacteriano y diarrea. También pueden infectarse y originar abscesos.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn hace necesario un interrogatorio clínico y una exploración física detallados. La sigmoidoscopia se utiliza para visualizar de manera directa las áreas afectadas y tomar biopsias. Se toman medidas para excluir a los agentes infecciosos como causa del trastorno. Esto suele lograrse mediante coprocultivos y el análisis de especímenes frescos de heces para identificar huevos y parásitos. En personas en quienes se sospecha enfermedad de Crohn, los estudios radiológicos con contraste aportan un medio para determinar la extensión de la afectación del intestino delgado e identificar la presencia y la naturaleza de las fístulas. Puede recurrirse a estudios de TC para detectar una masa inflamatoria o un absceso.

Tratamiento. Las estrategias terapéuticas se concentran en detener la respuesta inflamatoria y promover la cicatrización, mantener una nutrición adecuada y prevenir y tratar las complicaciones. Varios medicamentos han tenido éxito para suprimir la reacción inflamatoria, entre otros, corticoesteroides, sulfasalazina, metronidazol, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate e infliximab. Puede ser necesaria la resección quirúrgica del intestino dañado, el drenaje de los abscesos o la reparación de los tractos fistulosos.

La sulfasalazina es un medicamento con actividad tópica con efectos antiinflamatorios variables. Sus efectos benéficos se atribuyen a uno de sus componentes, el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Los fármacos que contienen 5-ASA afectan sitios múltiples de la vía del ácido araquidónico, que es fundamental para la patogénesis de la inflamación. La sulfasalazina contiene 5-ASA con una sulfapiridina unida mediante un enlace azo. El medicamento se absorbe poco a partir del intestino y el enlace azo es degradado por la flora

bacteriana en el íleon y el colon, para liberar el 5-ASA. El metronidazol es un antibiótico que se emplea para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Un metaanálisis reciente encontró que 2 tiopurinas, la azatioprina y la 6-mercaptopurina, son efectivas para reducir la reincidencia de la enfermedad de Crohn⁶³. El consumo del metotrexate es otra alternativa para los clínicos que desean sustituir las tiopurinas; no obstante, los estudios relativos a su consumo son limitados⁵⁷. El infliximab es un anticuerpo monoclonal, cuyo objetivo es destruir al factor de necrosis tumoral (FNT), un mediador de la respuesta inflamatoria, cuya expresión se incrementa en los procesos inflamatorios como la enfermedad de Crohn⁶¹. Se trata del primer fármaco autorizado de manera específica para la enfermedad de Crohn y se emplea en el tratamiento de quienes padecen enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaron una respuesta inadecuada a los corticoesteroides u otros moduladores inmunitarios. Si bien el infliximab es en la actualidad el único medicamento antiFNT autorizado para el tratamiento de personas con EII, se están realizando estudios controlados con otros fármacos antiFNT e inmunomoduladores, como talidomida, adalimumab y certolizumab pegol⁶¹.

En la enfermedad de Crohn las insuficiencias nutricionales son comunes, debido a la diarrea, la esteatorrea y otros problemas derivados de malabsorción. Se recomienda una dieta nutritiva rica en calorías, vitaminas y proteínas. Ya que las grasas con frecuencia agravan la diarrea, se recomienda evitarlas. Las dietas elementales, que aportan una nutrición balanceada pero carecen de residuos y volumen, pueden recomendarse durante la fase aguda de la enfermedad. Estas dietas se absorben en gran medida en el yeyuno y permiten que el intestino inflamado repose. La nutrición parenteral total (es decir, hiperalimentación parenteral) consiste en la infusión intravenosa de soluciones hipertónicas de glucosa, a las que se agregan aminoácidos y lípidos. Esta variante de tratamiento nutricional puede ser necesaria cuando no es posible la absorción de los alimentos en el intestino. Debido a la hipertonicidad de estas soluciones, deben administrarse a través de una vena central de gran diámetro.

Colitis ulcerosa

Es una condición inflamatoria inespecífica del colon. La enfermedad es más frecuente en Estados Unidos y los países occidentales. El trastorno puede manifestarse a cualquier edad, con una incidencia máxima entre los 15 y los 25 años⁵⁸. A diferencia de la enfermedad de Crohn, que afecta distintas regiones del tubo GI, la colitis ulcerosa se limita al recto y al colon. Suele iniciar en el recto y extenderse en sentido proximal, para afectar de manera primordial la capa

mucosa, aunque puede extenderse hasta la submucosa. La distancia de la extensión proximal varía. Puede afectar sólo al recto (proctitis ulcerosa), al recto y al colon sigmoides (proctosigmoiditis) o a todo el colon (pancolitis). El proceso inflamatorio tiende a confluir y mostrar continuidad, en vez de dejar áreas respetadas, como la enfermedad de Crohn.

Características de la enfermedad son las lesiones que se forman en las criptas de Lieberkühn, en la base de la capa mucosa. El proceso inflamatorio tiende a la formación de hemorragias mucosas puntiformes, que con el tiempo presentan supuración y se convierten en *abscesos crípticos*. Estas lesiones inflamatorias pueden desarrollar necrosis y ulcerarse. Si bien las ulceraciones suelen ser superficiales, a menudo se extienden y generan grandes áreas denudadas (figura 45-10). Como consecuencia del proceso inflamatorio, la capa mucosa con frecuencia desarrolla proyecciones similares a lengüetas que se asemejan a pólipos y, por ende, se denominan *seudopólipos*. La pared intestinal se engrosa en respuesta a los episodios repetidos de colitis.

Manifestaciones clínicas. La colitis ulcerativa presenta de manera típica desórdenes reincidentes marcados por cuadros de diarrea. La diarrea puede persistir días, semanas o meses, y luego ceder, para reincidir después de un intervalo asintomático de varios meses, años o incluso décadas. Debido a que la colitis ulcerosa afecta la capa mucosa del intestino, la presencia de sangre y moco en las heces es una característica. Cuando los síntomas diurnos son intensos suele haber diarrea nocturna. Pueden presentarse dolor cólico intestinal leve e incontinencia fecal. Anorexia, debilidad y tendencia a la fatiga son comunes.

Con base en los hallazgos clínicos y endoscópicos, la enfermedad se describe de acuerdo con la extensión afectada del colon y el grado de inflamación. Según su gravedad se define como leve, moderada, grave o fulminante⁵⁸. La variante más frecuente de enfermedad es la leve, en que la persona tiene menos de 4 evacuaciones por día, con o sin sangre, carece de signos sistémicos de toxicidad y presenta una velocidad de sedimentación globular (VSG) normal. Las personas con enfermedad moderada presentan más de 4 evacuaciones por día y signos mínimos de toxicidad. La enfermedad grave se manifiesta por más de 6 evacuaciones sanguinolentas por día, con evidencia de toxicidad, según lo revelan la fiebre, taquicardia, anemia y la elevación de la VSG (figura 45-11). Los individuos con enfermedad fulminante se caracterizan por tener más de 10 evacuaciones por día, hemorragia continua, fiebre y otros signos de toxicidad; hipersensibilidad a la palpación abdominal y distensión; necesidad de transfusiones sanguíneas y dilatación colónica en la radiografía

abdominal. Estas personas se encuentran en riesgo de desarrollar megacolon tóxico, que se caracteriza por la dilatación del colon y por signos de toxicidad sistémica. Se debe a la expansión de la respuesta inflamatoria, con afectación de los componentes neurales y vasculares del intestino.

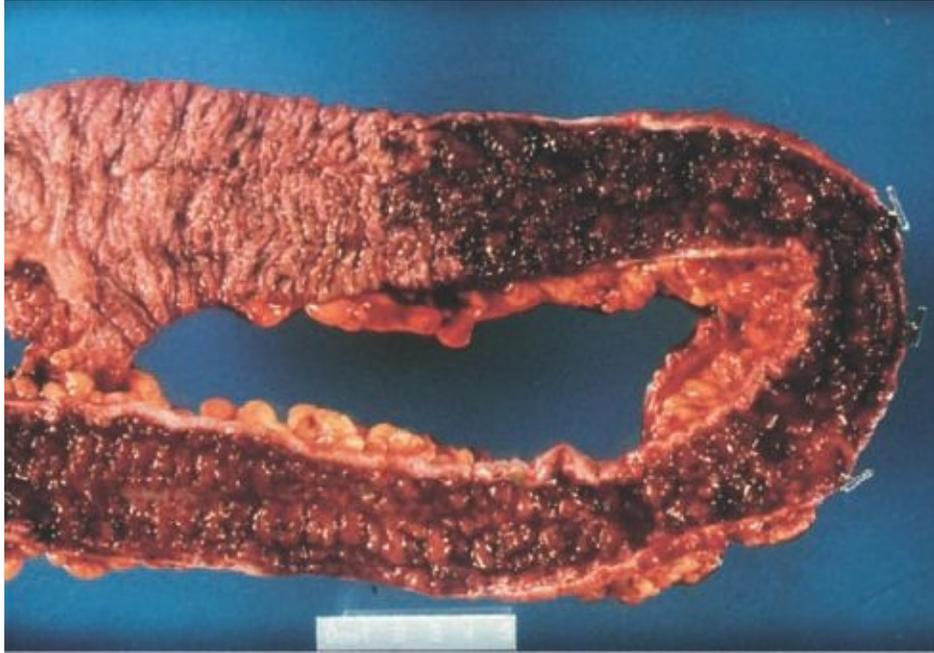


FIGURA 45-10 • Colitis ulcerosa. Eritema y ulceración prominentes en el colon, a partir del segmento ascendente, y con mayor intensidad en la región del recto sigmoides (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 656). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

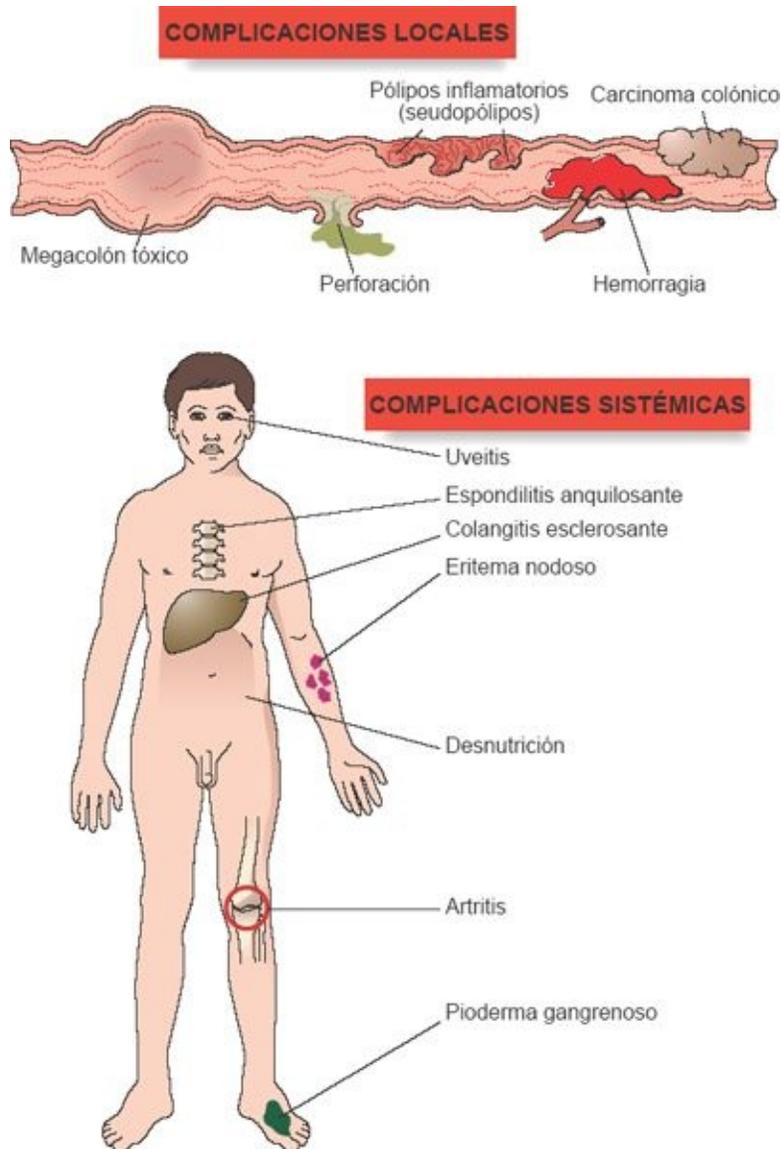


FIGURA 45-11 • Complicaciones de la colitis ulcerosa (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 658). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la colitis ulcerosa se basa en el interrogatorio clínico y la exploración física. Suele confirmarse mediante sigmoidoscopia, colonoscopia, biopsia y resultados negativos en los estudios de heces que buscan descartar agentes infecciosos y de otros tipos. La colonoscopia debe evitarse en personas con enfermedad grave, por el riesgo de perforación, pero puede practicarse una vez que se demuestra mejoría para determinar la extensión de la enfermedad y la necesidad de vigilancia subsecuente a fin de detectar desarrollo de cáncer.

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad y la gravedad de los síntomas. Incluye medidas para controlar las manifestaciones agudas del trastorno y prevenir su recurrencia. Algunas personas con síntomas leves o moderados pueden controlar éstos con sólo evitar el consumo de cafeína, lactosa (leche) y alimentos condimentados o que producen gases. Los complementos de fibra pueden utilizarse para disminuir la diarrea y los síntomas rectales. El tratamiento quirúrgico (es decir, extirpación del recto y el colon en su totalidad), con la formación de una ileostomía o una anastomosis ileoanal, puede ser necesario en quienes no responden a los medicamentos o a las medidas conservadoras.

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la colitis ulcerosa son similares a los que se utilizan para el manejo de la enfermedad de Crohn. Incluyen compuestos no absorbibles de 5-ASA (p. ej., mesalamina, olsalazina)⁶⁴. Los corticoesteroides se emplean de manera selectiva para disminuir la respuesta inflamatoria aguda. Muchos de éstos pueden administrarse por vía rectal, en supositorios o en enemas. Puede recurrirse a fármacos inmunomoduladores y antiFNT para el manejo de personas con colitis grave.

El cáncer del colon es una de las complicaciones temidas de la colitis ulcerosa a largo plazo. La colitis ulcerosa se caracteriza por el daño al ácido desoxirribonucleico (ADN), con inestabilidad microsatelital en las células de la mucosa. En fechas recientes se detectó inestabilidad genómica en áreas carentes de displasia en personas con colitis ulcerosa; lo anterior sugiere que existe en ellas una insuficiencia para la reparación del ADN e inestabilidad genómica en todo el tracto intestinal⁶⁵. Un metaanálisis que se concentró en los estudios realizados en individuos con colitis ulcerosa reveló que el riesgo acumulado de cáncer colorrectal fue del 1,6% a los 10 años; el 8,6% a los 20 años y el 18,4% a los 30 años⁶⁶. Todas las personas con este diagnóstico deben practicarse colonoscopia con fines de detección durante los siguientes 8 años después de haber iniciado los síntomas. La frecuencia con que deben realizarse las colonoscopias para vigilancia varía muchas veces entre 1 y 3 años, y depende de los resultados obtenidos de las exploraciones y las biopsias⁶⁷.

Enterocolitis infecciosa

Distintos agentes microscópicos, entre otros virus, bacterias y protozoarios, pueden infectar el tubo GI, causar diarrea y, a veces, producir cambios ulcerativos e inflamatorios en el intestino delgado o grueso. La enterocolitis infecciosa es un problema mundial, que genera más de 12 000 muertes por día

en niños que habitan en países en desarrollo. Si bien, es mucho menos común en países industrializados, estos trastornos aún cuentan con tasas de infección que sólo son precedidas por el resfriado común. La mayoría de las infecciones se diseminan por vía orofecal, en muchas ocasiones a través del agua o los alimentos contaminados.

Infeción viral

La mayoría de las infecciones virales afecta al epitelio superficial del intestino delgado, destruyendo estas células y comprometiendo su función de absorción. La recuperación de las vellosidades del intestino delgado por mediación de enterocitos inmaduros y la conservación de las células secretorias de las criptas conduce a una secreción neta de agua y electrolitos, que se conjunta con una absorción incompleta de nutrimentos y con la diarrea osmótica. La enfermedad sintomática se debe a distintos virus específicos, entre otros, rotavirus, que afecta con más frecuencia a niños de 6 a 24 meses de edad; el norovirus (o virus Norwalk), responsable de la mayoría de los casos de gastroenteritis epidémica no bacterianos transmitidos por alimentos en todos los grupos de edad y los adenovirus entéricos, que de manera primordial afectan a niños menores de 24 meses de edad⁶⁸.

Rotavirus. El rotavirus es la causa principal de diarrea grave en todo el mundo y se calcula que por año genera la muerte de 527 000 niños menores de 5 años⁶⁹. Antes de 2006, la enfermedad era responsable de 400 000 consultas médicas y entre 20 y 60 muertes en niños menores de 5 años en Estados Unidos⁷⁰. En 2006, la FDA autorizó una vacuna oral con virus vivos contra el rotavirus. En 1998 se autorizó una vacuna distinta con virus vivos, pero se retiró del mercado menos de un año después, cuando varios lactantes desarrollaron intususcepción tras recibir el biológico.

La enfermedad tendía a ser más grave en niños de 3 a 24 meses de edad. Los lactantes menores de 3 meses de edad se encontraban relativamente protegidos por los anticuerpos de adquisición transplacentaria y, quizá, por la lactancia materna. El virus se disemina por vía orofecal y son comunes los brotes en niños que acuden a guarderías. El virus se elimina varios días antes y después del desarrollo del cuadro clínico. Se requieren muy pocos viriones infectantes para generar el trastorno en un hospedero susceptible.

De manera característica, la infección por rotavirus inicia tras un período de incubación de 1 a 3 días, con fiebre leve o moderada y vómito, a los que sigue el desarrollo de evacuaciones acuosas frecuentes⁶⁸. La fiebre y el vómito suelen desaparecer alrededor del segundo día, pero la diarrea persiste entre 5 y 7 días.

La deshidratación puede desarrollarse con rapidez, en particular en lactantes. El tratamiento es en gran medida de soporte. La prevención y el tratamiento de la deshidratación son las metas principales.

Infeción bacteriana

La enterocolitis infecciosa puede derivar de distintas bacterias. Existen varios mecanismos patogénicos para la enterocolitis bacteriana: ingestión de toxinas preformadas presentes en alimentos contaminados; infección por microorganismos toxigénicos, que proliferan en el lumen intestinal y sintetizan una enterotoxina, o infección por microorganismos enteroinvasivos, que proliferan en el lumen e invaden y destruyen las células del epitelio mucoso. Los efectos patogénicos de las infecciones bacterianas dependen de la capacidad del microorganismo para adherirse a las células del epitelio mucoso, sintetizar enterotoxinas y luego invadir a las células de la mucosa.

En general, las infecciones bacterianas generan efectos más graves que las infecciones virales. Las complicaciones de la enterocolitis bacteriana se deben a la pérdida masiva de líquidos o a la destrucción de la mucosa intestinal, e incluyen deshidratación, septicemia y perforación. Entre los microorganismos que generan enterocolitis bacteriana se encuentran *Staphylococcus aureus* (toxinas asociadas con la «intoxicación alimentaria»), *Escherichia coli*, especies de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*⁷¹. Dos variantes en particular graves de enterocolitis bacteriana se deben a *Clostridium difficile* y a *E. coli* O157:H7.

Colitis por *Clostridium difficile*. Este tipo de colitis se relaciona con el tratamiento antibiótico^{72 a 74}. *Clostridium difficile* es un bacilo grampositivo formador de esporas, que es parte de la flora normal en 1% a 3% de los humanos⁵¹. Las esporas son resistentes al ambiente ácido del estómago y se convierten en formas vegetativas en el colon. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro predispone a la disrupción de la flora bacteriana protectora normal del colon, lo que permite la colonización por *C. difficile*, junto con la liberación de toxinas que generan daño e inflamación en la mucosa. Casi cualquier antibiótico puede inducir colitis por *C. difficile*, pero los de amplio espectro que tienen actividad contra las bacterias entéricas gramnegativas son los medicamentos causales más frecuentes. Una vez que el tratamiento antibiótico deja al intestino susceptible la infección, tiene lugar la colonización por *C. difficile* por vía orofecal. La infección por *C. difficile* suele adquirirse en el hospital, donde a menudo se encuentra el microorganismo.

En general, *C. difficile* no es invasivo. El desarrollo de colitis y diarrea por *C. difficile* requiere de una alteración de la flora intestinal normal, la adquisición

y la germinación de las esporas, el crecimiento excesivo de *C. difficile* y la síntesis de toxinas. Las toxinas se unen a la mucosa intestinal y la dañan, lo que produce hemorragia, inflamación y necrosis. Las toxinas también interfieren con la síntesis de proteínas, atraen células inflamatorias, incrementan la permeabilidad capilar y estimulan la peristalsis intestinal. Por lo regular, la infección se manifiesta por diarrea leve o moderada; en ocasiones se acompaña de dolor cólico intestinal en el hemiabdomen inferior. De manera característica, los síntomas comienzan en el transcurso de 4 a 9 días, tras el inicio del tratamiento antibiótico y en la mayoría de los casos no existen manifestaciones sistémicas y los síntomas ceden una vez que se suspende el tratamiento con antibióticos⁷⁵.

Una variante más grave de colitis, la *colitis pseudomembranosa*, se caracteriza por el desarrollo de una membrana inflamatoria adherente que cubre las regiones que presentan daño mucoso. Se trata de una variante de la enfermedad que pone en riesgo la vida. Las personas que la desarrollan se observan muy enfermas y presentan letargo, fiebre, taquicardia, dolor y distensión abdominales, así como deshidratación. El tono del músculo liso del colon puede perderse, lo que da origen a la dilatación tóxica de esa estructura. Se requiere tratamiento con prontitud a fin de prevenir la perforación intestinal.

El diagnóstico de la diarrea asociada a *C. difficile* hace necesaria una anamnesis cuidadosa, con énfasis particular en el empleo de antibióticos. Los hallazgos diagnósticos incluyen el antecedente de empleo de antibióticos y pruebas de laboratorio que confirman la presencia de toxinas de *C. difficile* en las heces. El tratamiento incluye la suspensión inmediata del tratamiento con antibióticos. El tratamiento específico, que se dirige a la erradicación de *C. difficile*, se administra cuando los síntomas son graves o persistentes. El metronidazol es el fármaco de elección, en tanto la vancomicina se reserva para las personas que no toleran ese medicamento, no responden al mismo o tienen síntomas graves. El metronidazol puede administrarse por vía intravenosa u oral. Cuando se administra por esta última vía se absorbe a partir del tubo GI proximal y puede inducir efectos colaterales, como náuseas. La vancomicina puede administrarse por vía oral o mediante enema. Su absorción sistémica es deficiente y sus acciones se limitan al tubo GI, lo que genera un número menor de efectos colaterales⁷⁶.

Infeción por *Escherichia coli* O157:H7. *Escherichia coli* O157:H7 se reconoce como una causa importante de colitis epidémica y esporádica⁷⁷. *Escherichia coli* O157:H7 es una cepa de *E. coli* que se identifica en las heces y en la leche contaminada del ganado bovino saludable para producción láctea y

de carne, aunque también se ha identificado en el puerco, la carne de ave y la carne de cordero contaminadas. La infección suele derivar de la transmisión alimentaria, muchas veces por el consumo de hamburguesas mal cocinadas. El microorganismo también puede trasladarse a productos distintos a la carne, como las frutas y los vegetales. Además, se ha referido su transmisión en personas que nadan en un lago contaminado y en visitantes de granjas y zoológicos que permiten el contacto con los animales, donde los niños entran en contacto directo con éstos. La transmisión directa entre personas es posible, en especial en asilos, guarderías y hospitales. Los individuos muy jóvenes y adultos mayores se encuentran en riesgo particular de desarrollar la infección y sus complicaciones.

La infección puede no generar síntomas o inducir manifestaciones diversas, como diarrea aguda no sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica. Muchas veces la infección se manifiesta por dolor cólico intestinal y diarrea acuosa, que de manera subsecuente puede evolucionar a una diarrea sanguinolenta. La diarrea suele persistir entre 5 y 10 días⁷⁸.

La mayor parte de las cepas de *E. coli* son inocuas. Sin embargo, *E. coli* enterohemorrágica es capaz de liberar toxinas similares a las de *Shigella*, que se adhieren al recubrimiento mucoso del intestino y lo dañan. De manera subsecuente, las toxinas semejantes a las de *Shigella* ingresan al sistema circulatorio y viajan en el plasma, y sobre la superficie de las plaquetas y los monocitos. Las toxinas similares a las de *Shigella* se unen a los receptores de gran afinidad que contienen galactosa en las membranas de las células endoteliales glomerulares, cerebrales o microvasculares; de igual forma que las células mesangiales y tubulares del riñón, y los monocitos y las plaquetas⁷⁹. Dos complicaciones de la infección, el SUH y la púrpura trombocitopénica trombótica, derivan de los efectos de las toxinas similares a las de *Shigella*. El SUH se caracteriza por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal. Se presenta de manera predominante en lactantes y niños pequeños, y es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en niños. Un estudio reciente encontró que los pacientes con SUH presentan una tasa mortalidad del 4,6%⁸⁰. La púrpura trombocitopénica trombótica se manifiesta por trombocitopenia, insuficiencia renal, fiebre y síntomas neurológicos. Con frecuencia se le considera la complicación grave de la enfermedad, dado que conduce al desarrollo de SUH y a diversos problemas neurológicos.

No se dispone de tratamiento específico para la infección por *E. coli* O157:H7. Éste es en gran medida sintomático y se dirige al manejo de los efectos de las complicaciones. Se ha demostrado que el consumo de antibióticos

o de fármacos que inhiben la motilidad o las evacuaciones en las fases tempranas del cuadro diarreico incrementa el riesgo de SUH, ya que el intestino se expone a una cantidad mayor de toxinas durante un período más prolongado.

Debido a la gravedad de la infección y sus complicaciones, resulta importante la instrucción al público sobre las técnicas para limitar la transmisión primaria de la infección a partir de las fuentes animales. Las carnes mal cocinadas y la leche no pasteurizada son fuentes de transmisión. Quienes manipulan los alimentos y los consumidores deben estar conscientes de las técnicas apropiadas para el manejo de la carne cruda, a fin de prevenir la contaminación cruzada de otros alimentos. Debe prestarse particular atención a la higiene en las guarderías y los asilos, donde la diseminación de la infección a personas muy jóvenes o a adultos mayores puede implicar complicaciones graves.

Infeción por protozoarios

La amibiasis (entamoebosis) alude a la infección por *Entamoeba histolytica*, que afecta el colon y en ocasiones el hígado³⁰. Los humanos son el único reservorio conocido de *E. histolytica* que se reproduce en el colon y se elimina en las heces. Si bien, la infección por *E. histolytica* tiene lugar en todo el mundo, es más frecuente y grave en las regiones tropicales y subtropicales, donde prevalecen el hacinamiento y condiciones deficientes de saneamiento. La amibiasis intestinal varía desde la infección del todo asintomática hasta la enfermedad disentérica grave.

Entamoeba histolytica tiene 2 fases distintas: la fase de trofozoíto (forma ameboide) y la de quiste⁸¹. Los trofozoítos se desarrollan en el colon; se alimentan de las bacterias y de las células del humano. Pueden colonizar cualquier porción del intestino grueso, pero el área que se afecta al máximo suele ser el ciego. Las personas con enfermedad sintomática eliminan tanto quistes como trofozoítos en sus heces, pero estos últimos mueren con rapidez al exponerse al aire fuera del cuerpo. Sólo los quistes son infectantes, porque pueden sobrevivir a la acidez gástrica que destruye a los trofozoítos. Una vez establecidos, los trofozoítos invaden las criptas de las glándulas colónicas y se entierran hasta la submucosa; el microorganismo se despliega entonces para generar una úlcera con forma de botón en ojal, con un cuello estrecho y una base amplia. Los microorganismos que invaden las venas submucosas del colon ingresan a la vena porta y embolizan al hígado para dar origen a abscesos hepáticos solitarios y, con menos frecuencia, a pequeños abscesos hepáticos múltiples⁸².

Algunas personas desarrollan diarrea de inicio agudo incluso 8 días (por lo regular de 2 a 4 semanas) después de la infección⁸³. Otras pueden permanecer asintomáticas o mostrar sólo síntomas intestinales leves durante meses o varios años antes de que aparezcan síntomas intestinales o un absceso hepático. Las manifestaciones incluyen malestar abdominal, hipersensibilidad a la palpación abdominal y fiebre, muchas veces acompañados de náuseas, vómito y flatulencias fétidas. Pudieran presentarse evacuaciones frecuentes líquidas que contienen moco y sangre, pero la diarrea no suele durar tanto como para causar deshidratación. La infección a menudo persiste durante meses o años, y desencadena emaciación y anemia. En los casos graves, la destrucción masiva de la mucosa colónica puede generar hemorragia, perforación o peritonitis. Las personas con abscesos hepáticos amibianos muchas veces presentan dolor intenso en el cuadrante superior derecho, febrícula y pérdida ponderal⁸².

Entre las estrategias diagnósticas se encuentran el análisis microscópico de las heces para la identificación de *E. histolytica*, las pruebas de anticuerpos séricos y la colonoscopia para toma de muestra o biopsia. El tratamiento incluye la administración de los medicamentos antimicrobianos tinidazol y metronidazol, que actúan contra los trofozoítos y diloxanida (que no está disponible en Estados Unidos), que es efectiva contra los quistes.

Enfermedad diverticular

La diverticulosis es una afección que con frecuencia se presenta en la región distal del colon descendente y el colon sigmoide, en la que la capa mucosa del colon se hernia a través de la capa muscular⁸⁴. Por lo regular, existen divertículos múltiples, la mayoría de los cuales se identifica en el colon sigmoide (figura 45-12). La enfermedad diverticular es frecuente en la sociedad occidental y afecta a cerca del 40% de la población al llegar a los 60 años, y al 60% de la población al llegar a los 80⁸⁴. Si bien, el trastorno tiene gran prevalencia los países desarrollados, es casi inexistente en muchas naciones africanas y en los países en vías de desarrollo. Esto sugiere que factores como la carencia de fibra en la dieta, la disminución de la actividad física y los hábitos intestinales deficientes (p. ej., hacer caso omiso de la urgencia para defecar), junto con los efectos del envejecimiento, contribuyen al desarrollo del trastorno.

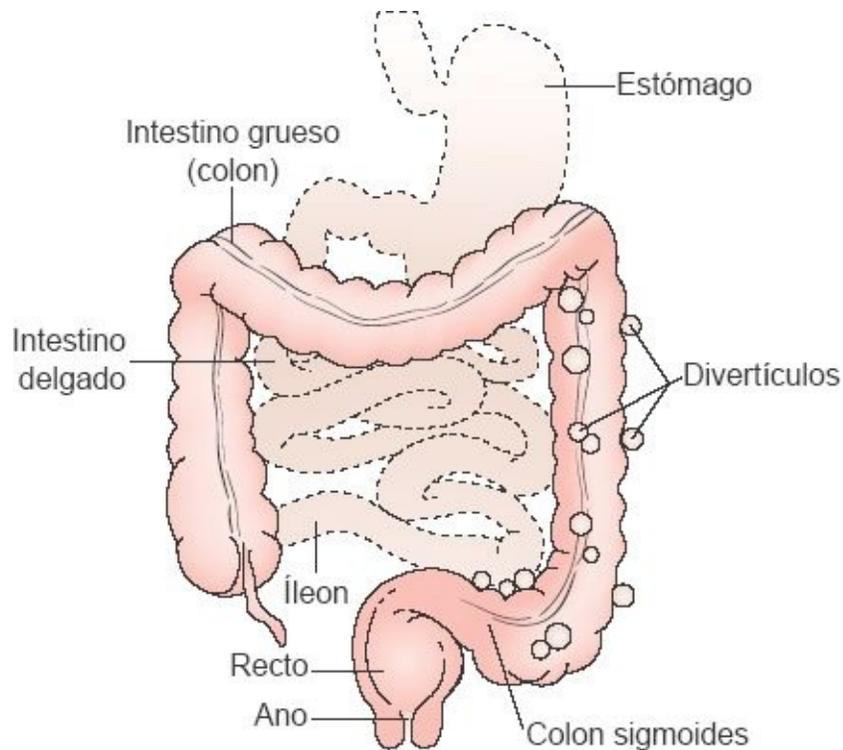


FIGURA 45-12 • Ubicación de los divertículos en el colon sigmoide.

En el colon, el músculo longitudinal no forma una capa continua, como lo hace en el intestino delgado. En vez de esto, existen 3 bandas longitudinales independientes de músculo, denominadas *tenias del colon*. De manera similar a lo que ocurre en el intestino delgado, las bandas de músculo circular constriñen el intestino grueso. Al tiempo que el músculo circular se contrae en cada uno de estos puntos (casi cada 2,5 cm), el lumen del intestino se estrecha, de tal forma que casi se ocluye. La contracción combinada del músculo circular y la carencia de una capa continua de músculo longitudinal hacen que el intestino protruya hacia afuera en regiones abolsadas denominadas *haustros*. Los divertículos se desarrollan entre las bandas de músculo longitudinal en las *haustros*, en la región en que los vasos sanguíneos perforan la capa muscular circular para llevar la sangre a la capa mucosa. Un incremento de la presión intraluminal en las *haustros* genera la fuerza necesaria para producir estas herniaciones. Se cree que el aumento de la presión se relaciona con el volumen del contenido colónico. A menor contenido, más vigorosas son las contracciones y mayor es la presión en las *haustros*.

La mayoría de las personas con enfermedad diverticular permanece asintomática⁸⁶. La enfermedad a menudo se identifica cuando se realizan estudios radiológicos con otros propósitos. En los casos en que se desarrollan

síntomas, éstos suelen atribuirse al SII o a otras causas. Son comunes el malestar mal definido en hemiabdomen inferior, el cambio de los hábitos intestinales (p. ej., diarrea y estreñimiento), la distensión y la flatulencia.

La diverticulitis es una complicación de la diverticulosis, en la que existe inflamación y perforación macroscópica o microscópica del divertículo. Uno de los malestares más frecuentes es el dolor en el cuadrante inferior izquierdo, que se acompaña de náuseas y vómito; el dolor a la palpación en el mismo cuadrante, la febrícula y la elevación del conteo leucocitario⁸⁷. Estos síntomas suelen persistir varios días, a menos que se presenten complicaciones, y tienden a derivar de la inflamación localizada de los divertículos, con perforación y desarrollo de abscesos pequeños localizados. Entre las complicaciones, se encuentran la perforación con peritonitis, hemorragia y obstrucción intestinal. Pueden formarse fístulas que afectan la vejiga (p. ej., fístula vesicosigmoidea), pero en ocasiones afectan la piel, la región perianal, la vagina o el intestino delgado. La neumaturia (es decir, salida de aire junto con la orina) es un signo de fístula vesicosigmoidea.

El diagnóstico de la enfermedad diverticular se basa en la anamnesis y en las manifestaciones clínicas de presentación. El trastorno puede confirmarse mediante TC o estudios ultrasonográficos. La TC es la técnica más segura y costeable⁸⁷. Si bien en el pasado se recurría al enema baritado, ya no se recomienda, debido al riesgo de extravasación del medio de contraste en caso de que exista perforación⁸⁷. Es posible solicitar una placa simple de abdomen para detectar complicaciones relacionadas con la diverticulitis aguda.

El tratamiento usual de la enfermedad diverticular consiste en la prevención de los síntomas y las complicaciones. Esto incluye el incremento del volumen de fibra en la dieta y el reentrenamiento intestinal, de manera que la persona presenta, por lo menos, una evacuación cada día. El incremento de la fibra en la dieta promueve la defecación a intervalos regulares, e incrementa el contenido y el diámetro del colon, con lo que disminuye la presión intraluminal. La diverticulitis aguda se maneja mediante el retiro temporal de los alimentos sólidos y la administración de un antibiótico de amplio espectro⁸⁷. Pudiera requerirse hospitalización en personas que muestran inflamación intensa, no pueden tolerar líquidos por vía oral, se encuentran febriles o cursan con signos y síntomas que sugieren afectación sistémica⁸⁷. Dos fármacos inmunomoduladores, como la mesalamina y los probióticos, son medicamentos que se utilizan cada vez con más frecuencia para el manejo de la enfermedad diverticular^{87, 88}. El tratamiento quirúrgico se reserva para las personas que experimentan síntomas persistentes y complicaciones⁸⁴.

Apendicitis

La apendicitis aguda es en extremo común. En Estados Unidos el riesgo de desarrollar apendicitis es del 12% para varones y del 25% para mujeres⁸⁹. El apéndice se inflama, edematiza y gangrena y, por último, se perfora si no recibe tratamiento. La apendicitis se relaciona con la obstrucción intraluminal en el apéndice por un fecalito (es decir, trozo de heces induradas), litos biliares, tumores, parásitos o tejido linfático.

Suele tener inicio abrupto, con dolor referido al epigastrio o la región periumbilical. Este dolor se debe a la distensión del apéndice durante el proceso inflamatorio temprano. Casi al mismo tiempo que el dolor aparece, existen 1 o 2 episodios de náuseas. Al inicio, el dolor es vago, pero en un período de 2 h a 12 h se intensifica de manera gradual y puede volverse de tipo cólico. Cuando el proceso inflamatorio se extiende para afectar la capa serosa del apéndice y el peritoneo, el dolor se localiza en el cuadrante inferior derecho. Puede existir elevación del conteo leucocitario, pero no en todos los casos⁹⁰. La palpación del abdomen suele revelar hipersensibilidad a la palpación profunda en el cuadrante inferior derecho, que se limita a un área pequeña cercana al tamaño de la punta de un dedo. Suele localizarse casi en el mismo sitio que el apéndice inflamado. La persona con apendicitis con frecuencia es capaz de situar su dedo justo por encima del área donde se manifiesta el dolor. Son comunes el dolor de rebote, aquel que se presenta cuando se aplica presión sobre el área y luego se libera, y el espasmo de los músculos abdominales suprayacentes.

El diagnóstico suele tener como base el interrogatorio clínico y los hallazgos de la exploración física. La ecografía o la TC pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico en los casos en que se sospechan causas alternativas de dolor abdominal⁹¹. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del apéndice. Entre sus complicaciones se encuentran la peritonitis, la formación de un absceso periapendicular localizado y la septicemia.

Alteraciones de la motilidad intestinal

El desplazamiento del contenido del tubo GI está controlado por neuronas ubicadas en los plexos submucoso y mientérico del intestino. Los axones de los cuerpos celulares en el plexo mientérico inervan las capas de músculo liso circular y longitudinal del intestino. Estas neuronas reciben impulsos de receptores locales de la mucosa y las capas musculares del intestino, así como impulsos extrínsecos provenientes de los sistemas nerviosos parasimpático y

simpático. Como regla general, el sistema nervioso parasimpático tiende a incrementar la motilidad del intestino, en tanto que la estimulación simpática tiende a disminuir la velocidad de su actividad.

El colon cuenta con esfínteres en ambos extremos: el esfínter ileocecal, que separa al intestino grueso del delgado y el esfínter anal, que impide el desplazamiento de las heces hacia el exterior del organismo. El colon actúa como reservorio de la materia fecal. Por lo regular, cada día se absorben en el colon alrededor de 400 ml de agua, 55 mEq de sodio, 30 mEq de cloruro y 15 mEq de bicarbonato. Al mismo tiempo, cerca de 5 mEq de potasio se secretan hacia el lumen del colon. La cantidad de agua y electrolitos que permanece en las heces corresponde a la absorción o la secreción que se presentan en el colon. El adulto promedio que ingiere una dieta estadounidense típica evacúa alrededor de 100 g a 200 g de heces cada día.

PUNTOS CLAVE

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

- El contenido luminal se desplaza en dirección distal en el tubo GI como consecuencia de los movimientos peristálticos, que se regulan por una interacción compleja de mecanismos de control eléctricos, neurales y hormonales.
- La irritación local, la composición y los constituyentes del contenido GI influyen sobre la motilidad por medio de las neuronas aferentes.

Diarrea

De manera usual, la *diarrea* se define como la eliminación con frecuencia excesiva de heces reblandecidas o no formadas. La referencia de diarrea es común y puede relacionarse con distintos factores patológicos y no patológicos. Puede ser aguda o crónica, y derivar de distintos microorganismos infecciosos, intolerancia a los alimentos, fármacos o enfermedad intestinal. Las diarreas agudas que duran menos de 4 días la mayoría de las veces se deben a agentes infecciosos y tienen una evolución autolimitada⁹².

Diarrea aguda. La diarrea con inicio agudo y persiste menos de 2 semanas a menudo se debe a agentes infecciosos (v. el análisis previo sobre la enterocolitis infecciosa). Con base en las características de las heces diarreicas, la diarrea

aguda suele dividirse en diarrea no inflamatoria (de gran volumen) e inflamatoria (de bajo volumen). Los microorganismos entéricos generan diarrea por varios mecanismos. Algunos no son invasivos y no causan inflamación, pero secretan toxinas que estimulan la secreción de líquidos⁹¹. Otros invaden y destruyen las células epiteliales del intestino, con lo que alteran el transporte de líquidos, de tal forma que la actividad secretoria continúa, en tanto que la actividad de absorción se detiene⁹³.

La *diarrea no inflamatoria* se asocia a heces acuosas y no sanguinolentas de gran volumen, cólico periumbilical, distensión abdominal y náuseas o vómito. Muchas veces se debe a bacterias productoras de toxinas (p. ej., *S. aureus*⁹⁴, *E. coli* enterotoxigénica, *Cryptosporidium parvum* y *Vibrio cholerae*) u otros agentes (p. ej., virus y giardia) que alteran la absorción normal o el proceso secretorio del intestino delgado⁹⁵.

La presencia de vómito prominente sugiere una enteritis viral o una intoxicación alimentaria con *S. aureus*. Si bien de ordinario leve, la diarrea (que se origina en el intestino delgado) puede tener gran volumen y generar deshidratación con hipopotasemia y acidosis metabólica (p. ej., cólera). Dado que no se presenta invasión tisular, no existen leucocitos en las heces.

La *diarrea inflamatoria* suele caracterizarse por la presencia de fiebre y diarrea sanguinolenta (disentería). Se debe a la invasión de las células intestinales (p. ej., por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) o a las toxinas asociadas a la infección antes descrita por *C. difficile* o *E. coli* O157:H7. Debido a que las infecciones que se relacionan con estos microorganismos afectan de manera predominante al colon, las evacuaciones son frecuentes y de bajo volumen⁹⁶, y se asocian con dolor cólico en el cuadrante inferior izquierdo, urgencia para la defecación y tenesmo. La disentería infecciosa debe distinguirse de la colitis ulcerosa aguda, que puede presentarse con diarrea sanguinolenta, fiebre y dolor abdominal. La diarrea que persiste durante 14 días no puede atribuirse a patógenos bacterianos (excepto por *C. difficile*) y la persona debe ser evaluada por un cuadro de diarrea crónica.

Diarrea crónica. La diarrea se considera crónica cuando los síntomas persisten durante 4 semanas o más⁹². La diarrea crónica con frecuencia se relaciona con condiciones como EII, SII, síndrome de malabsorción, trastornos endocrinos (hipertiroidismo y neuropatía diabética autonómica) o colitis por radiación. Existen 4 causas primordiales para diagnosticar diarrea crónica: presencia de contenido luminal hiperosmolar, incremento de los procesos secretorios intestinales, condiciones inflamatorias y procesos infecciosos (cuadro 45-1)⁹².

La diarrea artificial se debe al consumo indiscriminado de laxantes o a la ingesta excesiva de alimentos con propiedades laxantes.

En la *diarrea osmótica* el agua es atraída hacia el interior del intestino por la naturaleza hiperosmolar de su contenido, en una cantidad tal que el colon es incapaz de reabsorber el exceso de líquido. Tiene lugar cuando no se absorben partículas con actividad osmótica. En personas con insuficiencia de lactasa, la lactosa de la leche no puede degradarse y absorberse. Las sales de magnesio, las que contiene la leche de magnesia y muchos antiácidos, se absorben de manera deficiente y generan diarrea cuando se ingieren en cantidades suficientes. Otra causa de diarrea osmótica es la disminución del tiempo de tránsito intestinal, que interfiere con la absorción. La diarrea osmótica suele desaparecer con el ayuno.

La *diarrea secretora* se presenta cuando se intensifican los procesos secretores del intestino. La diarrea secretora también tiene lugar cuando un exceso de ácidos biliares permanece en el contenido intestinal, al tiempo que éste ingresa al colon. Esta situación se observa con frecuencia en los procesos patológicos del íleon, puesto que las sales biliares se absorben en ese sitio. También puede presentarse con el crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado, que interfiere con la absorción de la bilis. Algunos tumores, como los que generan el síndrome de Zollinger-Ellison y el síndrome carcinoide, sintetizan hormonas que inducen actividad secretora en el intestino⁹⁷.

RECUADRO 45-1

DIARREA CRÓNICA

Diarrea hiperosmolar

Catárticos salinos.

Insuficiencia de lactasa.

Diarrea secretora

Diarrea infecciosa aguda.

Incapacidad para absorber las sales biliares.

Malabsorción de grasas.

Abuso crónico de laxantes.

Síndrome carcinoide.

Síndrome de Zollinger-Ellison.

Impactación fecal.

Enfermedad intestinal inflamatoria

Enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa.

Enfermedad infecciosa

Shigelosis.
Salmonelosis.
Colon irritable

La *diarrea inflamatoria* a menudo se relaciona con una inflamación crónica o aguda, o alguna enfermedad intrínseca del colon, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Suele evidenciarse por aumento de la frecuencia y urgencia para la defecación, así como dolor abdominal cólico. Es común que se presente acompañada de tenesmo (es decir, esfuerzo doloroso al defecar), manchado fecal de la ropa y despertares nocturnos por la urgencia para defecar.

Las infecciones parasitarias crónicas pueden inducir diarrea crónica mediante distintos mecanismos. Los patógenos que se relacionan con más frecuencia con diarrea crónica incluyen a los protozoarios *Giardia*, *E. histolytica* y *Cyclospora*. Las personas con inmunocompromiso son en particular susceptibles a la infección por microorganismos que pueden generar diarrea aguda y crónica, entre otros, *Cryptosporidium*, citomegalovirus (CMV) y el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la diarrea se basa en las referencias de evacuaciones frecuentes y el antecedente de factores acompañantes, como enfermedad concurrente, consumo de medicamentos y exposición a patógenos intestinales potenciales. Trastornos como la EII y la enfermedad celíaca deben descartarse⁹². Si el inicio de la diarrea se relaciona con un viaje fuera de Estados Unidos, debe considerarse la posibilidad de que se trate de diarrea del viajero.

Si bien la mayoría de las variantes agudas de diarrea es autolimitada y no requiere tratamiento, la diarrea puede ser en particular grave en lactantes y niños pequeños, personas con otras enfermedades o añosas, e incluso, de ser persistente, en personas antes saludables. Así, la restitución de líquidos y electrolitos se tiene como una meta terapéutica central en el tratamiento de la diarrea.

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la diarrea incluyen los opioides difenoxilato y loperamida. Estos medicamentos disminuyen la motilidad GI y estimulan la absorción de agua y electrolitos. Los adsorbentes, como el caolín y la pectina, adsorben irritantes y toxinas a partir del intestino. Estos ingredientes se incluyen en muchas preparaciones antidiarreicas de venta sin receta, debido a que adsorben las toxinas responsables de ciertos tipos de diarrea. El subsalicilato de bismuto puede utilizarse para reducir la frecuencia de

las evacuaciones diarreicas e incrementar la consistencia de las heces, en particular en los casos de diarrea del viajero. Se piensa que el fármaco inhibe la secreción intestinal que inducen *E. coli* enterotoxigénica y las toxinas del cólera. Los medicamentos antidiarreicos no deben administrarse en personas con diarrea sanguinolenta, fiebre elevada o signos de toxicidad, dado el riesgo de agravar la enfermedad. Los antibióticos deben reservarse para individuos con enfermedad por patógenos entéricos identificados.

Enfermedad diarreica aguda en niños. En todo el mundo, cada año se atribuyen 1,5 millones de muertes a la diarrea en niños menores de 5 años de edad⁹⁸. Aunque las enfermedades diarreicas tienen menor prevalencia en Estados Unidos que en otros países, generan una carga sobre el sistema de atención de la salud. La diarrea también es la principal causa de desnutrición en niños y afecta con más frecuencia a los menores de 2 años de edad⁹⁸.

La causa de la diarrea aguda en los niños varía según la ubicación geográfica, la época del año y la población estudiada. Se reconoce cada vez más una serie creciente de patógenos que genera diarrea en niños. Los virus son los patógenos que más a menudo inducen enfermedad diarreica⁹⁹.

Los rotavirus y los norovirus son patógenos que se observan con frecuencia. Otros virus observados en las heces de niños incluyen astrovirus y adenovirus entéricos. Muchos de estos patógenos se transmiten con facilidad por medio de los alimentos y el agua, o de una persona a otra. La prevención sigue siendo la medida más importante en el manejo de la enfermedad diarreica en niños. Algunas medidas básicas para prevenir la diseminación de los patógenos son las técnicas adecuadas para higiene, procesamiento y preparación de los alimentos, las provisiones sanitarias de agua, la higiene apropiada de las manos; también, evitar que las personas infectadas manipulen alimentos o proporcionen cuidados de salud, y excluir a los individuos con diarrea del contacto con el agua para recreación pública (es decir, albercas, estanques y lagos).

Los objetivos principales del manejo de un niño con diarrea aguda es valorar el grado de deshidratación, prevenir la diseminación de la infección, determinar la naturaleza del agente etiológico y aportar un tratamiento específico, según se requiera. El estado de hidratación de los niños puede valorarse con base en signos y síntomas de observación simple. Las preguntas relativas al consumo oral, la frecuencia y el volumen del gasto de heces, el aspecto general y la actividad del niño, así como la frecuencia miccional aportan información esencial sobre la hidratación. La sed, la presencia de sequedad en las membranas mucosas y la disminución de la turgencia cutánea son síntomas comunes de deshidratación⁹⁹. Deben obtenerse datos sobre la atención en

guarderías, el viaje reciente a regiones en que la diarrea es endémica, el consumo de fármacos antimicrobianos y la exposición al agua contaminada, frutas o vegetales no lavados, o carnes mal cocinadas, ya que pudieran revelar la etiología del trastorno. La fiebre sugiere la presencia de un proceso inflamatorio, pero también se manifiesta junto con la deshidratación⁹⁹.

El manejo de la deshidratación sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los niños con diarrea. En particular, los lactantes son más susceptibles a la deshidratación debido a su área de superficie mayor, su tasa metabólica más alta y su incapacidad para concentrar la orina de manera efectiva. El tratamiento para rehidratación oral (TRO) suele ser la estrategia de elección para los neonatos y los niños con diarrea no complicada que pueden recibir atención en casa.

Aplicada primero para el tratamiento de la diarrea en los países en desarrollo, la TRO puede considerarse un caso de tecnología inversa, en que los protocolos por lo regular implementados en estos países han modificado los cuidados de la salud también en los países industrializados¹⁰⁰. Las soluciones completas para TRO contienen carbohidratos, sodio, potasio, cloruro y bases para restituir las pérdidas en las heces diarreicas¹⁰⁰. No se recomiendan las bebidas de consumo común, como las de cola y los jugos de manzana, que tienen osmolaridad alta por su elevado contenido de carbohidratos y bajo en electrolitos. La efectividad de la TRO depende del transporte acoplado de sodio y glucosa, así como de otras moléculas orgánicas pequeñas que sufren transporte activo (capítulo 44). Se dispone de soluciones de TRO embotelladas, pero son costosas, en especial en los casos en que se requieren grandes volúmenes de líquidos para restitución. El costo puede representar una carga importante para las familias en desventaja socioeconómica. Se dispone de sobres menos costosos, con dosis y recetas predeterminadas para la preparación de soluciones rehidratantes. El consumo de la TRO para el tratamiento de la diarrea en lactantes y niños pequeños suele ser una labor intensiva que hace necesaria la alimentación frecuente, a veces con una cuchara o una sonda para alimentación nasogástrica⁹⁹. Más importante aún es que la diarrea no cesa con rapidez una vez que se inicia la administración de TRO; esto puede resultar frustrante para los padres y los cuidadores, que desean pronto resultados para sus esfuerzos. Los niños con deshidratación intensa y cambios en los signos vitales o en la condición mental requieren reanimación de urgencia con soluciones intravenosas. Después del tratamiento inicial con tales soluciones, estos niños pueden recibir TRO.

La evidencia sugiere que la alimentación debe continuarse durante la

enfermedad diarreica, en particular en los niños¹⁰⁰. Se ha demostrado que las dietas no restringidas no agravan la evolución o los síntomas de la diarrea leve, y pueden disminuir el gasto fecal¹⁰¹. Se cree que el almidón y las proteínas simples aportan moléculas para cotransporte con poca actividad osmótica, lo que incrementa la captación de líquidos y electrolitos en las células intestinales. El contenido luminal que se relaciona con la realimentación temprana también es un factor de crecimiento conocido para los enterocitos y ayuda a facilitar su reparación después de la lesión. Se recomienda que los niños que requieran tratamiento para rehidratación por la presencia de diarrea sean alimentados con una dieta apropiada según su edad. Si bien existe poco acuerdo sobre qué alimentos son mejores, es preferible evitar los grasos y los que son ricos en azúcares simples. Casi todos los lactantes con gastroenteritis aguda pueden tolerar la alimentación con leche materna. Para los lactantes que se alimentan con fórmula, su dilución no ofrece ventaja alguna respecto del consumo de la fórmula con dilución normal.

Estreñimiento

El estreñimiento puede definirse como la evacuación infrecuente, incompleta o difícil de heces⁹². La dificultad en torno a esta definición deriva de las muchas variaciones de la función que resultan normales para las personas. Lo que se estima normal en una persona (p. ej., 2 o 3 evacuaciones por semana) puede considerarse evidencia de estreñimiento para otra. El estreñimiento puede presentarse como un trastorno primario de la motilidad intestinal, como efecto colateral de los medicamentos, como problema relacionado con otra condición patológica, o como un síntoma de lesiones obstructivas en el tubo GI. Algunas causas frecuentes de estreñimiento son: la incapacidad para responder a la urgencia para defecar, el volumen inadecuado de fibra en la dieta, el consumo inadecuado de líquidos, la debilidad de los músculos abdominales, la inactividad y el reposo en cama, el embarazo y las hemorroides. La fisiopatología del estreñimiento puede clasificarse en 3 categorías: estreñimiento con tránsito normal, estreñimiento con tránsito lento y trastornos de la evacuación defecatoria o rectal. El estreñimiento con tránsito normal (o estreñimiento funcional) se caracteriza por una dificultad percibida para defecar y suele responder al incremento en el consumo de líquidos y fibra⁹⁴. El estreñimiento de tránsito lento, que se caracteriza por evacuaciones poco frecuentes, suele derivar de alteraciones de la función motora del colon¹⁰². La enfermedad Hirschsprung es una variante extrema de estreñimiento de tránsito lento, en la que no existen células ganglionares en el intestino distal por un defecto adquirido durante el

desarrollo embrionario; el intestino se estrecha en la región que carece de células ganglionares¹⁰³. Si bien la mayoría de las personas con este trastorno lo manifiesta durante la edad neonatal, la lactancia o la niñez temprana, aquellas en quienes el segmento afectado del colon es relativamente corto no presentan síntomas sino hasta una fase posterior de la vida. La mayoría de las veces, los trastornos para la defecación se deben a insuficiencias en la coordinación muscular que afectan al piso pélvico o al esfínter anal.

Las enfermedades asociadas con estreñimiento crónica incluyen trastornos neurológicos como lesión medular, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple; trastornos endocrinos como hipotiroidismo y lesiones obstructivas en el tubo GI. Algunos medicamentos, como los narcóticos, los fármacos anticolinérgicos, los bloqueadores de los canales del calcio, los diuréticos, el calcio (antiácidos y complementos), los complementos de hierro y los antiácidos que contienen aluminio tienden a inducir estreñimiento. Los adultos mayores con estreñimiento de larga evolución y esfuerzo para la defecación pueden desarrollar dilatación del recto, el colon o ambos. Esta condición permite que se acumulen grandes cantidades de heces, sin que se genere alguna sensación o ésta sea leve. En el contexto del cambio de los hábitos intestinales, el estreñimiento puede ser un signo de cáncer colorrectal.

El diagnóstico del estreñimiento suele basarse en el antecedente de evacuaciones infrecuentes, esfuerzo para la defecación, evacuación de heces induradas y escíbalos, o sensación de evacuación incompleta. La exploración rectal se utiliza para determinar si existen impactación fecal, estenosis anal o masas rectales. El estreñimiento como signo de otra condición patológica debe descartarse. Las pruebas que cuantifican el tiempo de tránsito colónico y la función para la defecación se reservan para los casos resistentes.

El tratamiento del estreñimiento suele dirigirse al alivio de la causa. Debe hacerse un esfuerzo consciente para responder a la necesidad de evacuar. Para tener una evacuación, debe designarse un horario después de alguna comida, cuando es más probable que se presenten los movimientos en masa del colon. La simulación de la posición en cuclillas mientras se permanece sentado en la tasa del baño, al elevar los pies, puede ayudar a promover la evacuación¹⁰². Debe fomentarse el consumo de un volumen adecuado de líquidos en la dieta. El ejercicio moderado resulta esencial, las personas en cama se benefician con los ejercicios pasivos y activos. Los laxantes y los enemas deben utilizarse de manera juiciosa; no deben utilizarse de manera regular para tratar el estreñimiento simple, puesto que interfieren con el reflejo para la defecación y, de hecho, pueden dañar la mucosa rectal.

Impactación fecal

Es la retención de heces induradas o similares al mastique en el recto y el colon, lo que interfiere con la evacuación normal de éstas. Si no se retiran, pueden inducir una obstrucción intestinal parcial o completa. Puede desarrollarse en cualquier grupo de edad, pero es más frecuente en adultos mayores incapacitados. La impactación fecal puede derivar de una enfermedad anorrectal dolorosa, tumores o enfermedad neurogénica; del consumo de antiácidos que causan estreñimiento o laxantes generadores de volumen; de una dieta baja en residuos; estancamiento colónico inducido por fármacos o del reposo en cama prolongado y la debilidad. En los niños, la impactación puede verse favorecida por un descuido habitual en la necesidad de defecar en la escuela, debido a la limpieza de las instalaciones¹⁰⁴, vergüenza, o interferencia con el juego.

Las manifestaciones pueden corresponder a las de el estreñimiento grave, pero con frecuencia existe antecedente de diarrea acuosa, manchado e incontinencia fecal¹⁰⁵. Esto se debe al incremento de la actividad secretora del intestino, que corresponde a un esfuerzo del organismo para romper la masa, de tal manera que pueda evacuarse. El abdomen puede distenderse y pueden encontrarse sangre y moco en las heces. La masa fecal puede comprimir la uretra y dar origen a incontinencia urinaria. La impactación fecal debe descartarse en adultos mayores o personas inmobilizadas que desarrollan evacuaciones diarreicas con incontinencia fecal o urinaria.

La exploración digital del recto se realiza para valorar la presencia de una masa fecal. A veces es necesario romperla y desalojarla de manera manual, o mediante el empleo de un sigmoidoscopio. Es frecuente el empleo de enemas oleosos para reblandecer la masa antes de su retiro. La prevención es el mejor tratamiento.

Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal designa una disfunción del movimiento del contenido intestinal en dirección distal. Las causas pueden clasificarse como mecánicas o paralíticas. La estrangulación con necrosis del intestino puede presentarse y generar una perforación, peritonitis y septicemia.

La obstrucción mecánica puede derivar de distintas condiciones, intrínsecas o extrínsecas, que limitan la permeabilidad del lumen intestinal (figura 45-13). Las etiologías posquirúrgicas, como la hernia externa (p. ej., inguinal, femoral o umbilical) y las adherencias posoperatorias, son responsables del 75% de los cuadros de obstrucción intestinal¹⁰. Otras causas menos frecuentes son las estenosis, los tumores, los cuerpos extraños, la intususcepción y el vólvulo.

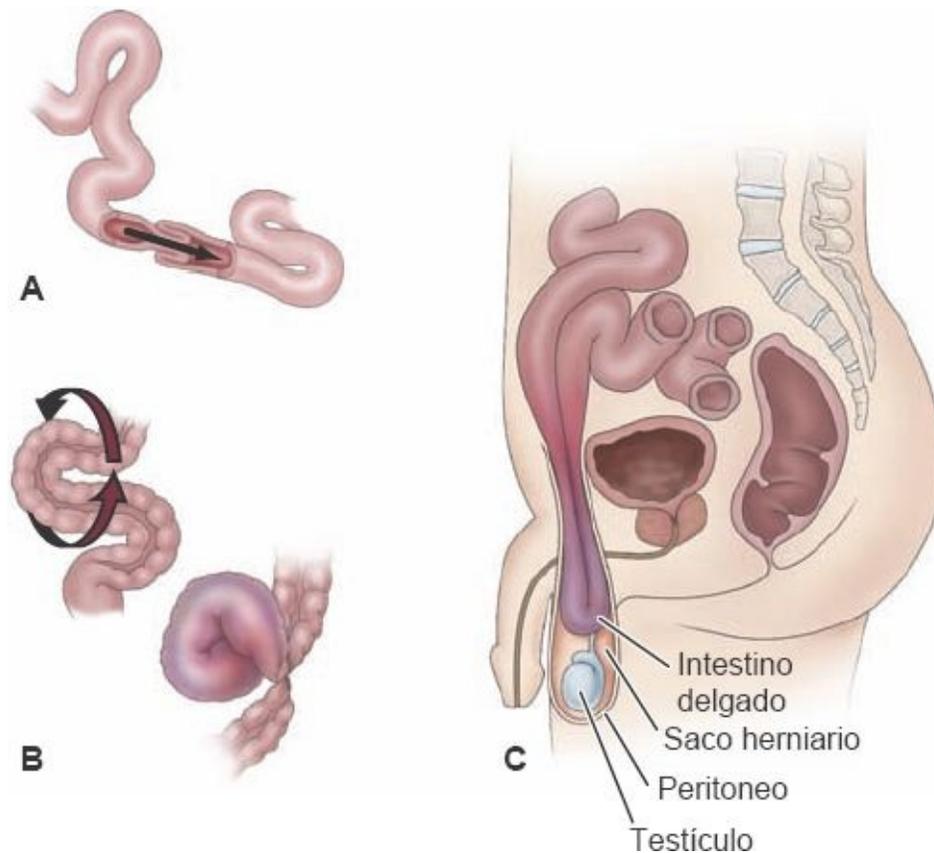


FIGURA 45-13 • Tres causas de obstrucción intestinal. **(A)** Intususcepción con invaginación o acortamiento del intestino debido al desplazamiento de uno de sus segmentos hacia el interior de otro. **(B)** Vólvulo del colon sigmoides; el giro se presenta en la mayoría de los casos en sentido contrario a las manecillas del reloj. Obsérvese la sección edematosa del intestino. **(C)** Hernia (inguinal). El saco herniario es una continuación del peritoneo del abdomen. El contenido de la hernia corresponde a intestino, epilón u otras estructuras abdominales que ingresan a través de la abertura de la hernia hacia el saco herniario (de Smeltzer S. C., Bare B. G., Hinkle J., y cols. (2010) *Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing* (12^a ed., p. 1097). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).



¿Recuerda a la Sra. Rytel, el caso de estudio que abre la unidad? Lo más probable es que ella esté experimentando una obstrucción relacionada con la formación de adherencias como consecuencia de las reparaciones que requirió tras la colisión en un vehículo motor. En este momento, a ella se le vigila en forma estricta y se le coloca una sonda nasogástrica para descomprimir la porción proximal de su tubo digestivo. También se le mantiene en ayuno y sus náuseas se controlan mediante la administración intravenosa de antieméticos. Si sus signos vitales comenzaron a deteriorarse, se le prepararía para ingresar al quirófano para una exploración abierta del abdomen, para una posible lisis de adherencias.

La intususcepción implica el ingreso de un segmento intestinal en el segmento adyacente (figura 45-14). Es la causa más frecuente de obstrucción intestinal en niños menores de 2 años de edad¹⁰⁷. La variante más común es la intususcepción del íleon terminal en el colon derecho, pero pueden encontrarse afectadas otras regiones del intestino. En la mayoría de los casos se desconoce la causa del trastorno. La condición también puede presentarse en adultos, cuando una masa o tumor intraluminal actúa como fuerza de tracción y jala a un segmento, al tiempo que se introduce en el segmento distal. El vólvulo alude a un torcimiento completo del intestino sobre un eje formado por su mesenterio (figura 45-13B). Puede ocurrir en cualquier región del tubo GI, pero casi siempre afecta al colon sigmoides (75%) y enseguida al ciego (22%)¹⁰⁸. La obstrucción mecánica del intestino puede ser una obstrucción simple, en que no existe alteración del flujo sanguíneo, o una obstrucción estrangulada, en que existe compromiso del flujo sanguíneo y necrosis del tejido intestinal.



FIGURA 45-14 • Intususcepción. Corte transversal a través de la región de la obstrucción que muestra al intestino delgado «en telescopio» circundado por intestino delgado dilatado (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine (6^a ed., p. 645). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La obstrucción paralítica, o adinámica, deriva de una disfunción neurógena o muscular de la peristalsis. Por lo regular, el íleo paralítico se observa tras la cirugía abdominal, pero también acompaña a condiciones inflamatorias del abdomen, la isquemia intestinal, las fracturas pélvicas y las lesiones de la espalda¹⁰⁹. Se presenta en una fase temprana de la peritonitis y puede derivar de

la irritación química que generan la bilis, las toxinas bacterianas, los desequilibrios electrolíticos como la hipopotasemia y la insuficiencia vascular.

Los principales efectos de ambos tipos de obstrucción intestinal son la distensión abdominal y la pérdida de líquidos y electrolitos (figura 45-15). Los gases y los líquidos se acumulan en el área; si no recibe tratamiento, la distensión que deriva de la obstrucción intestinal tiende a perpetuarse y generar atonía entérica y mayor distensión. La distensión se agrava aún más por la acumulación de gases. Al tiempo que el proceso continúa, la distensión se desplaza en sentido proximal (es decir, hacia la boca) y afecta segmentos adicionales del intestino. Con el paso del tiempo, cualquiera de las 2 variantes de obstrucción genera estrangulación (es decir, interrupción del flujo sanguíneo), cambios gangrenosos y, por último, perforación del intestino. El incremento de la presión en el intestino tiende a comprometer el flujo sanguíneo mucoso, lo que ocasiona necrosis y desplazamiento de la sangre hacia los fluidos lumenales. Esto favorece un desarrollo rápido de las bacterias en el intestino obstruido, que tienen potencial de desplazarse hacia el sistema linfático y los órganos circundantes¹⁰⁸. El desplazamiento de las bacterias hacia fuera del tubo digestivo deriva en aumento de la inflamación, lo que puede inducir una mayor isquemia e insuficiencia orgánica¹⁰⁸.

Las manifestaciones de la obstrucción intestinal dependen del grado de obstrucción y su duración. Con la obstrucción aguda, el inicio suele ser súbito y radical. En condiciones crónicas, el inicio por lo general es más gradual. Los síntomas cardinales de la obstrucción intestinal son dolor, estreñimiento absoluto, distensión abdominal, signos de déficit en el volumen hídrico y vómito. Con la obstrucción mecánica, el dolor es intenso y de tipo cólico, en contraste con el dolor continuo y el abdomen silente del íleo paralítico. También existen borborigmos (es decir, ruidos de retumbo generados por la propulsión de gas en el intestino); peristalsis audible y de tono alto, y rachas peristálticas que tienden a relacionarse con los episodios de dolor abdominal¹⁰⁸. La peristalsis es visible a lo largo del trayecto del intestino dilatado. El paciente experimenta inquietud extrema y conciencia de los movimientos intestinales, junto con debilidad, sudoración y ansiedad. En caso de que se presente estrangulación del intestino, los síntomas se modifican. El carácter del dolor cambia del cólico intermitente generado por la peristalsis excesiva del intestino a un dolor intenso y constante. El vómito y los trastornos hidroelectrolíticos se presentan en ambos tipos de obstrucción.

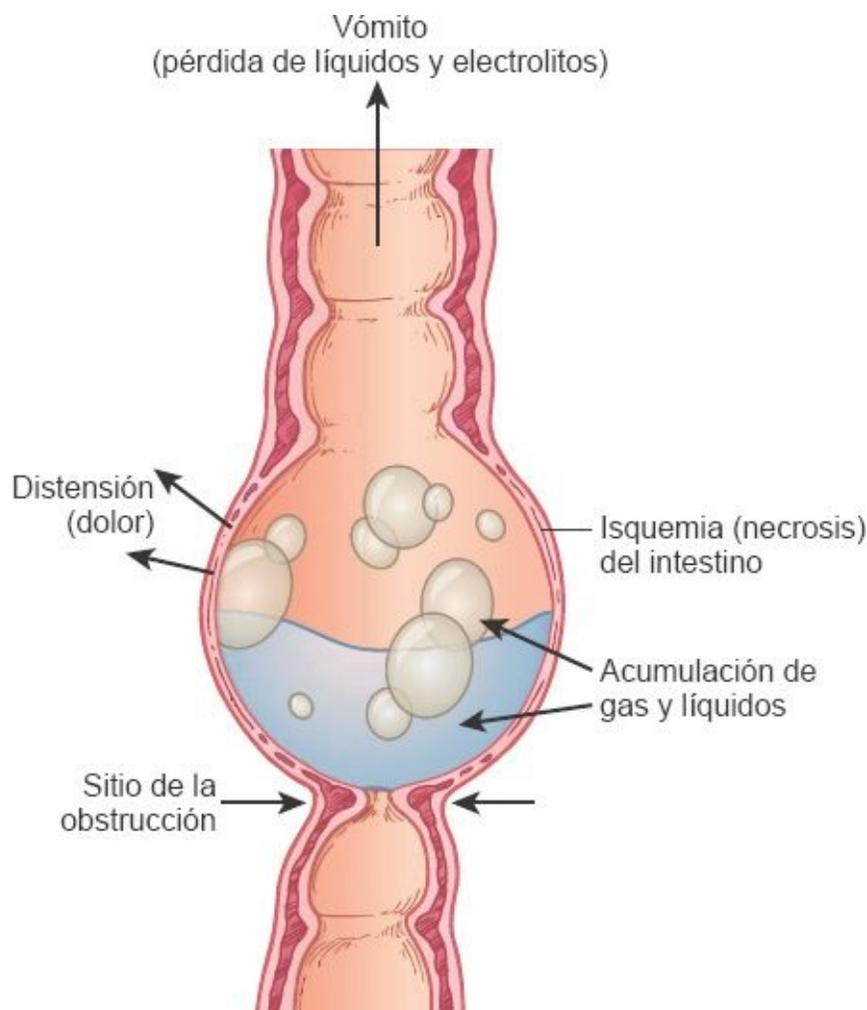


FIGURA 45-15 • Fisiopatología de la obstrucción intestinal.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal suele basarse en el interrogatorio clínico y la exploración física. La radiografía simple de abdomen puede utilizarse para determinar la presencia de una obstrucción y para diferenciar entre una de tipo parcial y una completa, mediante el análisis de los patrones del gas dentro del intestino¹⁰⁶. Los estudios de TC y ultrasonido pueden utilizarse también para detectar la presencia de obstrucción mecánica.

El tratamiento depende de la causa y el tipo de obstrucción. Se recomiendan la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrolitos hasta alcanzar las concentraciones de base, así como la cuantificación del gasto utilizando una sonda de Foley. La mayoría de los casos de obstrucción adinámica responde a la descompresión del intestino mediante succión nasogástrica. La estrangulación y la obstrucción intestinal completa requieren intervención quirúrgica. Durante el procedimiento, se revisa el intestino para que recupere su coloración y peristalsis normales. En caso de que exista tejido necrótico, se seca y se hace una

anastomosis.

Peritonitis

Es una respuesta inflamatoria de la membrana serosa que recubre la cavidad abdominal y los órganos viscerales. Puede deberse a la invasión bacteriana o a una irritación química. La mayoría de las veces, las bacterias entéricas ingresan al peritoneo debido a la presencia de un defecto en la pared de alguno de los órganos abdominales. Entre las causas de la peritonitis se encuentran la úlcera péptica perforada, la ruptura apendicular, la perforación diverticular, la gangrena intestinal, la enfermedad pélvica inflamatoria y la gangrena vesicular. Otras causas ambientales son el traumatismo abdominal, la ingestión de cuerpos extraños y el empleo de catéteres para diálisis peritoneal infectados. La peritonitis generalizada, si bien, ya no es el problema radical que fue en alguna época, sigue siendo una causa importante de muerte tras la cirugía abdominal.

El peritoneo tiene varias características que incrementan su vulnerabilidad a los efectos de la peritonitis o lo protegen de ella. Una debilidad de la cavidad peritoneal es que se trata de un espacio amplio y continuo que facilita la diseminación de los contaminantes. Por la misma razón, tiene un área de superficie grande que permite la absorción rápida de las toxinas bacterianas hacia la sangre. De manera particular, el peritoneo se encuentra bien adaptado para generar una respuesta inflamatoria, como medio para controlar la infección. Tiende, por ejemplo, a exudar una sustancia fibrinosa espesa y adherente, que se adhiere a otras estructuras, como al mesenterio y el epiplón, y sella la víscera perforada, además de hacer más fácil la localización del proceso. La localización se ve favorecida por la estimulación simpática, que limita la motilidad intestinal. Si bien la peristalsis disminuida o ausente que se presenta tiende a suscitar problemas asociados, inhibe el movimiento de los contaminantes por la cavidad peritoneal.

Una de las manifestaciones más importantes de la peritonitis es la translocación del fluido extracelular hacia la cavidad peritoneal (por medio del exudado o de la formación de líquido seroso a partir del peritoneo inflamado) y hacia el intestino, como consecuencia de la obstrucción intestinal. Las náuseas y el vómito incrementan en mayor medida las pérdidas hídricas. La pérdida de líquido puede favorecer el desarrollo de la hipovolemia y el *shock*. El inicio de la peritonitis puede ser agudo, como en el caso de la ruptura apendicular, o mostrar un inicio más gradual, como en el caso de la enfermedad pélvica inflamatoria. El dolor y la hipersensibilidad a la palpación son síntomas comunes. Por lo regular, el dolor es más intenso sobre el área inflamada. En general, la persona con peritonitis se mantiene recostada y quieta, debido a que cualquier movimiento

intensifica el dolor. La respiración suele ser superficial para impedir el movimiento de los músculos abdominales. El abdomen puede encontrarse indurado, y a veces se describe como «en tabla», debido a la presencia de defensa muscular refleja. El vómito es frecuente, así como la fiebre, la elevación del conteo leucocitario, la taquicardia y la hipotensión. Puede desarrollarse hipo por irritación del nervio frénico. El íleo paralítico se presenta poco después de la instauración de la peritonitis diseminada y se acompaña de distensión abdominal. La peritonitis que evoluciona y no recibe tratamiento conduce al desarrollo de toxemia y *shock*.

Tratamiento. Las medidas terapéuticas para la peritonitis se dirigen a prevenir la diseminación de la respuesta inflamatoria, a la corrección por vía intravenosa de los desequilibrios de líquidos y electrolíticos que se presentan, y a minimizar los efectos del íleo paralítico y la distensión abdominal. La reanimación por vía oral se evita debido a una considerable probabilidad de que se requiera una intervención quirúrgica. Ésta puede ser necesaria para resolver la fuente de la inflamación; por ejemplo, para extirpar un apéndice con inflamación aguda o cerrar el defecto causado por una úlcera péptica perforada.

La succión nasogástrica, que implica la inserción de una sonda a través de la nariz y hasta el estómago o el intestino, se utiliza para descomprimirlo y aliviar la distensión abdominal. La restitución de líquidos y electrolíticos es esencial. Estos líquidos se prescriben con base en determinaciones frecuentes de la química sanguínea. Se administran antibióticos para combatir la infección. A menudo se requieren narcóticos para controlar el dolor.

Alteraciones de la absorción intestinal

La malabsorción es la incapacidad para transportar los constituyentes de la dieta, como las grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales, desde el lumen del intestino hasta el compartimento de líquido extracelular, para ser transportados a distintas partes del cuerpo. Puede afectar de manera selectiva un solo componente, como la vitamina B₁₂ o la lactosa, o su efecto puede de afectar a todas las sustancias que se absorben en un segmento específico del intestino. Cuando afecta un segmento del intestino, puede compensar otro. Por ejemplo, el íleon puede compensar la malabsorción que tiene lugar en el segmento proximal del intestino delgado, al absorber cantidades sustanciales de grasas, carbohidratos y aminoácidos. De manera similar, el colon, que por lo regular absorbe agua, sodio, cloruro y bicarbonato, puede compensar la malabsorción

del intestino delgado, al absorber productos terminales adicionales del metabolismo bacteriano de carbohidratos.

Las condiciones que afectan uno o más de los pasos implicados en la digestión y absorción de los nutrientes pueden dividirse en 3 categorías amplias: digestión intraluminal inapropiada, trastornos del transporte transepitelial y obstrucción linfática. La digestión intraluminal inapropiada implica un defecto en el procesamiento de los nutrientes en el lumen del intestino. Las causas más frecuentes son la insuficiencia pancreática, la enfermedad hepatobiliar y el crecimiento bacteriano intraluminal. Los trastornos del transporte transepitelial se deben a lesiones mucosas que alteran la captación y el transporte de los nutrientes intraluminales disponibles a través de la superficie mucosa del intestino. Incluyen afecciones como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn. La obstrucción linfática interfiere con el transporte de los productos de la digestión de los lípidos hacia la circulación sistémica una vez que se absorben en la mucosa intestinal. El proceso puede interrumpirse por defectos congénitos, neoplasias, traumatismos y enfermedades infecciosas específicas.

Síndrome de malabsorción

Las personas con malabsorción intestinal suelen tener síntomas que pueden referirse de manera directa al tubo GI, e incluyen diarrea, flatulencia, distensión, dolor abdominal cólico y ascitis¹¹⁰. Debilidad, desgaste muscular, pérdida ponderal y distensión abdominal se observan con frecuencia. La pérdida ponderal muchas veces tiene lugar no obstante un consumo calórico normal o excesivo. Las heces esteatorreicas contienen un exceso de grasa. El contenido graso genera la formación de heces voluminosas, de color amarillo-grisáceo, malolientes. En una persona que consume una dieta que contiene entre 80 g y 100 g de grasa cada día, la excreción de entre 7 g y 9 g de grasa indica esteatorrea¹¹⁰.

Junto con la pérdida de grasa en las heces, existe incapacidad para absorber las vitaminas liposolubles. Esto puede generar tendencia a la formación de equimosis y hemorragia (es decir, insuficiencia de vitamina K), dolor óseo y predisposición al desarrollo de fracturas y tetania (es decir, insuficiencia de vitamina D y calcio), anemia macrocítica¹¹⁰ y glositis (es decir, insuficiencia de ácido fólico). Pueden desarrollarse neuropatía, atrofia cutánea y edema periférico. La tabla 45-2 describe los signos y los síntomas de las anomalías en la absorción de los constituyentes de la dieta.

Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca, también conocida como *esprúe celíaco* y *enteropatía sensible al gluten*, es un trastorno de mediación inmunitaria desencadenada por la ingestión de granos que contienen gluten (entre otros trigo, cebada y centeno)^{112, 113}. Hasta fecha reciente, la enfermedad celíaca se consideraba un síndrome por malabsorción raro que se manifestaba durante la niñez temprana, pero en la actualidad se sabe que es uno de los trastornos genéticos más frecuentes, con una prevalencia promedio del 1% al 6% en la población general^{114 a 116}.

La enfermedad deriva de una respuesta inmunitaria inapropiada mediada por células T contra la gliadina- α (un componente de la proteína del gluten) en personas con predisposición genética. Casi todos los individuos con el trastorno comparten el alelo HLA-DQ2 o HLA-DQ8 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II¹¹⁷. Las personas con el trastorno presentan aumento en las concentraciones de anticuerpos contra distintos antígenos, como transglutaminasa, endomisio y gliadina. La respuesta inmunitaria que resulta genera una reacción inflamatoria intensa que conlleva la pérdida de las vellosidades para absorción en el intestino delgado (figura 45-16). Cuando las lesiones formadas son extensas pueden alterar la absorción de los macronutrientes (es decir, proteínas, carbohidratos y lípidos) y micronutrientes (es decir, vitaminas y minerales). La afectación del intestino delgado es más prominente en la región proximal, donde es mayor la exposición al gluten.

Existen distintas poblaciones con un mayor riesgo de padecer enfermedad celíaca. Incluyen a personas con diabetes mellitus tipo 1, otras endocrinopatías autoinmunitarias, dermatitis herpetiforme, familiares en primero y segundo grados con enfermedad celíaca y pacientes con síndrome de Turner^{118, 119}. Distintas afecciones malignas también parecen ser resultado directo de la enfermedad celíaca, en tanto que se ha identificado un aumento en su incidencia en personas con enfermedad celíaca, que recupera la cifra propia de la población general después de varios años de recibir una dieta libre de gluten. Estas afecciones malignas incluyen el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el adenocarcinoma del intestino delgado y el linfoma no hodgkiniano.

La variante clásica de la enfermedad celíaca se presenta durante la lactancia y se manifiesta por detención del crecimiento y el desarrollo; diarrea, desgaste muscular, distensión abdominal y, en ocasiones, desnutrición grave¹²⁰. Después de la lactancia, las manifestaciones tienden a ser menos dramáticas. Los niños mayores pueden presentar anemia, complexión pequeña, defectos en el esmalte

dental y estreñimiento. En los adultos, se pueden manifestar síntomas GI como diarrea, constipación y otros datos de malabsorción, como distensión, flatulencia o aerofagia.

TABLA 45-2 SITIOS Y ELEMENTOS NECESARIOS PARA LA ABSORCIÓN DE LOS CONSTITUYENTES DE LA DIETA Y MANIFESTACIONES DE MALABSORCIÓN

CONSTITUYENTE	SITIO DE ABSORCIÓN	ELEMENTOS NECESARIOS	MANIFESTACIONES
Agua y electrolitos	Ante todo, intestino delgado	Gradiente osmótico	Diarrea Deshidratación Dolor cólico Pérdida ponderal
Grasas	Segmento proximal del yeyuno	Lipasa pancreática Sales biliares Canales linfáticos funcionales	Esteatorrea Insuficiencia de vitaminas liposolubles
Carbohidratos			
Almidones	Intestino delgado	Amilasa Maltasa Isomaltasa, α -dextrinas	Diarrea Flatulencia Malestar abdominal
Sacarosa	Intestino delgado	Sacarasa	
Lactosa	Intestino delgado	Lactasa	
Maltosa	Intestino delgado	Maltasa	
Fructosa	Intestino delgado		
Proteínas	Intestino delgado	Enzimas pancreáticas (p. ej., tripsina, quimiotripsina, elastina)	Pérdida de la masa muscular Debilidad Edema
Vitaminas			
A	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Ceguera nocturna Xerostomía Irritación corneal Queilosis Glositis Anemia megaloblástica
Ácido fólico	Duodeno y yeyuno	Absorción; puede comprometerse con el consumo de ciertos fármacos (p. ej., anticonvulsivos)	Glositis Anemia megaloblástica
B ₁₂	Íleon	Factor intrínseco	Glositis Neuropatía Anemia megaloblástica
D	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Dolor óseo Fracturas Tetania Inciertas
E	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	
K	Segmento proximal del yeyuno	Sales biliares	Tendencia a la formación de equimosis y hemorragia
Calcio	Duodeno	Vitamina D y hormona paratiroidea	Dolor óseo Fracturas Tetania
Hierro	Duodeno y yeyuno	pH normal (secreción de ácido clorhídrico)	Anemia ferropénica Glositis

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en sus manifestaciones clínicas, se respalda en las pruebas serológicas y se confirma mediante biopsia intestinal^{112, 118}. Con base en su sensibilidad tan alta, las pruebas disponibles más apropiadas son las de inmunoglobulina (Ig) A contra transglutaminasa tisular humana (TGT) y la de inmunofluorescencia de anticuerpos tipo IgA contra el endomisio (EMA, por sus siglas en inglés)¹⁰². Las biopsias de la región proximal del intestino delgado se indican en personas con resultados positivos de anticuerpos para la enfermedad celíaca¹¹⁸. Por lo general, se solicitan pruebas de laboratorio adicionales para determinar si el trastorno generó afectación nutricional, como anemia por insuficiencia de hierro.

El tratamiento primario de la enfermedad celíaca consiste en el retiro del gluten y las proteínas relacionadas en la dieta. El gluten es la proteína principal del trigo, la cebada y el centeno. Los productos de avena, que no son tóxicos, pueden contaminarse con trigo durante su procesamiento. Se dispone de muchos tipos de pan, cereales, galletas y otros productos libres de gluten¹¹³. Carnes, vegetales, frutas y productos lácteos carecen de gluten en tanto no se contaminen durante su procesamiento. La exclusión completa del gluten de la dieta por lo regular permite una recuperación rápida y completa de la mucosa intestinal.

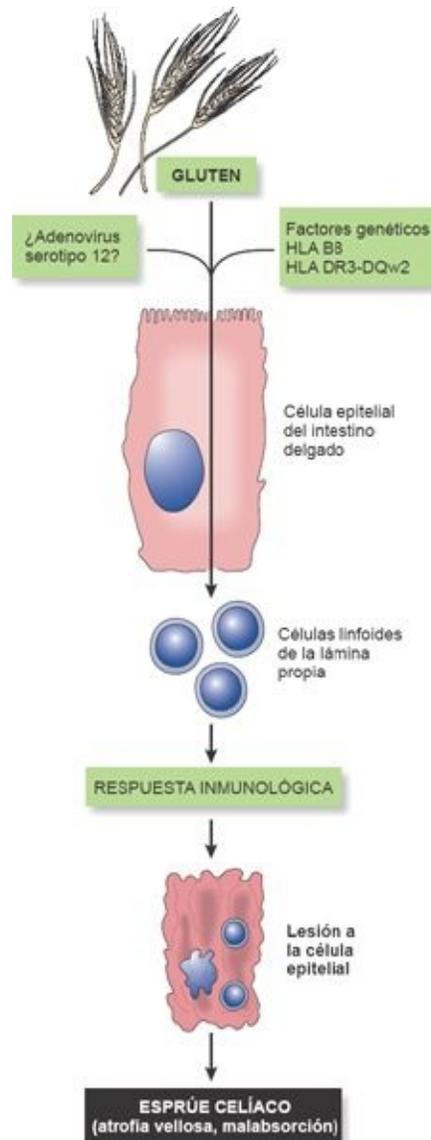


FIGURA 45-16 • Enfermedad celíaca (atrofia vellosa, malabsorción). Mecanismo hipotético en la patogénesis de la enfermedad celíaca. ALH, antígeno leucocitario humano (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine (6^a ed., p. 642). Philadelphia,

Neoplasias

Los tumores de células epiteliales de los intestinos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El colon es el lugar donde más se ubican neoplasias primarias, en comparación con cualquier otro órgano del cuerpo¹²¹. Si bien el intestino delgado tiene cerca del 75% de la longitud del tubo GI, es un sitio poco común para los tumores benignos o malignos.

Pólipos adenomatosos.

Por mucho, los tipos más frecuentes de neoplasia en el intestino son los pólipos adenomatosos. Un pólipo GI puede describirse como una masa que protruye hacia el lumen del intestino¹². Los pólipos puede subdividirse con base en la forma de su unión con la pared del intestino (sésiles [nódulos mucosos elevados] o pedunculados [unidos por medio de un tallo]), su aspecto histopatológico (hiperplásicos o adenomatosos) y su potencial neoplásico (benignos o malignos)¹².

Los pólipos adenomatosos (adenomas) son neoplasias benignas que derivan del epitelio mucoso del intestino. Están compuestos por células neoplásicas que proliferaron en exceso, en comparación con las que se requieren para restituir las células que de manera normal se eliminan a partir de la superficie mucosa (figura 45-17). La patogénesis de la formación del adenoma implica una alteración neoplásica de la multiplicación de las células del epitelio de las criptas. Puede observarse disminución de la apoptosis, persistencia de la multiplicación celular e incapacidad para la maduración y la diferenciación de las células que migran hacia la superficie de las criptas⁹. En condiciones normales, la síntesis de ADN cesa al tiempo que las células alcanzan los 2 tercios superiores de las criptas, después de lo cual maduran, migran hacia la superficie y se vuelven senescentes. Luego desarrollan apoptosis y se exfolian a partir de la superficie¹². Los adenomas derivan de una anomalía de esta secuencia, de tal manera que las células epiteliales retienen su capacidad de proliferación en toda la extensión de la cripta. Las alteraciones en la diferenciación celular pueden conducir a la displasia y evolucionar hasta el desarrollo de un carcinoma invasivo.

Más de la mitad de todos los pólipos adenomatosos se ubica en el recto sigmoides y puede detectarse mediante tacto rectal o sigmoidoscopia¹². El resto presenta una distribución uniforme en las otras partes del colon. Los adenomas

pueden variar en tamaño, desde un nódulo apenas visible, hasta una masa sécil grande. Pueden clasificarse como adenomas tubulares, vellosos o tubulovellosos.

Los *adenomas tubulares*, que constituyen alrededor del 65% de los adenomas benignos del intestino grueso, se caracterizan por ser esferas de superficie lisa, por lo general, con menos de 2 cm de diámetro, que se encuentran adheridos a la superficie mucosa mediante un tallo¹². Si bien, la mayoría de los adenomas tubulares muestra displasia epitelial escasa, alrededor del 20% tiene cambios displásicos variados, desde los cambios nucleares leves hasta el carcinoma invasivo franco. Los *adenomas vellosos* constituyen un 10% de los adenomas del colon¹². Se encuentran en forma predominante en el recto sigmoides. De manera característica, son lesiones elevadas con base ancha, con una superficie irregular similar a la de una coliflor. En contraste con los adenomas tubulares, tienen más probabilidad de contener células malignas. Cuando se desarrolla un carcinoma invasivo, carecen de un tallo para aislar al tumor, y la invasión tiene lugar de manera directa hacia la pared del colon. Los *adenomas tubulovellosos* muestran una arquitectura tanto tubular como vellosa. Son una variante intermedia de los adenomas tubulares y los vellosos en términos del riesgo de desarrollar carcinoma invasivo.

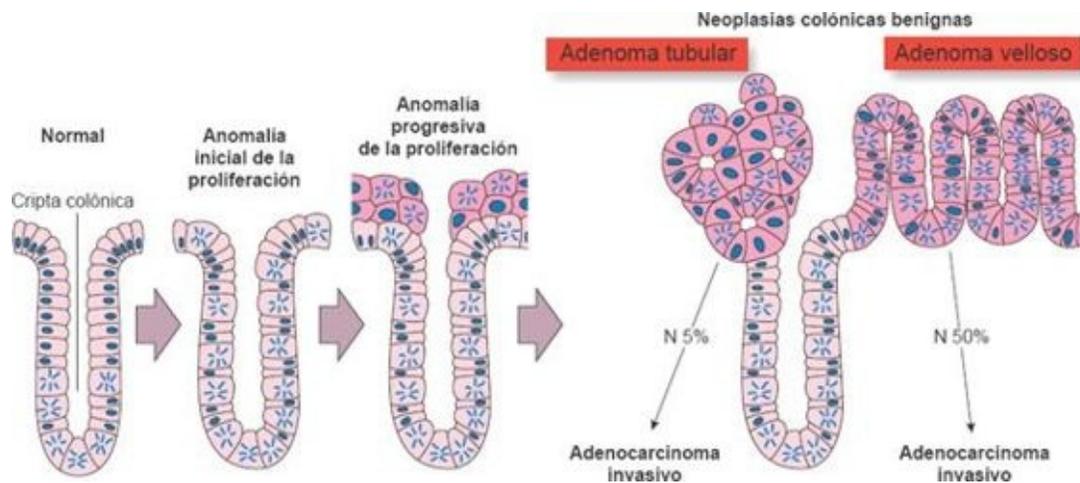


FIGURA 45-17 • Histogénesis de los pólipos adenomatosos del colon. La anomalía proliferativa inicial de la mucosa colónica, la extensión de la zona de mitosis en las criptas, conduce a la acumulación de células de la mucosa. La formación de los adenomas puede ser un reflejo de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima (de Rubin R., Strayer D. S. (eds.) (2012). *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 663). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal inicia como un pólipo colónico adenomatoso benigno. La frecuencia de poliposis se incrementa a la par de la edad y la prevalencia de pólipos adenomatosos aumenta en grado significativo

después de los 60 años de edad¹²². Los varones y las mujeres se afectan por igual. La incidencia máxima de poliposis adenomatosa precede algunos años a la edad pico correspondiente al cáncer colorrectal. Los programas que dan seguimiento detallado para las personas con pólipos adenomatosos y el retiro de las lesiones sospechosas han reducido en grado sustancial la incidencia del cáncer colorrectal².

Cáncer colorrectal

Es el tercer cáncer en frecuencia en varones y mujeres, y la tercera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, donde la incidencia anual de cáncer de colon y recto se aproxima a 141 210 casos, con 49 380 muertes¹²¹. La tasa de muerte por cáncer colorrectal ha mostrado descenso constante desde los primeros años de la década de los 80. Esto pudiera deberse a una disminución del número de casos, un diagnóstico más temprano y a mejores tratamientos.

La causa del cáncer del colon y recto se desconoce en gran medida. Su incidencia se incrementa con la edad, según lo evidencia el hecho de que cerca del 90% de las personas que desarrollan esta variante de cáncer es mayor de 50 años de edad¹²¹. Es más frecuente en individuos con antecedente familiar de cáncer, personas con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y aquéllas con poliposis adenomatosa familiar del colon. Las personas con riesgo familiar—aquéllas con 2 o más familiares en primer o segundo grado (o ambos) con cáncer colorrectal—constituyen alrededor del 20% de toda la población con cáncer colorrectal¹²³. La poliposis adenomatosa familiar se hereda como un rasgo autosómico dominante vinculado con una mutación en el brazo largo del cromosoma 5. Quienes presentan este trastorno desarrollan pólipos adenomatosos múltiples en el colon a edad temprana¹²³. El carcinoma del colon es inevitable, con frecuencia antes de los 40 años de edad, a menos que se realice una colectomía total.

También se sospecha que la dieta desempeña algún papel¹²¹. Se ha concentrado la atención en el consumo dietético de grasas, azúcar refinada, fibra y la ingestión adecuada de micronutrientos protectores, como las vitaminas A, C y E en la dieta. Existe la hipótesis de que una concentración elevada de grasas en la dieta aumenta la síntesis de ácidos biliares en el hígado; éstos, pueden convertirse en carcinógenos potenciales por la acción de la flora bacteriana en el colon. En particular, se sospecha que los microorganismos bacterianos convierten los ácidos biliares en carcinógenos. Su proliferación se favorece con un consumo elevado de azúcares refinados. Se piensa que en la dieta la fibra aumenta el volumen de las heces, con lo que diluye y retira los carcinógenos

potenciales. Las dietas refinadas muchas veces contienen cantidades menores de vitaminas A, C y E, que pueden capturar los radicales libres de oxígeno.

Existen informes que indican que el ácido acetilsalicílico pudiera proteger contra el cáncer colorrectal^{124, 125}. Si bien el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico se desconoce, pudo diera guardar relación con su efecto sobre la síntesis de prostaglandinas, una o más de las cuales pudieran estar involucradas en los sistemas internos que influyen en la proliferación celular o el crecimiento tumoral. El ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa, la enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico de las membranas celulares en prostaglandinas. Una variante de la ciclooxigenasa, la COX-2, promueve la inflamación y la proliferación celular; los cánceres colorrectales a menudo expresan en exceso esta enzima. La administración a intervalos regulares de ácido acetilsalicílico parece reducir el riesgo de cánceres colorrectales que muestran expresión excesiva de COX-2, pero no el riesgo de aquellos con expresión débil o ausente de la COX-2. También se proponen como fármacos quimioprotectores potenciales los complementos de folato y calcio, ciertas vitaminas¹²⁶ y el tratamiento para restitución hormonal (estrógenos) tras la menopausia¹²⁷. Todos estos medicamentos requieren un estudio más amplio antes que puedan recomendarse para la quimioprevención a largo plazo del cáncer colorrectal.

Por lo general, el cáncer del colon y recto se encuentra presente durante un período prolongado antes de generar síntomas. La hemorragia es un síntoma temprano muy significativo y suele ser el que lleva a la persona a buscar atención médica. Otros síntomas son la modificación de los hábitos intestinales, la diarrea o estreñimiento, y a veces una sensación de urgencia o vaciamiento incompleto del intestino. El dolor suele ser una manifestación tardía.

El pronóstico para las personas con cáncer colorrectal depende en gran medida de la extensión de la afectación del intestino y de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. El cáncer colorrectal se clasifica a menudo en varias fases, TGM (tumor, ganglios y metástasis). En este sistema, el tumor en estadio I se encuentra limitado a las capas mucosa y submucosa del colon y se relaciona con una tasa de supervivencia a 5 años del 90% al 100%¹⁴. Un tumor en estadio II (sin ganglios linfáticos) infiltra la muscular propia pero no la atraviesa, y tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 80%¹⁴. En el tumor en estadio III (con ganglios linfáticos positivos), en que existe invasión de la capa serosa y afectación de los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 30% al 50%¹⁴. Los tumores en estadio IV (metastásicos) penetran la serosa o los órganos adyacentes, y tienen un

pronóstico mucho menos esperanzador.

Detección, diagnóstico y tratamiento. El indicador pronóstico aislado más importante del cáncer colorrectal es la extensión (estadio) del tumor en el momento del diagnóstico¹²¹. Por ende, el reto es descubrir los tumores en sus fases más tempranas. Entre las técnicas utilizadas para la detección de los cánceres colorrectales se encuentran el tacto rectal y la prueba de sangre oculta en heces, que por lo general se realizan durante las exploraciones físicas de rutina; las radiografías con bario (p. ej., enema baritado), y la sigmoidoscopia y la colonoscopia flexibles¹²¹. El tacto rectal es más útil para detectar las neoplasias en el recto. La exploración rectal debe considerarse parte rutinaria de una exploración física adecuada. La American Cancer Society recomienda que todos los varones y mujeres asintomáticos mayores de 40 años se practiquen un tacto rectal cada año como parte de su exploración física. A partir de los 50 años de edad, tanto varones como mujeres deben seguir una de estas 5 opciones para detección: prueba de sangre oculta en heces cada año; exploración con sigmoidoscopia flexible cada 5 años; enema baritado con doble contraste cada 5 años; colonoscopia cada 10 años¹²¹. Quienes presenten mayor riesgo de cáncer colorrectal deben practicarse exámenes de detección a edad más temprana y con mayor frecuencia. La colonoscopia se recomienda siempre que una prueba de detección es positiva.

Casi todos los cánceres del colon y el recto sangran de mane ra intermitente; no obstante, la cantidad de sangre es pequeña y suele no ser visible sobre las heces. Así, es factible realizar detecciones para cáncer colorrectal mediante el empleo de pruebas preparadas de tipo comercial para la detección de sangre oculta en las heces^{14, 121}. Deben prepararse 2 frotis obtenidos de 3 evacuaciones consecutivas. Para reducir la posibilidad de resultados falsos negativos, se recomienda a las personas evitar el consumo de AINE, como el ibuprofén y ácido acetilsalicílico, durante 7 días antes de la prueba; evitar el consumo de vitamina C en dosis superior a los 150 mg, ya sea mediante complementos o jugos cítricos durante 3 días previos a la prueba, y evitar el consumo de carnes rojas durante 3 días antes de la detección. Las pruebas que se utilizan más a menudo son las de guaiaco para sangre oculta en heces, que son simples y pueden procesarse en el consultorio del proveedor de atención de la salud. También existen pruebas inmunoquímicas que pueden procesarse en un laboratorio o en un consultorio, pero a éstas se recurre con menos frecuencia. Las personas con una prueba positiva de sangre oculta en heces deben ser referidas con su médico para estudios adicionales. Por lo general, se llevan a cabo una exploración física, un tacto rectal y una sigmoidoscopia o colonoscopia

flexibles.

La sigmoidoscopia flexible implica la exploración del recto y el colon sigmoides con un tubo hueco iluminado que se inserta a través del recto. El procedimiento se realiza sin sedación y es bien tolerado. Alrededor del 40% de los cánceres y los pólipos se encuentra fuera del alcance del sigmoidoscopio, lo que subraya la necesidad de realizar pruebas de sangre oculta en heces. Durante el procedimiento, los pólipos pueden retirarse, o puede obtenerse tejido para biopsia.

La colonoscopia aporta un medio para visualizar en forma directa el recto y el colon. El colonoscopio está conformado por un haz de fibra de vidrio flexible, con diámetro de 4 cm, que contiene alrededor de 250 000 fibras ópticas y una lente en cada extremo para enfocar y magnificar la imagen. La luz de una fuente externa se transmite por medio del haz de visualización de fibra óptica. Se dispone de instrumentos para permitir la exploración directa del colon sigmoides o de todo el colon. Esta técnica se utiliza para la detección en personas con riesgo elevado de desarrollar cáncer del colon (p. ej., personas con colitis ulcerosa) y en aquéllas sintomáticas. La colonoscopia también es útil para obtener una biopsia y extirpar los pólipos. Si bien esta técnica es una de las más precisas para la detección de los cánceres colorrectales tempranos, no resulta apropiada para la detección masiva debido a que es costosa, implica tiempo, y debe realizarse por una persona con entrenamiento intensivo en el empleo del instrumento.

El único tratamiento reconocido para el cáncer del colon y el recto es la extirpación quirúrgica de éstos¹²⁹. Puede utilizarse radioterapia preoperatoria, que en algunos casos ha demostrado incrementar las tasas de sobrevivencia a 5 años, o quimioterapia adyuvante postoperatoria. La radioterapia y la quimioterapia se utilizan como tratamientos paliativos.

EN RESUMEN

Los trastornos de los intestinos delgado y grueso incluyen SII, EII, enfermedad diverticular, trastornos de la motilidad (p. ej., diarrea,

estreñimiento, impactación fecal y obstrucción intestinal), alteraciones de la absorción intestinal y cáncer colorrectal.

El SII es un trastorno funcional que se caracteriza por una combinación variable de síntomas intestinales crónicos y recurrentes que no se explican a partir de anomalías estructurales o bioquímicas. El término *enfermedad intestinal inflamatoria* se utiliza para designar 2 condiciones inflamatorias: la enfermedad de Crohn, que afecta al intestino delgado y grueso, y la colitis ulcerosa, que afecta al colon y al recto. Ambas son crónicas y se caracterizan por remisiones y exacerbaciones de diarrea, pérdida ponderal, anomalías hídricas y electrolíticas, y signos sistémicos de inflamación.

Las variantes infecciosas de enterocolitis incluyen las infecciones virales (p. ej., rotavirus), bacterianas (p. ej., *C. difficile* y *E. coli* O157:H7) y por protozoarios (*E. histolytica*). La enfermedad diverticular incluye la

diverticulosis, una condición en que la capa mucosa del colon se hernia a través de la capa muscular y la diverticulitis, en que existe inflamación y perforación macroscópica o microscópica del divertículo.

La diarrea y el estreñimiento representan trastornos de la motilidad intestinal. La diarrea se caracteriza por una eliminación de heces en extremo frecuente. Puede ser aguda o crónica y deberse a microorganismos infecciosos, intolerancia a los alimentos, fármacos o enfermedad intestinal. Las diarreas agudas que duran menos de 4 días se deben de manera predominante a agentes infecciosos y tienen una evolución autolimitada. La diarrea crónica persiste más de 3 a 4 semanas, y es debida a la presencia de un contenido hiperosmolar en el lumen intestinal, aumento en los procesos secretores del intestino, condiciones inflamatorias y procesos infecciosos. El estreñimiento puede definirse como la evacuación poco frecuente de heces; en muchas

ocasiones se debe a la incapacidad para responder a la urgencia para defecar, el consumo inadecuado de fibra o líquidos, la debilidad de los músculos abdominales, la inactividad y el reposo en cama, el embarazo, las hemorroides y la enfermedad GI. La impactación fecal es la retención de heces induradas o similares al masticado, en el recto y el colon, que interfieren con la evacuación normal. La obstrucción intestinal alude a una anomalía en el desplazamiento del contenido intestinal en dirección distal, como consecuencia de mecanismos mecánicos o paralíticos. La peritonitis es una respuesta inflamatoria de la membrana serosa que recubre la cavidad abdominal y los órganos viscerales. Puede derivar de una invasión bacteriana o de la irritación química producida por la perforación de las vísceras o los órganos abdominales.

La malabsorción es consecuencia de las anomalías de la absorción de los nutrientes y otros constituyentes de la dieta a

partir del intestino. Puede afectar a un solo constituyente de la dieta, como la vitamina B₁₂ o afectar a todas las sustancias que se absorben en una región particular del intestino delgado. Puede derivar de un trastorno en éste y de afecciones que comprometen la digestión y, en algunos casos, obstruyen el flujo linfático por medio del cual los lípidos se transportan hacia la circulación general. La enfermedad celíaca es un trastorno de mediación inmunitaria derivada de la ingestión de granos que contienen gluten (entre otros trigo, cebada y centeno).

El cáncer colorrectal, el segundo tipo de cáncer mortal en frecuencia, se identifica por lo regular en personas mayores de 50 años de edad. La mayoría los cánceres del colon y el recto, si no es que todos, se originan a partir de pólipos adenomatosos preexistentes.

Los programas que dan un seguimiento cuidadoso a las personas con pólipos adenomatosos y el retiro de

todas las lesiones sospechosas han reducido en grado sustancial la incidencia del cáncer colorrectal.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Un varón de 40 años de edad acude con su proveedor de atención de la salud y le refiere «agruras» tras la alimentación; éstas, dice, también lo despiertan por la noche. Presenta sobrepeso, admite disfrutar los alimentos grasosos, y suele recostarse en el sillón y ver la televisión después de la comida. Además, señala que a últimas fechas ha presentado tos y algunas sibilancias. Se establece el diagnóstico de ERGE.
 - A. *Explique la causa de la pirosis y la razón por la cual se intensifica tras la alimentación.*
 - B. *A las personas con ERGE se les recomienda perder peso, evitar los alimentos grasosos, permanecer sentadas después comer y dormir con una elevación ligera de la cabeza. Explique la relación potencial entre estas situaciones y el desarrollo de reflujo.*
 - C. *Explique la relación potencial entre la ERGE y los síntomas respiratorios que este varón presenta.*
2. Una mujer de 36 años de edad que ha estado tomando ácido acetilsalicílico por dolor en la espalda experimenta un cuadro súbito de taquicardia y sensación de desmayo, síntomas a los que acompañan un vómito en posos de café y una evacuación de color negruzco. Niega haber presentado algún signo de «úlcera gástrica», como dolor o pirosis.
 - A. *Relacione los efectos protectores de las prostaglandinas sobre la mucosa con el desarrollo de la úlcera péptica vinculada con la administración de ácido acetilsalicílico o AINE.*
 - B. *Explique la aparente manifestación súbita de la hemorragia y el que la mujer no haya experimentado dolor como señal de alerta.*
 - C. *Entre los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales se encuentra un valor elevado del nitrógeno de urea en sangre (NUS).*

Explique la razón de esta elevación.

3. Una mujer de 29 años de edad tiene diagnóstico de enfermedad de Crohn. Sus antecedentes médicos revelan que comenzó a desarrollar síntomas de la enfermedad a los 24 años de edad y que su madre murió por complicaciones del trastorno a los 54 años. Refiere diarrea y dolor abdominal crónico tipo cólico.

A. Defina el término enfermedad intestinal inflamatoria y compare los procesos fisiopatológicos, y las manifestaciones de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

B. Describa la asociación potencial entre los factores genéticos y ambientales en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.

C. Relacione el empleo del anticuerpo monoclonal infliximab con la patogénesis de las lesiones inflamatorias que se presentan en la enfermedad de Crohn.

Referencias

1. Kochanek M. A., Xu J., Murphy S. L. (2011). Deaths: Preliminary data for 2009. *National Vital Statistics Reports* 59(4), 1–57. [Online]. Available: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_04.pdf. Accessed April 7, 2011
2. National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services (2009). *Opportunities and challenges in digestive diseases research: Recommendations of the National Commission on Digestive Diseases*. Bethesda, MD: National Institutes of Health. NIH Publication 08–6514. Available: http://www2.niddk.nih.gov/NR/rdonlyres/722FC3D9-B5EC-47AE-8BF5-6DBB8900EAB3/0/NCDD_04272009_ResearchPlan_CompleteResearchPlan.pdf. Accessed April 7, 2011.
3. Hassler W. L. (2008). Nausea, vomiting, and indigestion. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). Available: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2863966>. Assessed March 31, 2011.
4. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall: Textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
5. Goyal A., Jones M. O., Couriel J. M., et al. (2006). Oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 91, 381–384.
6. Teitelbaum J. E. (2010). Congenital abnormalities. In Kleinman R. E., Sanderson I. R., Goulet O., et al. (Eds.), *Walker's pediatric gastrointestinal disease: Physiology, diagnosis, management* (pp. 1–17). Hamilton, ON: BC Decker.
7. Devault K. R. (2010). Symptoms of esophageal disease. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp. 173–181). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
8. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al., (Eds.). (2010). *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 223–226). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
9. Francis D. L., Katzka D. A. (2010). Achalasia: Update on the disease and its treatment. *Gastroenterology* 139(2), 369–374.
10. Kahrilas P. J., Pandolfino J. E. (2010). Esophageal neuromuscular function and motility disorders. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver*

- disease: *Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp 677–704). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
11. Savides T. J., Jensen D. M. (2010). Gastrointestinal bleeding. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp 285–322). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 12. Mitoš F. A., Rubin E. (2008). The gastrointestinal tract. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 557–576, 727–746). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 13. Herbella F. A., Patti M. G. (2010). Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastroenterology* 16(30), 3749–3749.
 14. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., et al. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *The American Journal of Gastroenterology* 101(8), 1900–1920, 1943.
 15. Richter J. E. (2010). Gastroesophageal reflux disease. In Yamada Y. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (pp. 772–801). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
 16. Bansal A., Kahrilas P. J. (2010). Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra oesophageal syndromes. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 24(6), 691–698.
 17. Spechler J. S., Souza R. F. (2010). Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. In Yamada Y. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (pp. 826–848). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
 18. Rudolph C. D. (2011). Gastroesophageal reflux other causes of esophageal inflammation. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1405–1412). New York, NY: McGraw-Hill.
 19. Falconer J. (2009). GOR and GORD in infants. *Community Practitioner* 80(10), 42–43.
 20. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C., et al. (2009). Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 49(4), 498–547.
 21. American Cancer Society. (2010). Esophageal cancer. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>. Assessed April 23, 2011.
 22. Demeester S. R. (2009). Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research* 3(Suppl. 2), S2–S5.
 23. Wang D. H., Souza R. F. (2011). Biology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 21(1), 25–38.
 24. Das A. (2010). Tumors of the esophagus. In Feldman M., Feldman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management* (9th ed., pp 745–770). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 25. Ross M. H., Pawlina W. (2011). *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
 26. Yeomans N. D. (2011). Aspirin: Old drug, new uses and challenges. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(3), 426–431.
 27. Farhadi A., Keshavarian A., Kwasny M. J., et al. (2010). Effects of aspirin on gastroduodenal permeability in alcoholics and controls. *Alcohol* 44(5), 447–456.
 28. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., et al. (2007). *Rang and Dale's pharmacology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
 29. Defoneska A., Kaunitz J. D. (2010). Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology* 26(6), 604–610.
 30. Turner J. R. (2011). The gastrointestinal tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 763–831). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 31. The Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention. (2006).

- Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/ulcer/keytocure.htm>. Accessed May 15, 2011.
32. Marshall B. J., & Warren J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1, 1311–1314.
 33. Kumar P., Clark M. (2005). *Clinical medicine*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 34. Blaser M. J. (2010). *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. (Eds.), *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease* (7th ed., pp. 2803–2814). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier.
 35. Vakil N. (2010). Peptic ulcer disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 861–868). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 36. Yeomans N. D., Lanas A. I., Talley N. J., et al. (2005). Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 22, 795–801.
 37. Feinstein L. B., Holman R. C., Yorita Christensen K. L., et al. (2010). Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998–2005. *Emerging Infectious Diseases* 16(9), 1410–1418.
 38. Beall D. P., Henslee H. B., Webb H. R., et al. (2006). Milk-alkali syndrome: A historical review and description of the modern version of the syndrome. *American Journal of Medical Science* 331(5), 233–242.
 39. Chan F. K., Lau J. Y. (2010). Treatment of peptic ulcer disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 869–886). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 40. Jenson R. T., Norton J. A. (2010). Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 491–522). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 41. Jenson R. T., Niederle B., Mirty E., et al. (2006). Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 84, 173–182.
 42. Del Valle J. (2009). Zollinger-Ellison syndrome. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 982–1004). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
 43. Del Valle J. (2008). Peptic ulcer disease and related disorders. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1855–1872). New York: McGraw Hill.
 44. Sesler J. M. (2007). Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: An update on prophylaxis. *AACN Advanced Critical Care* 18(2), 119–126.
 45. Globocan (IARC). (2008). Stomach cancer incidence and mortality worldwide in 2008: Summary. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp>
 46. American Cancer Society. (2010). What are the key statistics about stomach cancer? Retrieved May 18, 2011. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>
 47. Abrams J. A., Wang T. C. (2010). Adenocarcinoma and other tumors of the stomach. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 887–906). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 48. Lee E. L., Feldman M. (2010). Gastritis and gastropathies. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 845–860). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 49. Mayer R. J. (2008). Gastrointestinal tract cancer. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 570–580). New York: McGraw Hill.
 50. International Foundation for Functional Intestinal Disorders. (2010). Facts about irritable bowel syndrome. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: <http://www.aboutibs.org>
 51. Owyang C. (2008). Irritable bowel syndrome. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.),

- Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1899–1903). New York: McGraw Hill.
52. Rome Foundation. (2011). Appendix B: Comparison table of Rome II and Rome III adult diagnosis criteria. Retrieved May 17, 2011. [Online]. Available: <http://www.romecriteria.org>
 53. Henderson P. K., DiPalma J. A. (2011). Diagnosing IBS: A changing clinical paradigm. *Southern Medical Journal* 104(3), 195–199.
 54. Drisko J., Bischoff B., Hall M., et al. (2006). Treating irritable bowel syndrome with food election diet followed by food challenge and probiotics. *Journal of the American College of Nutrition* 25(6), 515–522.
 55. Lewis J. H. (2010). Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: Safety and efficacy in perspective. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 4(1), 13–29.
 56. Lakatos P. L. (2010). Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease: Up or down? *World Journal of Gastroenterology* 12(38), 6102–6108.
 57. Sands B. E., Sengel C. A. (2010). Crohn's disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Slisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1941–1973). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 58. Stenson W. F., Hanauer S. B., Cohen R. D. (2009). Inflammatory bowel disease. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1386–1472). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
 59. Halfvarson J. (2011). Genetics in twins with Crohn's disease: Less pronounced than previously believed? *Inflammatory Bowel Diseases* 17(1), 6–12.
 60. Thoreson R., Cullen J. J. (2007). Pathophysiology of inflammatory bowel disease: An overview. *Surgical Clinics of North America* 87, 575–585.
 61. Friedman S., Blumberg R. S. (2008). Inflammatory bowel disease. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1886–1899). New York: McGraw Hill.
 62. Vasseur F., Gower-Rousseau C., Vernier-Massouille G., et al. (2010). Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: A population based study. *American Journal of Gastroenterology* 105(8), 1893–1900.
 63. Prefontaine E., Sutherland L. R., MacDonald J. K., et al. (2009). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1), CD000067.
 64. Osterman M. T., Lichtenstein G. R. (2010). Ulcerative colitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Slisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1975–2013). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 65. Risques R. A., Rabinovitch P. S., Brentnail T. A. (2006). Cancer surveillance in inflammatory bowel disease: New molecular approaches. *Current Opinions in Gastroenterology* 22, 382–390.
 66. Eaden J. A., Abrams K. R., Mayberry J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 48, 526–535.
 67. Farraye F. A., Odze R. D., Eaden J., et al. (2010). AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 138(2), 738–745.
 68. Laurens M. B., Donnenburg M. S. (2011). Gastrointestinal Infections. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 945–947). New York: McGraw Hill.
 69. Parashar U. D., Burton A., Lanata C., et al. (2009). Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *Journal of Infectious Disease* 200(Suppl. 1), S9–S15.
 70. The Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Rotavirus. Accessed May 24, 2011. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov>.
 71. Butterton J. R., Calderwood S. B. (2008). Acute infectious diarrheal diseases and bacterial food poisoning. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 813–818). New York: McGraw Hill.
 72. Cook P. P., Rizzo S., Gooch M., et al. (2010). Sustained reduction in antimicrobial use and decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* infections following

- implementation of an electronic medical record at a tertiary hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66(1), 205–209.
73. Shannon-Lowe J., Matheson N. J., Cooke F J., et al. (2010). Prevention and management of *Clostridium difficile* infection. *British Medical Journal* 340, G41.
 74. Lesperance K., Causey M. W., Spencer M., et al. (2011). The morbidity of *Clostridium difficile* infection after elective colon resection: Results from a national population database. *The American Journal of Surgery* 201(2), 141–148.
 75. Tarr P. I., Bass D. M., Hecht G. A. (2010). Bacterial, viral and toxic causes of diarrhea, gastroenteritis and anorectal infections. In Yamada T. (Ed.), *Textbook of gastroenterology* (5th ed., pp. 1157–1274). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
 76. Kelly C. P., Lamont J. T. (2010). Antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis and clostridium-associated diarrhea and colitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1889–1903). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 77. Giannella R. A. (2010). Infectious enteritis and proctocolitis and bacterial food poisoning. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1843–1888). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 78. Russo T. A., Johnson J. R. (2008). Diseases caused by Gram negative enteric bacilli. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 937–945). New York: McGraw Hill.
 79. Zoja C., Buelli S., Morigi M. (2010). Shiga toxin associated HUS: Pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatric Nephrology* 25(11), 2231–2240.
 80. Gould L. H., Demma L., Jones T. F., et al. (2009). Hemolytic uremic syndrome and death in person's with *Escherichia coli* 0157:H7. Infection, foodborne disease active surveillance network sites, 2000–2006. *Clinical Infectious Diseases* 49(10), 1480–1485.
 81. Reed S. L. (2010). Amebiasis and infection with free-living amebas. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1275–1280). New York: McGraw Hill.
 82. Schwartz D. A., Genta R. M., Bennett D. P., et al. (2008). Infectious and parasitic diseases. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 363–365). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 83. Goldsmith R. S. (2007). Infectious diseases: Protozoal and helminthic. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 1498–1503). New York: McGraw-Hill Medical.
 84. McNevin M. S. (2009). Diverticulitis. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Accessed May 27. Available: <http://www.fascrs.org>
 85. West B. A. (2008). The pathology of diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 42(10), 1137–1138.
 86. Thorson A. G., Goldberg S. M. (2007). Benign colon: Diverticular disease. In Wolff B. G., Fleshman J. W., Beck D. E., et al. (Eds.), *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. New York: Springer. Accessed May 27, 2011.
 87. Hall J., Hammerich K., Roberts P. (2010). New paradigms in the management of diverticular disease. *Current Problems in Surgery* 47(9), 680–735.
 88. Trivedi C. D., Das K. M. (2008). Emerging therapies for diverticular disease of the colon. *Journal of Clinical Gastroenterology* 42(10), 1145–1157.
 89. Yeh B. (2008). Does the adult have appendicitis? *Annals of Emergency Medicine* 52, 301.
 90. Feng Y., Lai Y., Su Y., et al. (2008). Acute perforated appendicitis with leukopenic presentation. *American Journal of Emergency Medicine* 26, 735.
 91. DeKoning E. P. (2011). Acute appendicitis. In Tintinalli J. E., Stapczynski J. S., Cline D. M., et al. (Eds.), *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide* (7th ed.). Accessed May 27,

2011. Available: <http://www.accessmedicine.com/>
92. Camilleri M., Murray J. A. (2008). Diarrhea and constipation. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 245–255). New York: McGraw Hill.
 93. Lapointe T. K., O'Connor P. M., Buret A. G. (2009). The role of epithelial malfunction in the pathogenesis of enteropathogenic *E. coli*-induced diarrhea. *Laboratory Investigation* 89(9), 964–970.
 94. Gorklewicz G. (2009). Nosocomial and antibiotic-associated diarrhea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 33(1), S37–S41.
 95. Navaneethan U., Giannella R. A. (2008). Mechanisms of infectious diarrhea. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 5(11), 637–647.
 96. Schiller L. R., Sellin J. H. (2010). Diarrhea. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 211–232). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 97. Chang F. Y., Liao K. Y., Wu L., et al. (2010). An uncommon cause of abnormal pain and diarrhea-gastrinoma in an adolescent. *European Journal of Pediatric* 169(3), 355–357.
 98. World Health Organization. (2009). Diarrhoeal disease. Accessed May 28, 2011. [Online]. Available: <http://www.who.int>
 99. Caicedo R. A., Hill I. D. (2011). Diarrhea. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1381–1389). New York: McGraw Hill.
 00. King C. K., Glass R., Brewer J. S., et al. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 52(RR-16), 1–16.
 01. Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. Accessed May 28, 2011. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov>
 02. Lembo A. J., Ullman S. P. (2010). Constipation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2259–2284). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 03. Kenny S. E., Tam P. K., Garcia-Barcelo M. (2010). Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 19(3), 194–200.
 04. Sood M. R. (2011). Constipation and fecal incontinence. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1386–1389). New York: McGraw Hill.
 05. McQuaid K. R. (2007). Alimentary tract. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (42nd ed., pp. 555, 567–585, 617–623, 652–658). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
 06. Gearhart S. L., Silen W. (2008). Acute intestinal obstruction. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th Ed., pp. 1912–1917). New York: McGraw Hill.
 07. Densmore J. C., Lal D. R. (2011). Intussusception. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1428–1429). New York: McGraw Hill.
 08. Turnage R. H., Heldmann M. (2010). Intestinal obstruction. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2105–2120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 09. Carlson G. L., Dark P. (2010). Acute intestinal failure. *Current Opinion in Critical Care* 16(4), 347–352.
 10. Hogenauer C., Hammer H. F. (2010). Maldigestion and malabsorption. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2105–2120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 11. Kaferle J., Strzoda C. E. (2009). Evaluation of macrocytosis. *American Family Physician* 79(3), 203–208.

12. Kagnoff M. F. (2006). AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131, 1977–1980.
13. Celiac.com. (2011). *Celiac disease and gluten-free diet information*. [Online]. Available: www.celiac.com/index.html. Accessed March 29, 2011.
14. Vilppula A., Kaukinen K., Loustarinen L., et al. (2009). Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: A population based study. *Journal of Gastroenterology* 9, 49–53.
15. Green P. H., Cellier C. (2007). Celiac disease. *New England Journal of Medicine* 357, 1731–1734.
16. Biagi F., Kiersy C., Balduzzi C., et al. (2010). Are we not over estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Annals of Medicine* 42(8), 557–561.
17. Dubois P. C., Trynka G., Franke L., et al. (2010). Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nature Genetics* 42(4), 295–302.
18. Binder H. J. (2008). Disorders of absorption. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1872–1886). New York: McGraw Hill.
19. Farrell R. J., Kelly C. P. (2010). Celiac disease and refractory celiac disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 1797–1820). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
20. Hill I. D., Caicedo R. A. (2011). Disorders of absorption and absorption. In Rudolph C. D., Rudolph A. M., Lister G. E., et al. (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (22nd ed., pp. 1438–1453). New York: McGraw Hill.
21. American Cancer Society. (2011). Colorectal cancer facts and figures, 2011-2013. Accessed May 29, 2011. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>
22. Itzkowitz S. H., Potack J. (2010). Colonic polyps and polyposis syndromes. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2155–2190). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
23. Guttmacher A. E., de la Chapelle A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 348, 919–932.
24. Chan A. T., Ogino S., Giovannucci E. L., et al. (2010). Inflammatory markers are associated with the risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 140(3), 799–808.
25. Bergman M., Djaldetti M., Salman H., et al. (2011). Inflammation and colorectal cancer: Does aspirin affect the interaction between cancer and immune cells? *Inflammation* 34(1), 22–28.
26. Cooper K., Squires H., Carroll C., et al. (2010). Chemoprevention of colon cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 14(32), 1–206.
27. Parks M., Tillhon M., Dona F., et al. (2011). 2-methoxyestradiol: New perspectives in colon carcinoma treatment. *Molecular and Cellular Endocrinology* 331(1), 119–128.
28. Bresalier R. S. (2010). Colorectal cancer. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis and management* (9th ed., pp. 2191–2238). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Trastornos de la función hepatobiliar y del páncreas exocrino

46

Zachary Krom

HÍGADO Y SISTEMA HEPATOBILIAR

Funciones metabólicas del hígado

Metabolismo de carbohidratos

Síntesis de proteínas y conversión del amoníaco en urea

Vías para el metabolismo lipídico

Producción de bilis y colestasis

Colestasis

Eliminación de bilirrubina e ictericia

Ictericia

Pruebas de función hepatobiliar

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y BILIAR

Trastornos por hepatotoxicidad

Metabolismo de fármacos y hormonas

Hepatopatía inducida por fármacos

Hepatitis viral

Etiología y patogénesis

Manifestaciones clínicas

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Hepatitis D y E

Hepatitis viral crónica

Hepatitis autoinmunitaria

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico y tratamiento

Trastornos biliares intrahepáticos

Cirrosis biliar primaria

Cirrosis biliar secundaria

Hepatopatía inducida por alcohol

Metabolismo del alcohol

Hepatopatía alcohólica

Hepatopatía grasa no alcohólica

Cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática

Cirrosis

Hipertensión portal

Insuficiencia hepática

Cáncer hepático

Cánceres primarios del hígado

Tumores metastásicos

TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y DEL PÁNCREAS EXOCRINO

Trastornos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepático

Colelitiasis

Colecistitis aguda y crónica

Colédoco litiasis y colangitis

Cáncer de la vesícula biliar

Trastornos del páncreas exocrino

Pancreatitis aguda

Pancreatitis crónica

Cáncer del páncreas

El hígado, la vesícula biliar y el páncreas exocrino se clasifican como órganos accesorios del sistema gastrointestinal. Además de producir secreciones digestivas, el hígado y el páncreas tienen otras funciones importantes. El páncreas endocrino, por ejemplo, aporta la insulina y el glucagón que se requieren para el metabolismo celular, en tanto que el hígado sintetiza glucosa,

proteínas plasmáticas y factores de coagulación, y es responsable de la degradación y la eliminación de medicamentos y hormonas, entre otras funciones. Este capítulo se centra en las funciones y los trastornos del hígado, el árbol biliar y la vesícula biliar, así como el páncreas exocrino.



HÍGADO Y SISTEMA HEPATOBILIAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir las estructuras lobulillares del hígado.
- Describir la función del hígado en términos del metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas.
- Relacionar el mecanismo de producción y eliminación de bilis con el desarrollo de la colestasis.

El hígado es el órgano visceral más grande del cuerpo; pesa alrededor de 1,3 kg en el adulto. Se ubica por debajo del diafragma y ocupa gran parte del hipocondrio derecho (figura 46-1). Una cápsula fibroelástica resistente, denominada cápsula de Glisson, lo circunda. Desde la perspectiva anatómica, el hígado se divide en 2 lóbulos grandes (lóbulos derecho e izquierdo) y 2 lóbulos más pequeños (los lóbulos caudado y cuadrado). Excepto por la porción que se ubica en el área epigástrica, el hígado se encuentra contenido por la caja torácica y, por lo regular, no puede palparse en personas saludables.

El hígado recibe el 25% del gasto cardíaco en reposo¹. Entre los órganos abdominales es el único que cuenta con una irrigación sanguínea doble, constituida por una irrigación venosa (portal) que llega por la vena porta hepática, y una irrigación arterial derivada de la arteria hepática. Alrededor del 25% de la sangre que ingresa cada minuto al hígado llega por la arteria hepática; el 75% restante ingresa por medio de la vena porta, que carece de válvulas². La sangre venosa que llega por la vena porta hepática proviene del tubo digestivo y de los órganos abdominales principales, entre otros, el páncreas y el bazo (figura 46-2). La circulación sanguínea portal lleva nutrientes y materiales tóxicos que se absorben en el intestino, células hemáticas y sus productos de degradación a partir del bazo e insulina y glucagón del páncreas. Si bien la sangre de la vena porta muestra una saturación incompleta de oxígeno, cubre alrededor del 75% de los requerimientos de oxígeno del hígado¹.

El flujo venoso de salida del hígado tiene lugar a través de las venas

hepáticas que carecen de válvulas y drenan en la vena cava inferior justo por debajo del diafragma. A menudo la diferencia de presión entre la vena hepática y la vena porta es tal, que el hígado tiene capacidad para almacenar alrededor de 500 ml a 1 000 ml de sangre³. Esta sangre puede movilizarse hacia la circulación general durante los períodos de hipovolemia y *shock*. En la insuficiencia cardíaca derecha, cuando la presión en la vena cava aumenta, la sangre retrocede y se acumula en el hígado.

Los *lobulillos* son las unidades funcionales del hígado. Cada uno es una estructura cilíndrica que mide alrededor de 0,8 mm a 2 mm de diámetro, y varios milímetros de longitud. Existen alrededor de 50 000 a 100 000 lobulillos en el hígado³. Cada lobulillo se organiza en torno a una vena central que drena en las venas hepáticas, drenar es correcto y de ahí en la vena cava. Los conductos biliares terminales y las ramificaciones pequeñas de la vena porta y la arteria hepática se ubican en la periferia de lobulillos. Placas de células hepáticas irradian en sentido centrífugo a partir de la vena central, como los radios de una rueda (figura 46-3). Estas placas hepáticas se encuentran separadas por capilares sinusoidales anchos, de pared delgada, denominado *sinusoides*, que se extienden de la periferia de lobulillos hacia su vena central. Los sinusoides reciben irrigación de la sangre de la vena porta y de la arteria hepática. Se encuentran en contacto íntimo con las células hepáticas, y participan en el intercambio de sustancias entre la sangre y los hepatocitos. Están recubiertos con 2 tipos de células: las células endoteliales capilares típicas y las *células de Kupffer*. Estas últimas son células reticuloendoteliales capaces de eliminar y fagocitar células hemáticas viejas y defectuosas, bacterias y otros materiales extraños que llegan en la sangre portal al tiempo que fluyen por el sinusoides. Esta acción fagocítica elimina los bacilos entéricos y otras sustancias lesivas que se filtran hacia la sangre a partir del intestino.

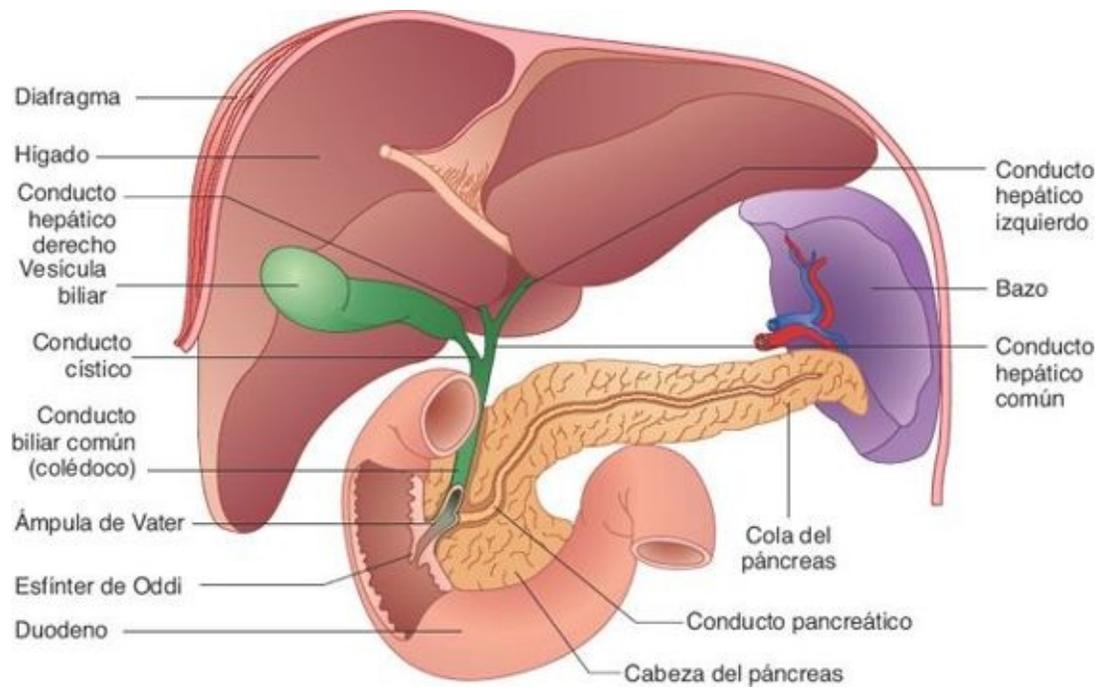


FIGURA 46-1 • El hígado y el sistema biliar, que incluye a la vesícula biliar y los conductos biliares.

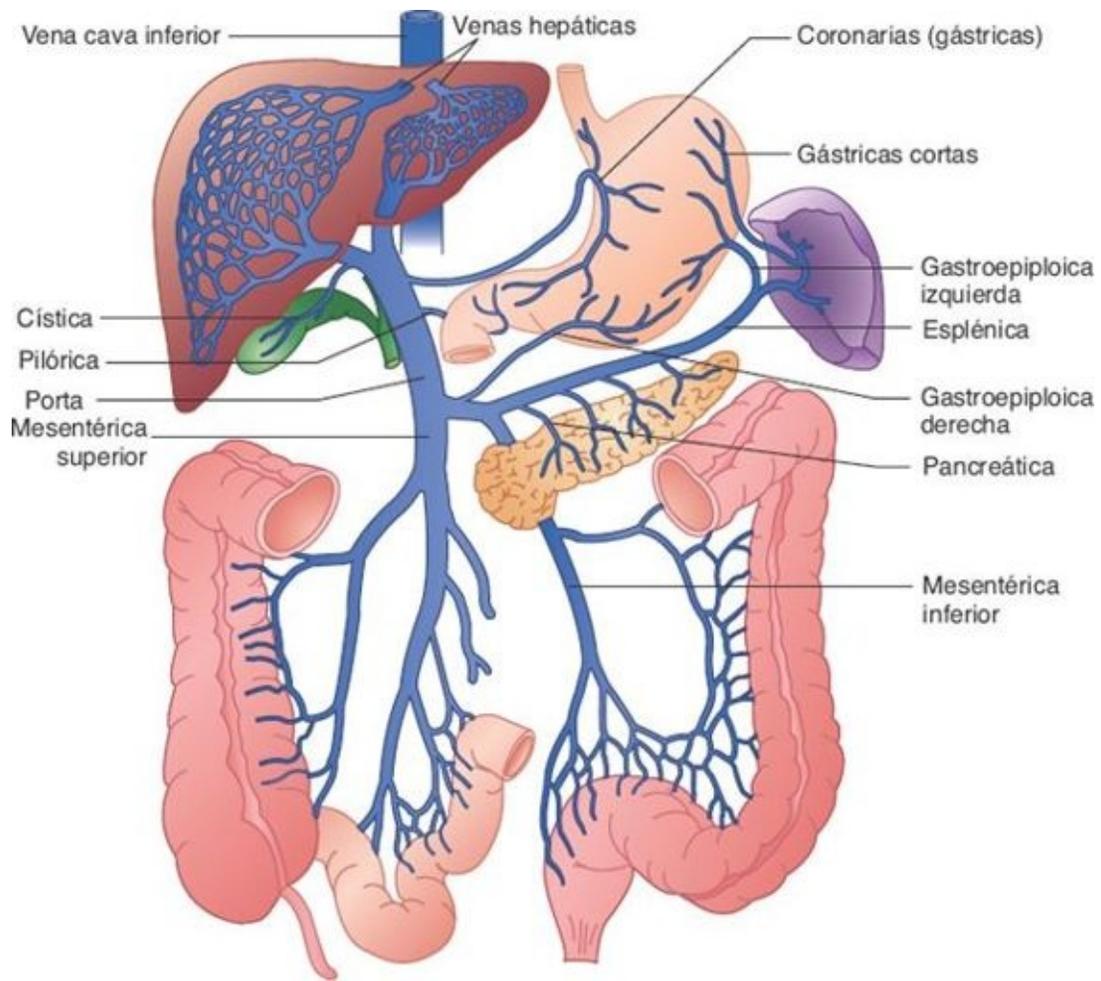


FIGURA 46-2 • Circulación portal. La san gre del tubo gastrointestinal, el bazo y el páncreas viaja hacia el hígado por la vena porta antes de ingresar a la vena cava para regresar al corazón.

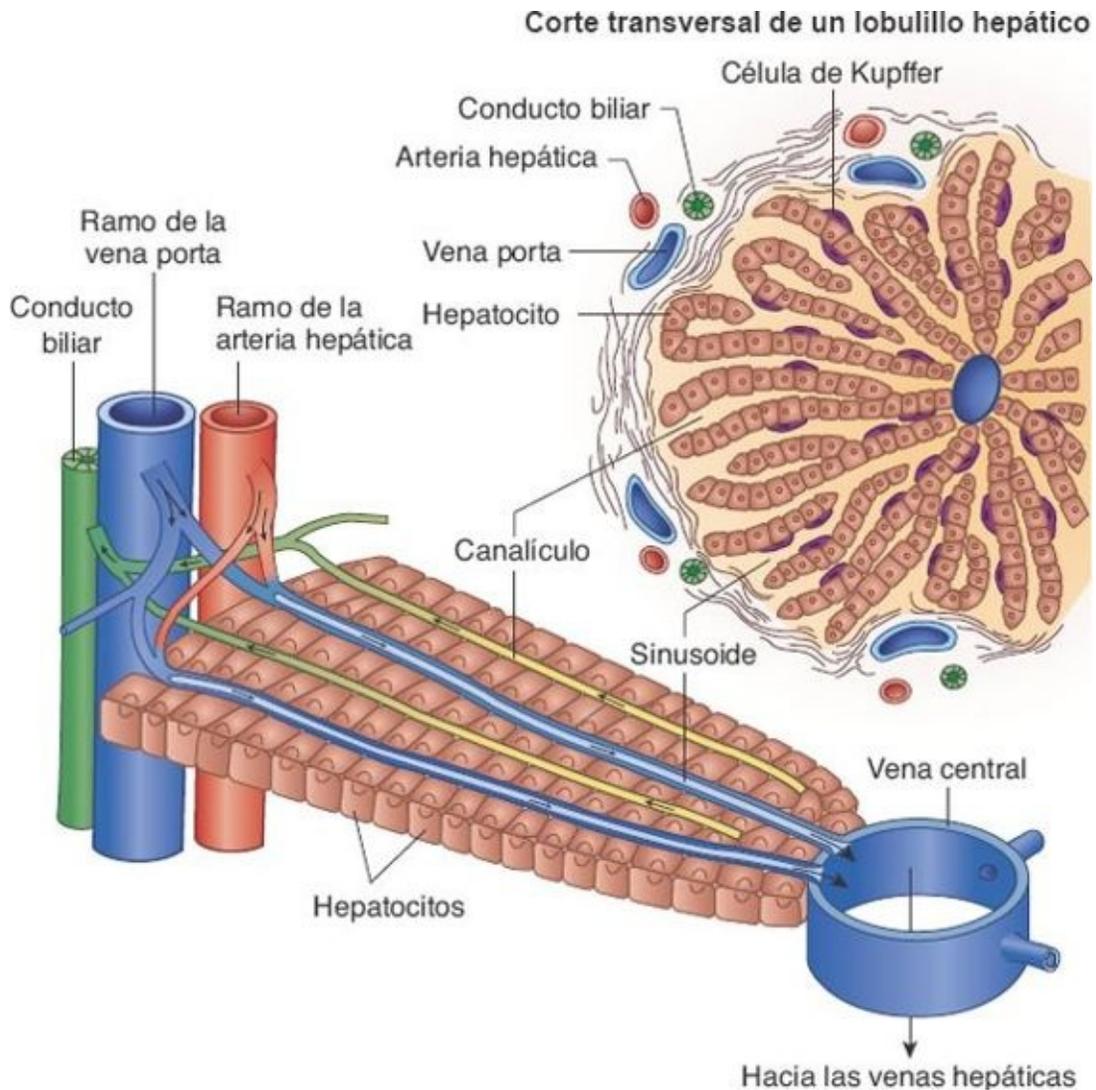


FIGURA 46-3 • Corte de un lobulillo hepático que muestra la ubicación de las venas hepáticas, las células hepáticas, los sinusoides hepáticos; las ramificaciones de la vena porta y la arteria hepática.

Una importante función exocrina del hígado es la secreción de bilis. Pequeños canales tubulares, denominados *canalículos biliares*, ubicados entre las membranas celulares de los hepatocitos adyacentes, también suplen a los lóbulos. La bilis que producen los hepatocitos fluye hacia los canalículos y luego hacia la periferia de los lobulillos, para drenar en conductos cada vez mayores, hasta que llegan a los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Con frecuencia, los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos se denominan, en conjunto, *árbol hepatobiliar*. Estos conductos se unen para constituir el conducto biliar común, que tiene alrededor de 10 cm a 15 cm de longitud, se orienta en dirección caudal, pasa por detrás del páncreas e ingresa al duodeno. El conducto pancreático se une al conducto biliar común en un conducto corto dilatado

llamado *ámpula hepatopancreática* (ámpula de Vater), que drena en el duodeno a través de la papila duodenal. El tejido muscular en la unión de la papila, que en ocasiones se denomina *esfínter de Oddi*, regula el flujo de bilis hacia el duodeno. Cuando este esfínter se encuentra cerrado, la bilis se desplaza en dirección retrógrada hacia el conducto biliar común y la vesícula biliar.

Funciones metabólicas del hígado

El hígado es uno de los órganos más versátiles y activos del organismo. Produce la bilis, metaboliza hormonas y fármacos; sintetiza proteínas, glucosa y factores de la coagulación; almacena vitaminas y minerales; transforma en urea el amoníaco que se produce por la desaminación de los aminoácidos, y convierte los ácidos grasos en cetonas. También degrada los nutrimentos excedentes y los convierte en sustancias esenciales para el organismo. En su capacidad para metabolizar los fármacos y las hormonas, el hígado funge como un órgano excretor. En este sentido, la bilis, que transporta los productos finales de las sustancias que se metabolizan en el hígado, es en gran medida como la orina, que lleva los desechos corporales que filtran los riñones. Las funciones del hígado se resumen en la tabla 46-1.

TABLA 46-1 FUNCIONES DEL HÍGADO Y MANIFESTACIONES DE SU ALTERACIÓN

FUNCIÓN	MANIFESTACIONES DE DISFUNCIÓN
Producción de sales biliares	Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles
Eliminación de la bilirrubina	Elevación de la bilirrubina sérica e ictericia
Metabolismo de hormonas esteroides	
Hormonas sexuales	Trastornos de la función gonadal, entre otras ginecomastia en el varón
Glucocorticoides	Signos de incremento en las concentraciones de cortisol (es decir, síndrome de Cushing)
Aldosterona	Signos de hiperaldosteronismo (es decir, retención de sodio e hipotensión)
Metabolismo de fármacos	Disminución del metabolismo de fármacos
	Disminución de la unión de los fármacos a la albúmina plasmática debido a una reducción de la síntesis de la proteína
	Hipoglucemia cuando se comprometen la glucogenólisis y la gluconeogénesis
Metabolismo de carbohidratos	Curva anómala de tolerancia a la glucosa debido al compromiso de la captación y la liberación de glucosa en el hígado
Almacena glucógeno y sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, ácido láctico y glicerol	
Metabolismo lipídico	
Síntesis de lipoproteínas	Anomalías en la síntesis de lipoproteínas
Conversión de carbohidratos y proteínas en grasas	
Síntesis, reciclado y eliminación del colesterol	Anomalías en las concentraciones de colesterol
Formación de cetonas a partir de ácidos grasos	
Metabolismo proteico	
Desaminación de las proteínas	Elevación en las concentraciones de amoníaco
Formación de urea a partir del amoníaco	Disminución de las concentraciones de proteínas plasmáticas, en particular albúmina, que contribuye a la formación de edema
Síntesis de proteínas plasmáticas	Tendencia hemorrágica
Síntesis de factores de la coagulación (fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, IX y X)	
Almacenamiento de minerales y vitaminas	Signos de insuficiencia de vitaminas liposolubles y de otros tipos, que se almacenan en el hígado
Filtración de la sangre y eliminación de bacterias y materia particulada por la acción de las células de Kupffer	Aumento de la exposición del organismo a las bacterias colónicas y otros tipos de materia extraña

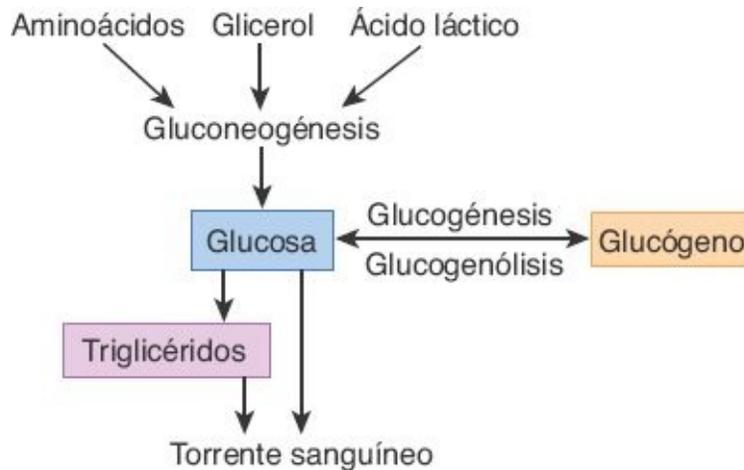


FIGURA 46-4 • Vías hepáticas para el almacenamiento y síntesis de la glucosa, y conversión de la glucosa en ácidos grasos.

Metabolismo de carbohidratos

El hígado desempeña un papel esencial en el metabolismo de los carbohidratos y la homeostasis de la glucosa (figura 46-4). Los hepatocitos tienen la capacidad de almacenar grandes cantidades de glucosa en forma de glucógeno, mediante un

proceso denominado glucogénesis. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son bajas, el glucógeno vuelve a convertirse en glucosa por medio de la glucogenólisis, proceso en que participa una enzima fosfatasa específica de las células hepáticas. *El hígado también produce glucosa a partir de los aminoácidos, el glicerol y el ácido láctico*, como medio para mantener la glucemia durante los períodos de ayuno o incremento de la demanda. El hígado, además, convierte el exceso de carbohidratos en triglicéridos, para permitir su almacenamiento en el tejido adiposo.

Síntesis de proteínas y conversión del amoníaco en urea

El hígado es un sitio importante para la síntesis y degradación de las proteínas. Produce las proteínas para cubrir sus propios requerimientos celulares, y también las proteínas secretoras que se liberan hacia la circulación. La albúmina es la más importante de las proteínas secretoras; contribuye de manera significativa a la presión coloidosmótica del plasma, así como a la unión y el transporte de numerosas sustancias, entre éstas, algunas hormonas, ácidos grasos, bilirrubina y otros aniones. El hígado produce asimismo otras proteínas importantes, como el fibrinógeno y los factores de la coagulación.

Mediante distintos procesos anabólicos y catabólicos, el hígado es el sitio principal para la interconversión de aminoácidos (figura 46-5). El catabolismo y la degradación en el hígado implican 2 reacciones básicas: la transaminación y la desaminación³. En la *transaminación* se transfiere un grupo amino (NH_2) a una sustancia aceptora. Como consecuencia de la transaminación, los aminoácidos pueden participar en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y los lípidos. Durante los períodos de ayuno o inanición, los aminoácidos se utilizan en la producción de glucosa (es decir, la gluconeogénesis). La mayor parte de los aminoácidos no esenciales se sintetiza en el hígado mediante transaminación, un proceso que es catalizado por las *aminotransferasas*, enzimas que se encuentran en grandes cantidades en este órgano.

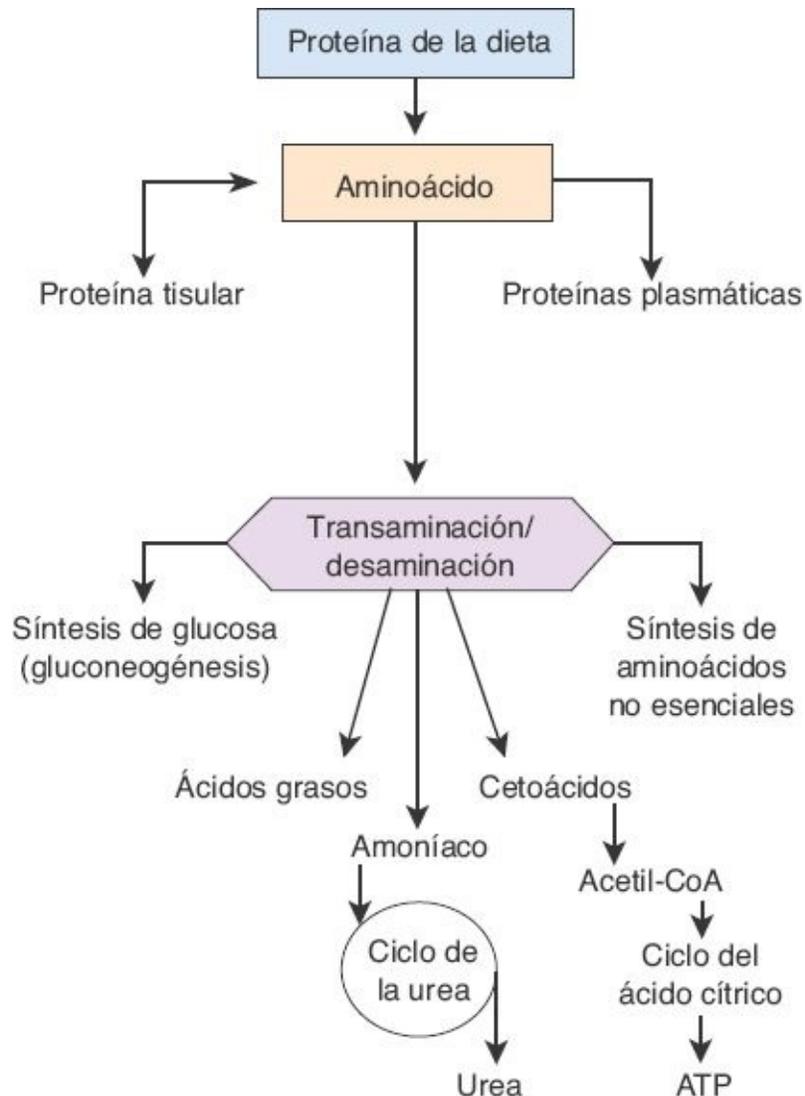


FIGURA 46-5 • Vías hepáticas para la conversión de los aminoácidos en proteínas, ácidos nucleicos, cetoácidos y glucosa. El ciclo de la urea convierte en urea al amoníaco generado mediante desaminación de los aminoácidos (Acetil-CoA, acetilcoenzima A; ATP, trifosfato de adenosina).

La *desaminación* oxidativa implica el retiro de grupos amino a partir de los aminoácidos, y la conversión de estos últimos en cetoácidos y amoníaco. Esto sucede sobre todo mediante transaminación, en la que se retiran grupos amino y luego se transfieren a otra sustancia aceptora que, entonces, puede trasladar el grupo amino a otra sustancia más, o liberarlo en forma de amoníaco. Dado que el amoníaco es muy tóxico para los tejidos corporales, en particular para las neuronas, el que se libera durante la desaminación se retira de la sangre en el hígado con rapidez y se convierte en urea. En esencia, toda la urea que se forma en el organismo se obtiene por medio del ciclo de la urea en el hígado, y luego se excreta, sobre todo, a través de los riñones³. Cierta cantidad se difunde hacia el

intestino, donde se convierte en amoníaco por la acción de las bacterias entéricas. La producción intestinal de amoníaco también deriva de la desaminación bacteriana de los aminoácidos y las proteínas de la dieta que no se absorben, de las células exfoliadas o de la sangre en el tubo gastrointestinal. Este amoníaco pasa a la circulación portal y se transporta hacia el hígado, donde se convierte en urea antes de alcanzar la circulación sistémica. La producción intestinal de amoníaco se incrementa después de la ingestión de alimentos ricos en proteínas y con la hemorragia gastrointestinal. En la hepatopatía avanzada es frecuente el compromiso de la síntesis de urea, lo que origina la acumulación del amoníaco en la sangre.

Vías para el metabolismo lipídico

Si bien la mayoría de las células del organismo metaboliza los lípidos, algunos aspectos de este metabolismo tienen lugar sobre todo en el hígado, lo que incluye la oxidación de los ácidos grasos libres para obtener cetoácidos que aportan energía para otras funciones corporales; la síntesis del colesterol, los fosfolípidos y las lipoproteínas, y la formación de triglicéridos a partir de carbohidratos y proteínas (figura 46-6). Para obtener energía a partir de los triglicéridos, la molécula debe, primero, dividirse en glicerol y ácidos grasos, para luego escindir a los ácidos grasos en unidades de 2 carbonos de acetilcoenzima A (acetil-CoA) mediante un proceso denominado β -oxidación. El acetil-CoA se canaliza con facilidad hacia el ciclo del ácido cítrico para generar trifosfato de adenosina (ATP). Dado que el hígado no puede utilizar todo el acetil-CoA que se forma, convierte el exceso en ácido acetoacético, un cetoácido muy soluble que se libera hacia el torrente sanguíneo y se transporta hacia otros tejidos, donde se usa para obtener energía. Durante los períodos de inanición, las cetonas se convierten en una fuente importante de energía, al tiempo que los ácidos grasos liberados a partir del tejido adiposo se convierten en cetonas en el hígado.

Las unidades de acetil-CoA derivadas del metabolismo de las grasas también se emplean para sintetizar colesterol y ácidos biliares en el hígado. En este órgano, el colesterol puede utilizarse en distintas formas: puede esterificarse y almacenarse; puede exportarse unido a lipoproteínas, o puede convertirse en ácidos biliares. El paso limitante de la velocidad para la síntesis del colesterol es el que cataliza la reductasa de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (reductasa de la HMG-CoA). Los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, o estatinas (fluvastatina, lovastatina, pravastatina y atorvastatina), se utilizan para controlar las concentraciones elevadas de colesterol, al inhibir este paso en la síntesis de la sustancia.

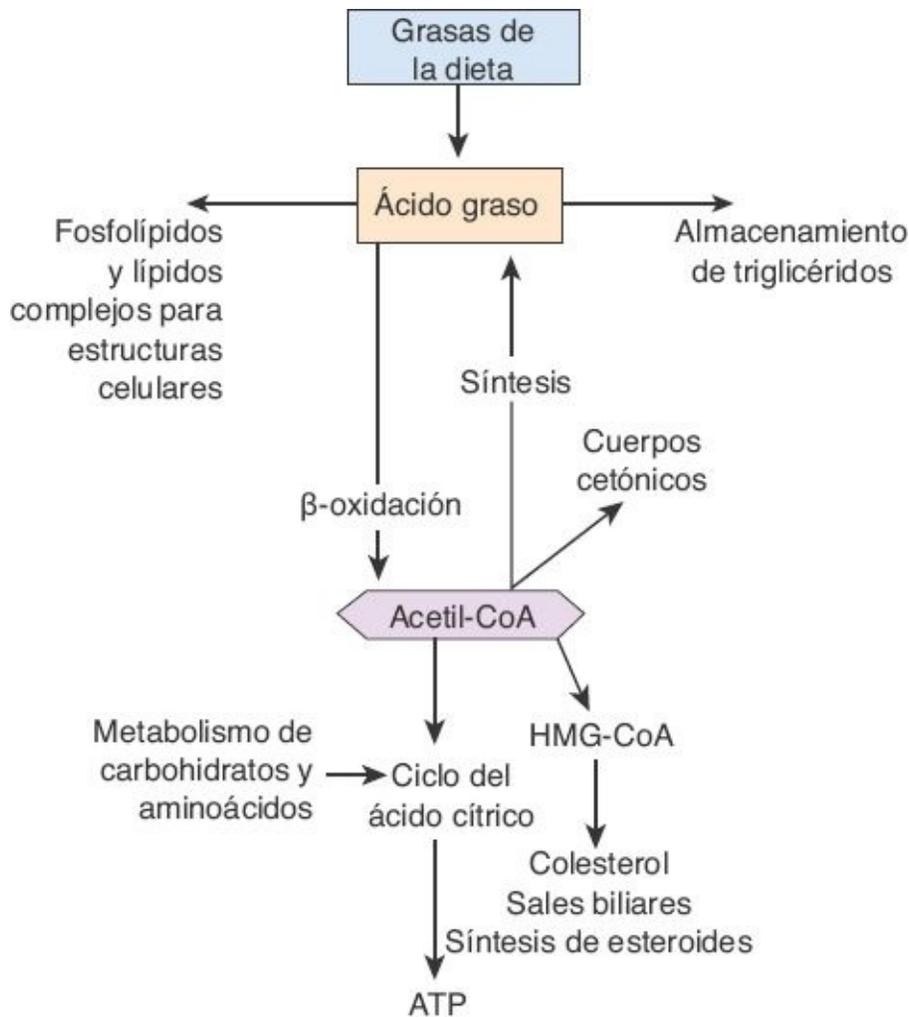


FIGURA 46-6 • Vías hepáticas para el metabolismo lipídico. La β -oxidación degrada los ácidos grasos en unidades de 2 carbonos de acetil-CoA, que se utilizan en el ciclo del ácido cítrico para generar ATP, o para la síntesis de colesterol o cetoácidos que son liberados hacia la sangre para usarse en otros tejidos como fuente de energía.

En el organismo, casi toda la síntesis de lípidos a partir de carbohidratos y proteínas tiene lugar en el hígado. Así, siempre que ingresa una cantidad de carbohidratos mayor a la que puede utilizarse de inmediato, el exceso se convierte en triglicéridos en el hígado. Estos triglicéridos se transportan sobre todo en lipoproteínas de baja densidad (LBD) hacia el tejido adiposo, donde se almacenan.

Producción de bilis y colestasis

La secreción de bilis es esencial para la digestión de las grasas de la dieta y la absorción de éstas y de las vitaminas liposolubles a partir del intestino. El hígado

produce a diario alrededor de 500 ml a 600 ml de bilis de color amarillo-verdoso⁴. La bilis contiene agua, sales biliares, bilirrubina, colesterol y ciertos productos colaterales del metabolismo. De éstos, sólo las sales biliares, que se forman a partir del colesterol, son importantes para la digestión. Los otros componentes dependen de la secreción de sodio, cloruro, bicarbonato y potasio en los conductos biliares.

Las sales biliares tienen un papel importante en la digestión; facilitan la emulsificación de las grasas de la dieta, y son necesarias para la formación de los micelios que transportan a los ácidos grasos y a las vitaminas liposolubles hacia la superficie de la mucosa intestinal para su absorción. El sistema para la recirculación de la bilis, la *circulación enterohepática*, incluye componentes múltiples. El hígado, el árbol biliar, la vesícula biliar, la circulación venosa portal, el intestino delgado, el colon y los riñones, desempeñan algún papel en grado variable. Más del 90% de las sales biliares que ingresan al intestino se reabsorbe hacia la circulación portal por medio de un proceso de transporte activo que tiene lugar en la región distal del íleon⁴. A partir de la circulación portal, las sales biliares se desplazan hacia el interior de las células hepáticas, y se reciclan. Por lo general, las sales biliares pasan por todo este circuito alrededor de 17 veces antes de ser expulsadas en las heces³.

Colestasis

La colestasis representa una disminución del flujo biliar por los canalículos intrahepáticos, y una reducción en la secreción de agua, bilirrubina y ácidos biliares a partir de los hepatocitos. Como consecuencia, los materiales que por lo regular se transfieren hacia la bilis, entre otros la bilirrubina, el colesterol y los ácidos biliares, se acumulan en la sangre⁵. La condición puede derivar de una hepatopatía intrínseca, en cuyo caso se denomina colestasis intrahepática, o de la obstrucción de los conductos biliares mayores, que origina lo que se conoce como *colestasis extrahepática*.

Distintos mecanismos están implicados en la patogénesis de la colestasis. La cirrosis biliar primaria (un trastorno autoinmunitario) y la colangitis esclerosante primaria se deben a trastornos de los canalículos intrahepáticos pequeños y los conductos biliares. En el caso de la obstrucción extrahepática, que puede derivar de afecciones como la colelitiasis, las estenosis del conducto biliar común o de las neoplasias que generan obstrucción, los efectos comienzan con un incremento de la presión dentro de los conductos biliares grandes. Los trastornos genéticos que pueden producir colestasis incluyen la colestasis benigna recurrente, el síndrome de Byler y el síndrome de Alagille. La colestasis

benigna recurrente afecta al transporte de bilis hacia los canalículos⁶. El síndrome de Byler también se conoce como colestasis intrahepática familiar progresiva tipo i. La mutación genética responsable de la enfermedad induce diarrea, prurito e insuficiencia hepática. El gen también se ubica en el intestino delgado y el páncreas, y afecta los sistemas gastrointestinal y endocrino⁷. El síndrome de Alagille es un trastorno autosómico dominante que da origen a una hipoplasia intrahepática que afecta de manera específica los conductos biliares interlobares^{8, 9}. Los pacientes con el síndrome presentan anomalías cardíacas y oftálmicas aunadas a malformaciones esqueléticas, de manera específica en los huesos faciales^{8, 9}.

Las características morfológicas de la colestasis varían según la causa subyacente. La acumulación de pigmento biliar en el hígado es común a todos los tipos de colestasis obstructiva y hepatocelular. En los canalículos biliares dilatados pueden observarse tapones elongados de bilis de color verde-pardo. La ruptura de los canalículos conduce a la extravasación de la bilis y a cambios degenerativos subsecuentes en los hepatocitos circundantes. La colestasis obstructiva prolongada no sólo determina cambios grasos en los hepatocitos, sino la destrucción del tejido conectivo de soporte, lo que da origen a reservorios de bilis que contienen de tritos celulares y pigmento¹⁰. La obstrucción no resuelta conduce a la fibrosis de las vías biliares y, por último, a la cirrosis biliar en fase terminal.

El prurito es el síntoma más frecuente en las personas con colestasis, y quizá esté relacionado con un incremento de los ácidos biliares en el plasma. Pueden desarrollarse xantomas cutáneos (acumulaciones localizadas de colesterol), resultado de la hiperlipidemia y de las anomalías para la excreción del colesterol. Un hallazgo de laboratorio característico es la elevación en la concentración sérica de fosfatasa alcalina, una enzima presente en el epitelio del conducto biliar y la membrana canalicular de los hepatocitos. Otras manifestaciones de la disminución del flujo biliar se asocian con la absorción intestinal, e incluyen insuficiencias nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D y K.

Eliminación de bilirrubina e ictericia

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hem que contienen los eritrocitos viejos. Es la sustancia que confiere a la bilis su color. En el proceso de degradación, la hemoglobina que deriva del eritrocito se degrada para formar biliverdina, que se convierte con rapidez en bilirrubina libre (figura

46-7). Ésta, que es insoluble en el plasma, se transporta en la sangre unida a la albúmina plasmática, pero incluso cuando se da esta unión se sigue nombrando *bilirrubina libre*, para distinguirla de la bilirrubina conjugada. Al tiempo que pasa por el hígado, la bilirrubina libre se traslada a través de la membrana de los hepatocitos y se libera de su molécula de albúmina portadora. Dentro de los hepatocitos, la bilirrubina libre se convierte en bilirrubina conjugada, lo que la hace soluble en la bilis. La bilirrubina conjugada se excreta como un constituyente de la bilis, y en esta forma pasa por los conductos biliares hacia el intestino delgado donde, debido a la acción de la flora intestinal, cerca de la mitad de la bilirrubina se convierte en una sustancia muy soluble denominada *urobilinógeno*. Alrededor de una quinta parte del urobilinógeno que se produce se absorbe hacia la circulación portal, y el remanente se excreta en las heces¹⁰. La mayor parte del urobilinógeno que se absorbe regresa al hígado para volver a excretarse hacia la bilis.

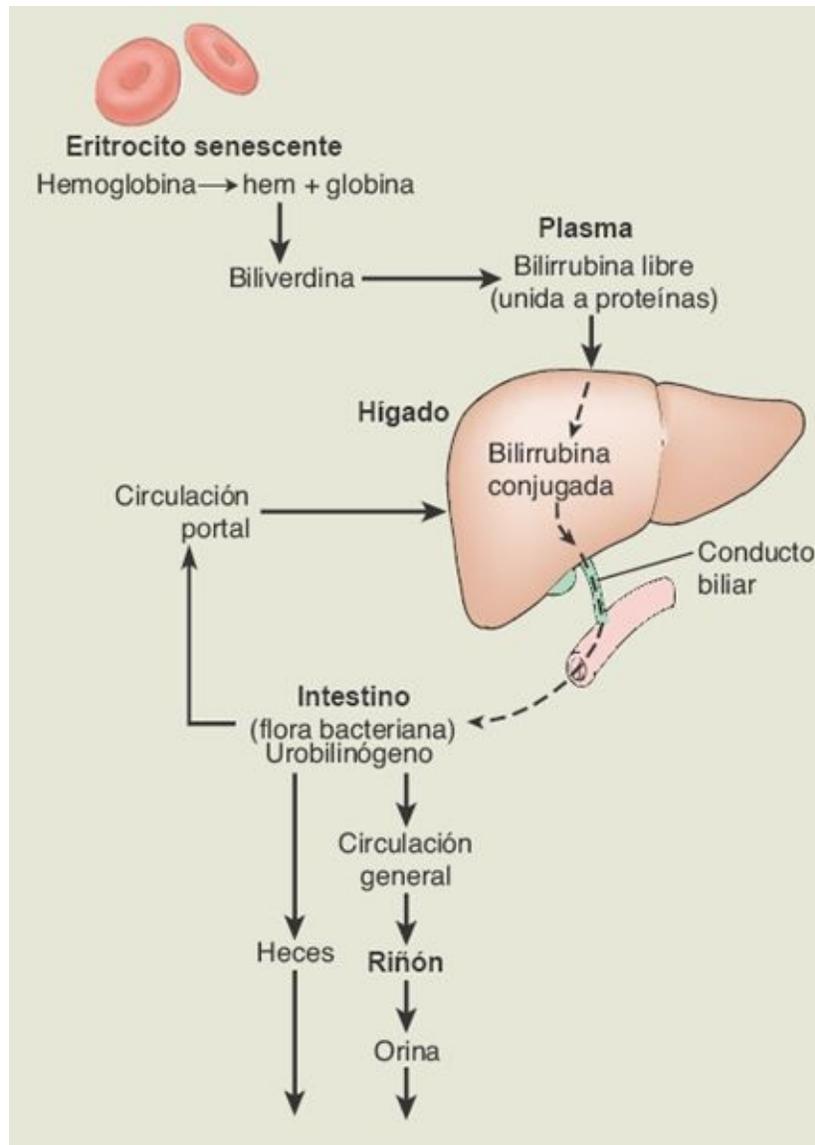


FIGURA 46-7 • Proceso de síntesis, circulación y excreción de la bilirrubina.

Por lo general, en la sangre sólo se detecta una cantidad escasa de bilirrubina; la concentración normal de bilirrubina sérica total es menor de 1,5 mg/dl (17 μmol a 20,5 μmol)¹¹. Las mediciones de bilirrubina realizadas en el laboratorio suelen cuantificar tanto la bilirrubina libre como la conjugada, y también la bilirrubina total. Estos resultados se informan como bilirrubina directa (conjugada) y bilirrubina indirecta (no conjugada o libre).

Ictericia

La ictericia, o la pigmentación amarillenta de la piel y los tejidos profundos, deriva de las concentraciones elevadas anómalas de bilirrubina en la sangre. Se

desarrolla cuando existe un desequilibrio entre la síntesis de bilirrubina y su eliminación. La ictericia se hace evidente cuando las concentraciones de bilirrubina sérica se elevan por encima de 2 mg/dl a 2,5 mg/dl (34,2 μ mol a 42,8 μ mol)^{5,10}. Debido a que la piel normal tiene un tono amarillo, los signos tempranos de la ictericia son muchas veces difíciles de detectar, en particular en personas de piel oscura. La bilirrubina tiene afinidad singular por el tejido elástico. La esclerótica del ojo, que contiene una proporción alta de fibras elásticas, suele ser una de las primeras estructuras en que puede detectarse la ictericia (figura 46-8).



FIGURA 46-8 • Ictericia en la esclerótica, por hepatitis (de Jensen S (2011). *Nursing health assessment: A best practice approach* (p. 374). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Las 5 causas principales de ictericia son la destrucción excesiva de eritrocitos, las anomalías en la captación de la bilirrubina en los hepatocitos, la disminución de la conjugación de la bilirrubina, la obstrucción al flujo biliar en los canalículos de los lobulillos hepáticos o en los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos, y la excesiva síntesis extrahepática de bilirrubina¹². Desde el punto de vista anatómico, la ictericia puede clasificarse como prehepática, intrahepática y poshepática. El cuadro 46-1 enumera las causas comunes de estos tipos de ictericia.

La causa primordial de ictericia prehepática es la hemólisis excesiva de los eritrocitos. La ictericia hemolítica se desarrolla cuando los eritrocitos se destruyen a una velocidad que excede la capacidad del hígado para eliminar la bilirrubina de la sangre. Puede presentarse tras una reacción hemolítica posterior a una transfusión sanguínea, por una disminución del período de vida de los eritrocitos donados, o en trastornos como la esferocitosis hereditaria, en la que

las membranas eritrocitarias son defectuosas, o bien en la enfermedad hemolítica del recién nacido. Cuando se presenta una hemorragia interna también puede existir una producción excesiva de bilirrubina al tiempo que tiene lugar la reabsorción de la sangre. Además, los trastornos que generan una eritropoyesis ineficaz pueden incrementar la generación de bilirrubina¹⁰. La hiperbilirrubinemia neonatal se debe a un aumento en la producción de bilirrubina en los recién nacidos y a su capacidad limitada para excretarla entre los días 0 y 14 de vida¹⁰. Los neonatos prematuros se encuentran en un riesgo particular debido a que sus eritrocitos tienen una vida más corta y una tasa de recambio mayor. En la ictericia prehepática el trastorno pigmentario es leve, se eleva la bilirrubina no conjugada, las heces tienen coloración normal y no se detecta bilirrubina en la orina.

La ictericia intrahepática o hepatocelular se debe a trastornos que afectan de manera directa la capacidad del hígado para retirar la bilirrubina de la sangre o conjugarla, de tal forma que pueda ser eliminada en la bilis. La enfermedad de Gilbert se hereda como rasgo dominante y provoca una disminución, del 66% en promedio, del retiro de la bilirrubina de la sangre. El trastorno es benigno y bastante común, con una tasa de prevalencia aproximada del 8%¹². Las personas afectadas son asintomáticas, excepto por una concentración un poco elevada de bilirrubina no conjugada e ictericia leve. La conjugación de la bilirrubina se encuentra comprometida siempre que las células hepáticas se dañan, cuando el transporte de bilirrubina hacia el interior de los hepatocitos se vuelve deficiente o cuando se carece de las enzimas necesarias para conjugarla. Las hepatopatías, como la hepatitis y la cirrosis, son las causas más frecuentes de ictericia intrahepática. Los fármacos, como el anestésico halotano, anticonceptivos orales, estrógenos, esteroides anabólicos, isoniazida, rifampicina y clorpromazina también pueden estar implicados en este tipo de ictericia. La ictericia intrahepática o hepatocelular suele interferir con todas las fases del metabolismo de la bilirrubina: captación, conjugación y excreción. Tanto la bilirrubina conjugada como la no conjugada se encuentran elevadas; con frecuencia la orina es oscura debido a la presencia de bilirrubina en ella, y la fosfatasa alcalina sérica muestra un aumento ligero.

RECUADRO 46-1

CAUSAS DE ICTERICIA

Prehepáticas (destrucción excesiva de eritrocitos)

Reacción hemolítica a la hemotransfusión

Trastornos hereditarios del eritrocito

Drepanocitosis.

Talasemia.

Esferocitosis.

Trastornos hemolíticos adquiridos.

Enfermedad hemolítica del recién nacido.

Anemias hemolíticas autoinmunitarias.

Intrahepáticas

Disminución de la captación de bilirrubina en el hígado.

Disminución de la conjugación de la bilirrubina.

Daño hepatocelular.

Hepatitis.

Cirrosis.

Cáncer hepático.

Colestasis inducida por fármacos.

Poshepáticas (obstrucción al flujo biliar)

Trastornos estructurales del conducto biliar.

Colelitiasis.

Atresia congénita de los conductos biliares extrahepáticos.

Obstrucción del conducto biliar por tumores.

La ictericia poshepática u obstructiva, también denominada *ictericia colestásica*, tiene lugar cuando existe obstrucción al flujo biliar entre el hígado y el intestino; la obstrucción podría ubicarse en cualquier punto entre la unión del conducto hepático derecho o izquierdo y el sitio en que el conducto biliar se abre en el intestino. Entre las causas se encuentran la estenosis del conducto biliar, los litos vesiculares y los tumores del conducto biliar o del páncreas. La bilirrubina conjugada suele mostrar elevación; las heces tienen color blanquecino debido a la carencia de bilirrubina en la bilis; la orina es oscura; las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina muestran incremento marcado, y los niveles de aminotransferasa muestran aumento discreto. Las concentraciones sanguíneas de ácidos biliares suelen ser altas en la ictericia obstructiva. Al tiempo que los ácidos biliares se acumulan en la sangre, se desarrolla prurito. El prurito que precede a la ictericia es común en la ictericia obstructiva.

Pruebas de función hepatobiliar

En la mayoría de los casos, la anamnesis y exploración física aportan información clave sobre la función hepática. Las pruebas diagnósticas ayudan a evaluar la actividad del hígado y el grado de daño que presenta el órgano. Las pruebas de laboratorio se utilizan con frecuencia para valorar la función hepática y confirmar el diagnóstico de hepatopatía.

Las pruebas de función hepática, que incluyen las concentraciones séricas de enzimas hepáticas, se usan para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, diferenciar entre los distintos trastornos, determinar la gravedad del padecimiento existente y vigilar las respuestas al tratamiento establecido¹³. Los valores elevados en las pruebas de enzimas séricas suelen indicar la existencia de lesión hepática antes que otros indicadores de la función hepática. Las enzimas clave son la aminotransferasa de alanina (ATL) y la aminotransferasa de aspartato (ATS), que se encuentran en todos los hepatocitos. La ATL es específica del hígado, en tanto que la ATS deriva de órganos distintos al hígado. En la mayor parte de los casos de daño hepático existen incrementos paralelos de la ATL y la ATS. El aumento más radical se observa en los casos de lesión hepatocelular aguda, como sucede en la hepatitis viral, la lesión hipóxica o isquémica, la lesión tóxica aguda o el síndrome de Reye.

La capacidad de síntesis del hígado se refleja en las mediciones de las concentraciones de proteínas séricas y el tiempo de protrombina (es decir, síntesis de factores de la coagulación). La hipoalbuminemia secundaria a la depresión de la síntesis puede complicar la hepatopatía grave. Suelen presentarse insuficiencias de los factores de la coagulación V y los dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X).

La bilirrubina sérica, la gammaglutamiltransferasa (GGT), la 5'-nucleotidasa y la fosfatasa alcalina miden la función excretora del hígado. La fosfatasa alcalina y la 5'-nucleotidasa se identifican en las membranas ubicadas entre los hepatocitos y el conducto biliar, y son liberadas por trastornos que afectan al conducto biliar³. La GGT se localiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y en las células epiteliales del conducto biliar. Se cree que participa en el transporte de los aminoácidos y los péptidos hacia el interior de los hepatocitos. La cuantificación de la GGT puede resultar útil para el diagnóstico de consumo excesivo de alcohol y es un indicador de enfermedad hepatobiliar¹⁴.

La ecografía aporta información sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo del hígado. Ha sustituido en gran medida a la colangiografía para la detección de litos en la vesícula biliar o el árbol biliar. La tomografía computarizada (TC) aporta información similar a la que se obtiene con la

ecografía. Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han probado ser útiles en algunos trastornos. La angiografía selectiva de las arterias celíaca, mesentérica superior o hepática, puede utilizarse para visualizar la circulación hepática o portal. Una biopsia hepática constituye un medio para analizar el tejido hepático sin cirugía. Existen varias técnicas para obtener tejido hepático: biopsia hepática percutánea, que recurre a una aguja para succión, corte, o corte de carga con resorte¹¹; biopsia hepática laparoscópica, y biopsia con aguja fina, que se lleva a cabo con guía ultrasonográfica o con TC¹⁵. El método a utilizar depende del número de especímenes que se requiere y de la cantidad de tejido necesario para la evaluación. La biopsia hepática laparoscópica constituye un medio para examinar las masas abdominales, evaluar la ascitis de causa desconocida y realizar el estadiaje de los cánceres hepáticos.

EN RESUMEN

El sistema hepatobiliar está conformado por el hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares. El hígado es el órgano más grande del organismo y, en relación con sus funciones, uno de los más versátiles. Se localiza entre el tubo gastrointestinal y la circulación sistémica; la sangre venosa del intestino fluye a través del hígado antes de regresar al corazón. De esta manera, los nutrientes pueden ser extraídos para su procesamiento y almacenamiento, y las bacterias y otros materiales

extraños pueden ser retirados por las células de Kupffer antes de que la sangre regrese a la circulación sistémica.

El hígado sintetiza grasas, glucosa y proteínas plasmáticas. Otras de sus funciones importantes incluyen la desaminación de los aminoácidos, la conversión del amoníaco en urea, y la interconversión de los aminoácidos y otros compuestos que son fundamentales para los procesos metabólicos del organismo. El hígado produce a diario entre 500 ml y 600 ml de bilis amarilloverdosa. La bilis funge como un vehículo para la excreción de la bilirrubina, el colesterol y ciertos productos del metabolismo orgánico, y contiene sales biliares esenciales para la digestión de las grasas y la absorción de las vitaminas liposolubles. El hígado también retira, conjuga y secreta la bilirrubina hacia la bilis. La ictericia se presenta cuando la bilirrubina se acumula en la sangre. Esto puede presentarse debido a una destrucción excesiva de

eritrocitos, incapacidad del hígado para retirar y conjuguar la bilirrubina, o a la obstrucción del flujo biliar.

Las pruebas de función hepática, en las que se incluyen las concentraciones séricas de aminotransferasas, se utilizan para valorar la lesión a los hepatocitos. La bilirrubina sérica, la GGT, la 5'-nucleotidasa y la fosfatasa alcalina se usan como medidas de la función de excreción hepática; la ecografía, la TC y la IRM para evaluar las estructuras hepáticas. La angiografía puede usarse para visualizar la circulación hepática o portal, mientras que la biopsia hepática permite obtener especímenes tisulares para el análisis microscópico.



TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y BILIAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar 3 vías por las que los medicamentos y otras sustancias se metabolizan o inactivan en el hígado, y dar ejemplos de hepatopatías relacionadas con los efectos tóxicos de los fármacos y los químicos.
- Comparar las hepatitis A, B, C, D y E en términos de la fuente de

infección, período de incubación, manifestaciones agudas de la enfermedad, desarrollo de enfermedad crónica y estado del portador.

- Describir la base fisiológica de la hipertensión portal y relacionarla con el desarrollo de la ascitis, las várices esofágicas y la esplenomegalia.

Las estructuras del sistema hepatobiliar se encuentran sujetas a muchas de las mismas condiciones patológicas que afectan a otros sistemas corporales: lesión por medicamentos y toxinas; infección, inflamación y respuestas inmunitarias; trastornos metabólicos y neoplasias. Esta sección se centra en las alteraciones de la función hepática que derivan de la lesión inducida por fármacos; la hepatitis viral y autoinmunitaria; los trastornos intrahepáticos del árbol biliar; la enfermedad hepática inducida por alcohol; la cirrosis, la hipertensión portal y la insuficiencia hepática; y el cáncer hepático.

Trastornos por hepatotoxicidad

En virtud de sus muchos sistemas enzimáticos implicados en las transformaciones y las modificaciones bioquímicas, el hígado desempeña un papel importante en el metabolismo de muchos fármacos y sustancias químicas. El hígado es en particular importante en función del metabolismo de sustancias liposolubles que no pueden excretarse de manera directa a través de los riñones. Es central para la disposición metabólica de casi todos los medicamentos y las sustancias extrañas. Por ende, la toxicidad hepática inducida por fármacos es una complicación potencial del consumo de muchos medicamentos.

Metabolismo de fármacos y hormonas

Se reconocen 3 tipos principales de reacciones que están implicadas en la detoxificación hepática y el metabolismo de los fármacos y otros químicos:

1. Reacciones de fase 1, que implican la modificación o la inactivación química de una sustancia.
2. Reacciones de fase 2, que implican la conversión de sustancias liposolubles en derivados hidrosolubles.
3. Reacciones de fase 3, que implican la secreción de la sustancia, sus metabolitos o sus conjugados como parte de la bilis¹⁶.

Los 3 tipos de reacciones pueden estar vinculados, lo que depende de la composición de la sustancia que se va a eliminar. Por ejemplo, muchos

reactantes de la fase 1 no son hidrosolubles y, así, deben experimentar una reacción subsecuente de fase 2 para poder eliminarse. Estas reacciones, que se denominan *biotransformaciones*, son elementos importantes a considerar en el tratamiento farmacológico.

Reacciones de fase 1. Las *reacciones de fase 1* generan la modificación de grupos de medicamentos reactivos mediante oxidación, reducción, hidroxilación u otras reacciones químicas. Casi todas las enzimas que metabolizan fármacos se ubican en las membranas lipofílicas del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos. Cuando las membranas se degradan y separan en el laboratorio, se reconstituyen en vesículas denominadas *microsomas*. Las enzimas en estas membranas a menudo se denominan *enzimas microsómicas*. Las enzimas implicadas en la mayoría de los procesos de oxidación-reducción de fase 1 son productos de una superfamilia de genes que cuenta con casi 300 miembros¹⁷. Estos genes codifican una serie de isoenzimas microsómicas que constituyen el sistema citocromo (CYP) P450 (el nombre citocromo P450 deriva de las propiedades espectrales [absorción de luz a 450 nm] de las hemoproteínas que participan en los procesos de oxidación-reducción). Los productos genéticos de muchos de los genes *CYP* se han identificado y seguido hasta el metabolismo de fármacos específicos y a interacciones potenciales entre los medicamentos. Cada familia de genes es responsable de ciertos procesos del metabolismo de fármacos, y cada miembro de la familia toma a su cargo funciones específicas del metabolismo medicamentoso. Por ejemplo, la familia del gen *CYP3* contiene una subfamilia A y varios genes numerados 1, 2, 3 y así, sucesivamente. Por ejemplo, la enzima principal para el metabolismo de la eritromicina en el humano es CYP3A4¹⁷.

Muchos miembros genéticos del sistema CYP pueden sufrir inducción o supresión de su actividad al tiempo que se realiza la tarea de metabolizar fármacos. Por ejemplo, estimulantes como el alcohol y los barbitúricos pueden inducir a ciertos miembros para incrementar la producción de enzimas, acelerar el metabolismo farmacológico y disminuir la acción farmacológica de la sustancia y los fármacos coadministrados que recurren al mismo miembro del sistema CYP. En el caso de los fármacos que se metabolizan para obtener productos intermedios reactivos, la inducción enzimática puede exacerbar la toxicidad tisular mediada por fármacos. En el sistema del citocromo las enzimas también pueden ser inhibidas por fármacos. Por ejemplo, los medicamentos que contienen imidazoles, como la cimetidina (un fármaco bloqueador de los receptores de histamina tipo 2 utilizado para reducir la secreción de ácido gástrico) y el ketoconazol (un antimicótico) inhiben de manera efectiva el

metabolismo de la testosterona¹⁷. Los contaminantes ambientales son asimismo capaces de inducir la actividad de los genes *CYP*. Por ejemplo, la exposición al benzo[a]pireno, que se identifica en el humo del tabaco, la carne asada con carbón y otros productos orgánicos de la pirólisis, induce a los miembros de la familia *CYP* y altera las tasas de metabolismo de algunos fármacos.

Reacciones de fase 2. Las *reacciones de fase 2*, que implican la conversión de derivados liposolubles en sustancias hidrosolubles, pueden seguir a las reacciones de fase 1 o proceder de manera independiente. La conjugación, que catalizan las enzimas del retículo endoplásmico que acoplan al medicamento con algún compuesto endógeno activado para hacerlo más hidrosoluble, es una de las reacciones más comunes de esta fase. Si bien muchos fármacos hidrosolubles y sustancias endógenas se excretan sin cambios en la orina o la bilis, las sustancias liposolubles tienden a acumularse en el organismo, a menos que se conviertan en compuestos menos activos o metabolitos hidrosolubles. En general, los conjugados son más solubles que el compuesto original y carecen de actividad farmacológica. Debido a que los sustratos endógenos que se utilizan para el proceso de conjugación se obtienen a partir de la dieta, la nutrición desempeña un papel crítico en las reacciones de fase 2.

Una vía alternativa para la conjugación que depende del citocromo P450 es importante para la detoxificación de productos reactivos del metabolismo intermedio. Esta vía recurre al tiol, una sustancia con sulfuro denominada *glutación*, que se usa para la conjugación de fármacos que forman grupos electrofílicos con potencial dañino. El glutación se depleta durante el proceso de detoxificación y debe restituirse de manera constante mediante compuestos obtenidos de la dieta o con fármacos que contienen cisteína, como la *N*-acetilcisteína¹⁷. La vía del glutación es central para la detoxificación de distintos compuestos, entre otros, el acetaminofén (paracetamol), un medicamento analgésico de venta sin receta. El metabolismo del acetaminofén implica una reacción de fase 2. Por lo regular, la capacidad de los reactantes de esta fase 2 es mucho mayor que la que se requiere para metabolizar las dosis recomendadas del medicamento. Sin embargo, en situaciones en que las dosis de acetaminofén son excesivas, la capacidad del sistema de fase 2 se excede y el fármaco se transforma en metabolitos tóxicos que pueden inducir necrosis del hígado si se les permite acumularse. En esta situación, la vía del glutación desempeña un papel fundamental en la detoxificación de estos metabolitos. Dado que las reservas de glutación se depletan con rapidez, el medicamento *N*-acetilcisteína, que actúa como un sustituto del glutación, se utiliza como tratamiento en caso de sobredosis de acetaminofén¹⁸. El consumo crónico de alcohol disminuye las

reservas de glutatión e incrementa el riesgo de toxicidad por acetaminofén.

Reacciones de fase 3. Las *reacciones de fase 3* implican la secreción de los medicamentos, los metabolitos de los medicamentos o los conjugados de los fármacos hacia la bilis. Las proteínas del cajón de unión al ATP tienen participación intrincada en este proceso. Un ejemplo lo constituyen las proteínas de resistencia a fármacos múltiples de los tipos 1, 2 y 3, que transportan medicamentos catiónicos y sus conjugados hacia la bilis¹⁶.

Además de su papel en el metabolismo de los medicamentos y los químicos, el hígado es responsable de la inactivación o la modificación de las hormonas. La insulina y el glucagón se inactivan por medio de proteólisis o desaminación. La tiroxina y la triyodotironina se metabolizan mediante reacciones que implican desyodación. Las hormonas esteroides, como los glucocorticoides, se inactivan primero por medio de una reacción de fase 1, y luego se conjugan por medio de una reacción de fase 2.

Hepatopatía inducida por fármacos

Como órgano principal para el metabolismo de los fármacos y la destoxificación en el organismo, el hígado se encuentra sujeto a un potencial de daño por una enorme variedad de químicos farmacéuticos y ambientales. Muchos de los fármacos de consumo de tratamiento amplio, entre otros los productos «naturales» que se venden sin receta, pueden inducir lesión hepática. En un estudio multicéntrico reciente, el 10% de 300 casos de lesión hepática inducida por fármacos pudo atribuirse al consumo de productos herbolarios¹⁹.

Distintos factores del hospedero contribuyen a la susceptibilidad a la hepatopatía inducida por fármacos, entre otros, la predisposición genética, las diferencias de edad, la hepatopatía crónica subyacente, la dieta y el consumo de alcohol, así como el consumo de fármacos con interacciones múltiples. En un estudio reciente en que se analizó a 1198 pacientes con insuficiencia hepática aguda, se identificó la lesión hepática inducida por fármacos como causa de la insuficiencia en el 11,1% de los casos²⁰. El diagnóstico temprano de la hepatopatía inducida por fármacos es importante, ya que el retiro de la sustancia resulta curativo en la mayoría de los casos.

Los medicamentos y químicos pueden ejercer sus efectos al inducir lesión o muerte en el hepatocito, o por daño hepático colestásico, secundario al daño a las estructuras de drenaje biliar¹⁶. Las reacciones medicamentosas pueden ser predecibles a partir de la estructura química de la sustancia y sus metabolitos, o bien impredecibles (idiosincrásicas), es decir, que dependen de características individuales de la persona que recibe el fármaco.

Lesión hepatotóxicas directa. Se sabe que algunos medicamentos tienen efectos tóxicos sobre el hígado; esto, como consecuencia de su estructura química y la forma en que se metabolizan en ese órgano. El daño hepático directo con frecuencia depende de la edad y la dosis. Las reacciones hepatotóxicas directas suelen ser una característica reconocida en ciertos medicamentos. Por lo general, derivan del metabolismo de la sustancia y la generación de metabolitos tóxicos. Dada la mayor actividad de las enzimas para metabolizar los fármacos en las zonas centrales del hígado, éstos a menudo inducen necrosis centrolobulillar. El acetaminofén, los antimicrobianos, los medicamentos antipsicóticos, los hipolipemiantes y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los que la mayoría de las veces se asocian a la lesión hepática aguda²¹. La toxicidad por acetaminofén se caracteriza por elevaciones marcadas de los valores de ATL y ATS, con elevación mínima de la fosfatasa alcalina. Las concentraciones de bilirrubina muestran incremento en forma invariable, y el pronóstico a menudo es peor cuando la necrosis hepatocelular está acompañada por ictericia.

Reacciones idiosincrásicas. En contraste con las reacciones medicamentosas hepatotóxicas directas, las reacciones por idiosincrasia son impredecibles, no se relacionan con la dosis y en ocasiones se acompañan de características que sugieren una reacción alérgica. En algunos casos, la reacción deriva de manera directa de un metabolito que se produce sólo en determinadas personas, según una predisposición genética. Por ejemplo, ciertos individuos tienen capacidad de acetilar con rapidez la isoniazida, un fármaco antifímico.

Reacciones colestásicas. Las reacciones medicamentosas colestásicas dan origen a una disminución en la secreción de la bilis o a la obstrucción del árbol biliar. La colestasis intrahepática aguda es uno de los tipos más frecuentes de reacción idiosincrásica medicamentosa. Entre los fármacos en que se reconoce la inducción de estas reacciones se encuentran el estradiol; la clorpromazina, un antipsicótico, y algunos antibióticos, como amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina y nafcilina. En forma característica, las reacciones medicamentosas colestásicas se distinguen por un desarrollo temprano de ictericia y prurito, con alteraciones escasas en la sensación de bienestar general de la persona. Los síntomas de colestasis aguda inducida por fármacos ceden una vez que la sustancia se retira, pero la función secretora biliar se recupera a una velocidad más lenta que la que se observa para la función del hígado mismo²².

Hepatitis crónica. Algunos fármacos inducen una variante más indolente de

daño hepático que tiene similitud estrecha con la hepatitis autoinmunitaria. La identificación temprana de la hepatitis crónica relacionada con medicamentos suele ser difícil. La cirrosis puede desarrollarse antes de que se diagnostique la hepatitis. Reconocer el medicamento responsable del daño hepático puede ser complejo en forma retrospectiva si la persona ha estado consumiendo alcohol o utilizando distintos fármacos.

PUNTOS CLAVE

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

- Las enfermedades de los hepatocitos alteran las funciones metabólicas y de síntesis del hígado, para generar trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas; en el metabolismo y la eliminación de fármacos, hormonas, toxinas, amoníaco y bilirrubina de la sangre, y para la interconversión de los aminoácidos y la síntesis de proteínas. El aumento en las concentraciones de aminotransferasas en el suero revela la presencia de daño al hepatocito.
- Las enfermedades del sistema de drenaje biliar obstruyen el flujo de la bilis e interfieren con la eliminación de las sales biliares y la bilirrubina para generar daño hepático colestásico, debido a la acumulación de bilis en los lóbulos del hígado. El incremento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina señala la presencia de daño hepático colestásico.

Hepatitis viral

La hepatitis hace referencia a la inflamación del hígado. Puede ser causada por virus hepatotrópicos que afectan de manera primordial las células hepáticas o hepatocitos, por mecanismos autoinmunitarios o reacciones por fármacos y toxinas, o bien ser secundaria a otros trastornos sistémicos. Los virus que inducen enfermedad sistémica y pueden afectar al hígado incluyen al virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), capaz de generar hepatitis leve durante la fase aguda; el citomegalovirus, en particular en neonatos y personas con inmunosupresión; los herpesvirus, y los enterovirus.

Los virus hepatotrópicos conocidos incluyen al virus de la hepatitis A (VHA), al virus de la hepatitis B (VHB), al virus δ asociado con el virus de la hepatitis B (VHD), al virus de la hepatitis C (VHC) y al virus de la hepatitis E

(VHE). Si bien todos éstos pueden inducir hepatitis aguda, difieren en cuanto al modo de transmisión y período de incubación; el mecanismo, grado y cronicidad del daño hepático, y la capacidad para evolucionar al estado de portador. La presencia de antígenos virales y sus anticuerpos puede determinarse mediante pruebas de laboratorio. Los estudios epidemiológicos han indicado que algunos casos de hepatitis infecciosa se deben a otros factores. Un agente viral similar al VHC se clonó e identificó como virus de la hepatitis G (VHG), también denominado GBV-C²³. Se ha identificado evidencia de VHG en el 2% de los donadores de sangre en Estados Unidos²⁴. Sin embargo, el VHG no se vincula con alguna hepatopatía o con exacerbaciones de la enfermedad hepática²³.

Etiología y patogénesis

Existen 2 mecanismos de lesión hepática en la hepatitis viral: la lesión celular directa y la inducción de respuestas inmunitarias contra los antígenos virales. Los mecanismos de la lesión han sido estudiados en forma más detallada para el VHB. Se piensa que el grado de inflamación y necrosis depende de la respuesta inmunitaria de la persona. En concordancia, podría esperarse que una respuesta inmunitaria rápida durante la fase aguda de la infección indujera lesión celular, pero que al mismo tiempo eliminara al virus. Así, los pacientes que responden con menos síntomas y con una respuesta inmunitaria marginal tienen menos probabilidad de eliminar al virus, por lo que los hepatocitos que expresan a los antígenos virales persisten, lo que conduce a un estado de cronicidad o de portación crónica. La hepatitis fulminante puede explicarse desde la perspectiva de una respuesta inmunitaria acelerada con necrosis hepática intensa.

La evolución clínica de la hepatitis viral determina distintos síndromes, lo que incluye la infección asintomática con sólo evidencia serológica del trastorno, la hepatitis aguda, el estado de portador sin enfermedad clínica aparente o con hepatitis crónica, la hepatitis crónica con o sin evolución a cirrosis, o a la enfermedad fulminante con desarrollo temprano de insuficiencia hepática. No todos los virus hepatotrópicos provocan cada uno de los síndromes clínicos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones agudas de la hepatitis viral pueden dividirse en 3 fases: el período prodrómico o preictérico, el período ictérico y el período de recuperación. Las manifestaciones del primer período varían de lo abrupto a lo insidioso, con malestar general, mialgias, artralgiás, tendencia a la fatiga y anorexia²⁵. También pueden presentarse síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito y diarrea o constipación²⁵. Las concentraciones séricas de ATS

y ATL muestran incrementos variables durante el período preictérico de la hepatitis aguda y preceden la elevación de la bilirrubina que acompaña al inicio de la fase icterica o de ictericia de la infección. En caso de presentarse, la fase icterica suele seguir a la fase prodrómica, entre 7 y 14 días después. Las personas desarrollan hipersensibilidad a la palpación en torno al área del hígado, pérdida ponderal leve y angiomas en araña²⁵. La ictericia tiene menos probabilidad de presentarse en la infección por VHC²⁶. La fase de recuperación se caracteriza por un incremento en la sensación de bienestar, la recuperación del apetito y la resolución de la ictericia. La enfermedad aguda suele ceder de manera gradual en un período de 2 a 12 semanas, con una recuperación clínica completa en un lapso que va de 1 a 4 meses, según el tipo de hepatitis²⁵. La infección por VHB y VHC puede inducir un *estado de portador*, en que la persona no presenta síntomas pero alberga al virus y puede, por ende, transmitir la enfermedad^{27, 28}. También hay evidencia que indica que existe un estado de portador para la infección por VHD, pero no para la infección por VHA. Existen 2 tipos de portadores: los sanos, que tienen escasos efectos o carecen de ellos, y los que presentan enfermedad crónica, que pueden o no presentar síntomas. Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar el estado de portador son la edad en el momento de la infección y la condición inmunitaria. Para las infecciones que se desarrollan en una fase temprana de la vida, como en los neonatos con madres con infección por VHB, el estado de portador puede presentarse hasta en el 90% de los casos²⁵. Otras personas con riesgo elevado de convertirse en portadores son las que presentan anomalías de la inmunidad, las que han recibido transfusiones o hemoderivados en ocasiones múltiples, quienes se encuentran en hemodiálisis y las personas con adicción a drogas.

Hepatitis A

La hepatitis A se debe al VHA, un virus pequeño y sin cubierta que cuenta con una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN). Por lo general es una enfermedad benigna y autolimitada; no obstante, puede inducir hepatitis fulminante aguda y muerte, o hacer necesario el trasplante en el 0,15% al 0,2% de los casos²⁹.

Etiología y patogénesis. La hepatitis A se contrae de manera primordial por vía orofecal³⁰. Cuenta con un período breve de incubación, de 14 a 28 días³¹. El virus se multiplica en el hígado y se excreta en la bilis, para eliminarse en las heces. La eliminación fecal del VHA tiene lugar durante las 2 primeras semanas de la enfermedad³⁰. Ésta se presenta a menudo de manera esporádica o en epidemias. El consumo de leche o agua contaminadas, así como de moluscos

obtenidos de aguas infectadas, son vías bastante comunes para la transmisión. Las personas que viajan a otros países y no se han expuesto antes al virus corren un riesgo especial. Debido a que los niños pequeños se mantienen asintomáticos, desempeñan un papel importante en la diseminación de la enfermedad. Las instituciones que albergan a gran número de personas (por lo general, niños) a veces son afectadas por alguna epidemia de hepatitis A. La conducta oral y la falta de entrenamiento para las evacuaciones favorecen la infección viral entre niños que acuden a guarderías preescolares, que luego llevan el virus a casa, hasta sus hermanos mayores y progenitores. Por lo regular, la hepatitis A no se transmite mediante la transfusión de sangre o de derivados del plasma, lo que, se presume, se debe a que su período corto de viremia suele coincidir con la enfermedad clínica, así que el trastorno resulta aparente y no se aceptan las donaciones de sangre.

Manifestaciones clínicas. El inicio de los síntomas suele ser abrupto, e incluir fiebre, malestar general, náuseas, anorexia, malestar abdominal, coluria e ictericia. Los síntomas de presentación varían según la edad, y la gravedad de éstos aumenta en los grupos de mayor edad³¹. Los niños menores de 6 años con frecuencia son asintomáticos y pocos desarrollan ictericia. La enfermedad en niños mayores y adultos es por lo regular sintomática, y la ictericia se desarrolla en alrededor del 70% de los casos³¹. En general, los síntomas persisten durante alrededor de 2 meses, pero pueden durar más. El VHA no genera hepatitis crónica ni induce un estado de portador.

Marcadores serológicos. Los anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) aparecen en una fase temprana de la enfermedad y tienden a persistir en el suero (figura 46-9). Los anticuerpos tipo inmunoglobulina (Ig) M suelen presentarse durante la primera semana de la enfermedad sintomática y disminuyen con lentitud en un período de 3 a 4 meses. Su presencia coincide con una disminución de la eliminación fecal del virus. Las concentraciones máximas de IgG se desarrollan después de un mes de iniciada la enfermedad y pueden persistir durante toda la vida; aportan inmunidad protectora a largo plazo contra la reinfección³⁰. La IgM anti-VHA revela la presencia de hepatitis A aguda, en tanto que la IgG anti-VHA sólo permite documentar una infección previa.

Inmunización. Se dispone de una vacuna contra el virus de hepatitis A³². La inmunización pretende sustituir el consumo de inmunoglobulina en personas con riesgo elevado de exposición al VHA; entre otras, quienes viajan a otros países, a regiones en donde el saneamiento es deficiente y existen tasas altas de

infección endémica por VHA; los niños que viven en comunidades con tasas altas de infección por VHA, los varones homosexuales activos y los usuarios de drogas ilícitas. Las personas con hepatopatía crónica preexistente también pudieran beneficiarse con la inmunización. La vacunación de quienes muestran un aumento en el potencial de transmitir la enfermedad (p. ej., manipuladores de alimentos) también pudiera derivar en beneficio para la salud pública. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron en fecha reciente la vacunación de los niños en los estados, condados y comunidades con tasas altas de infección³³. Dado que la vacuna aporta poco beneficio para la prevención de la hepatitis en personas con exposición conocida al VHA, en ellas se recomienda la administración de IgG.

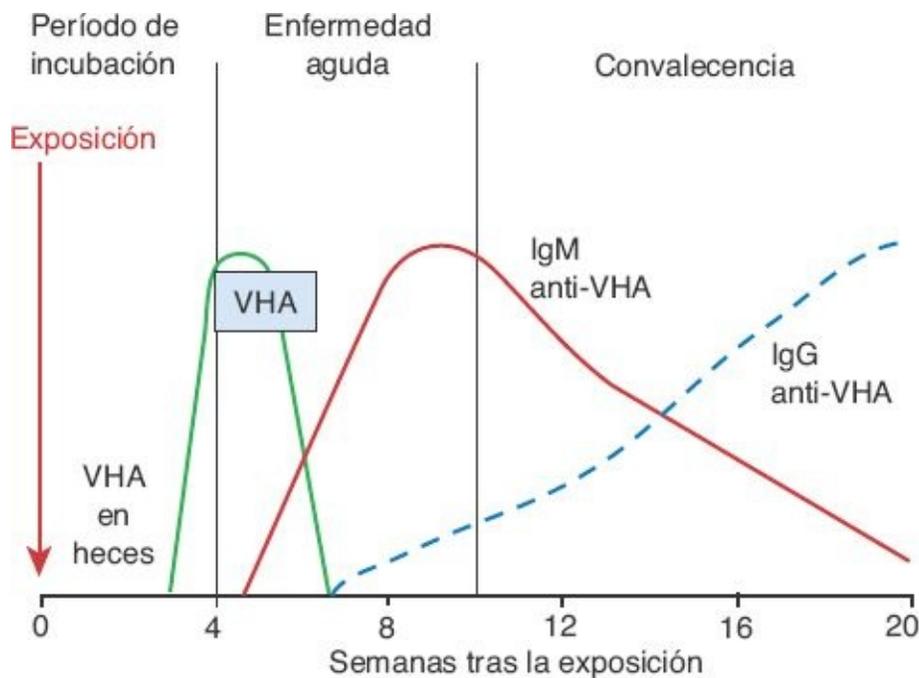


FIGURA 46-9 • Secuencia de eliminación fecal del virus de la hepatitis A (VHA), viremia por VHA, y cambios de los anticuerpos contra el VHA (anti-VHA IgM e IgG) en la hepatitis A.

Hepatitis B

La hepatitis B se debe al VHB, un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena³⁴. El virión completo, también conocido como *partícula Dane*, está constituido por una cubierta externa y una nucleocápside interna que contiene el ADN del VHB y la polimerasa del ADN (figura 46-10)³⁵. La infección por VHB puede inducir hepatitis aguda, hepatitis crónica, evolución de hepatitis crónica a cirrosis, hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva y estado de portador. También participa en el desarrollo de la hepatitis D (hepatitis δ).

En todo el mundo, 350 millones de personas padecen infecciones a largo plazo por el VHB³⁶. En Estados Unidos, la incidencia de hepatitis B aguda disminuyó en un 82% desde 1991, debido a una iniciativa nacional³⁷. En 2006, la incidencia general (1,6 casos por 100 000 personas) fue la más baja registrada hasta el momento, y representa un descenso del 81% desde que en 1991 se implementara la estrategia de vacunación infantil a nivel nacional³⁸. Si bien la incidencia ha disminuido en personas de 25 a 44 años, las tasas para este grupo de edad, en particular en varones, sigue siendo sustancialmente superior que para otros grupos de edad, lo que señala la necesidad de contar con programas de vacunación que tengan como blanco las poblaciones de alto riesgo.

La hepatitis B tiene un período de incubación mayor y representa un problema de salud más grave que la hepatitis A. El virus suele transmitirse por medio de la inoculación con sangre o suero infectados. Sin embargo, el antígeno viral puede identificarse en casi todas las secreciones corporales y diseminarse mediante contacto oral o sexual. En Estados Unidos, la mayoría de las personas con hepatitis B adquiere la infección durante la edad adulta o la adolescencia. El trastorno tiene gran prevalencia entre los usuarios de drogas intravenosas, los heterosexuales con múltiples parejas sexuales, y los varones que mantienen relaciones sexuales con varones^{38, 39}. Los trabajadores de la atención de la salud se encuentran en riesgo debido a la exposición a la sangre y las lesiones accidentales con agujas. Si bien el virus puede diseminarse por medio de la transfusión o la administración de derivados, las técnicas de rutina para detección han reducido en grado significativo la transmisión por esta ruta. El riesgo de hepatitis B en los neonatos cuyas madres cursan con infección por VHB varía entre el 10% y el 85%, lo que depende de la condición de la madre en relación con el virus. Los lactantes que desarrollan infección tienen un riesgo del 90% de convertirse en portadores crónicos, y hasta el 25% muere por hepatopatía crónica durante la edad adulta³⁹.

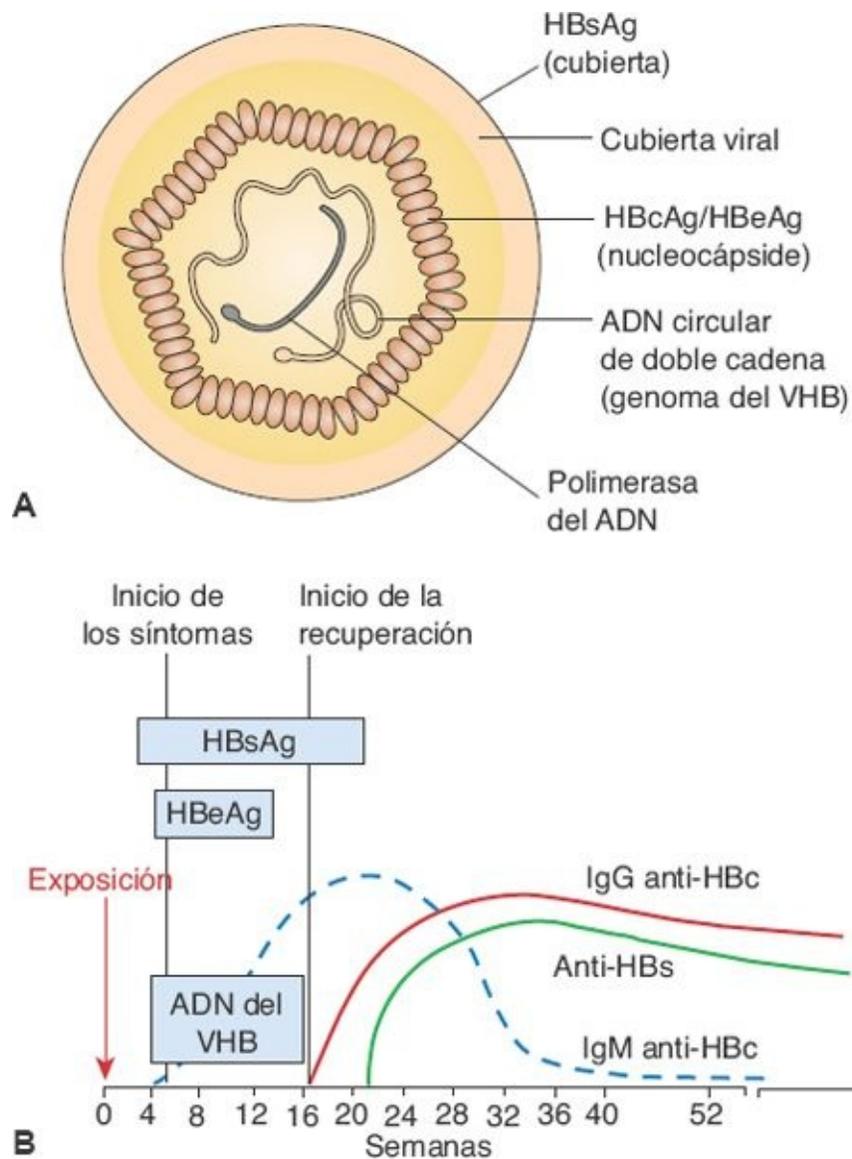


FIGURA 46-10 • (A) El virus de la hepatitis B (VHB). **(B)** Secuencia de los cambios de los antígenos virales del VHB (HBsAg, HBeAg), ADN del VHB y anticuerpos contra VHB (IgM, IgG, anti-HBc y anti-HBs) en la hepatitis B aguda en resolución.

Marcadores serológicos. Tres antígenos bien identificados se relacionan con el virus: un antígeno nuclear, el HBcAg, que se ubica en la nucleocápside; un transcrito polipeptídico más largo con regiones prenucleares y nucleares, que se designa HBeAg; y un antígeno de superficie, el HBsAg, que se localiza en la cubierta externa del virus. La región prenuclear dirige al polipéptido HBeAg hacia la sangre, en tanto que el HBcAg permanece en los hepatocitos para controlar el ensamblaje de los viriones nuevos.

Los antígenos del VHB evocan la síntesis de anticuerpos específicos: los anti-HBs, los anti-HBc y los anti-HBe. Estos antígenos (el HBcAg no circula

libre en la sangre) y sus anticuerpos sirven como marcadores serológicos para dar seguimiento a la evolución de la enfermedad (figura 46-10)⁴⁰. El *HBsAg* es el antígeno viral que, como rutina, se cuantifica en la sangre la mayoría de las veces. Aparece antes del desarrollo de los síntomas, alcanza un valor máximo durante la enfermedad clínica y luego disminuye hasta alcanzar niveles indetectables en 3 a 6 meses. Su persistencia después de los 6 meses señala una multiplicación viral persistente, la infectividad y el riesgo de desarrollar hepatitis crónica. El *HBeAg* aparece en el suero poco después del *HBsAg*, e implica la presencia de multiplicación viral activa. La IgM anti-*HBc* se vuelve detectable poco después del inicio de los síntomas, en forma concurrente al inicio de la elevación de las transaminasas séricas. En el transcurso de los meses, el anticuerpo tipo IgM es sustituido por IgG anti-*HBc*. El anti-*HBe* se vuelve detectable poco después de la desaparición del *HBeAg*, y su aparición señala el inicio de la resolución de la enfermedad aguda. La IgG anti-*HBs*, un anticuerpo específico contra el *HBsAg*, aparece en casi todas las personas una vez que se elimina este último. El desarrollo de anti-*HBs* señala la recuperación de la infección por VHB, la carencia de infectividad y la protección contra la infección de VHB en el futuro. El anti-*HBs* es el anticuerpo que se encuentra en personas que tuvieron una inmunización exitosa contra el VHB.

La presencia de ADN viral (ADN del VHB) en el suero es el indicador más certero de hepatitis B. Tiene presencia transitoria durante el período presintomático y por un período breve durante la enfermedad aguda. La presencia de la polimerasa del ADN, la enzima que sirve para la multiplicación del virus, suele ser transitoria, pero persiste durante años en individuos que son portadores crónicos y es un indicador de que la infectividad persiste.

Inmunización. La vacuna contra la hepatitis B aporta protección a largo plazo (hasta 20 años en algunos casos) contra la infección por VHB³⁷. El *HBsAg* es el antígeno que se utiliza para las vacunas contra la hepatitis B. Las vacunas disponibles en Estados Unidos recurren a tecnología de ADN recombinante para expresar el *HBsAg* en una levadura, que luego se purifica mediante técnicas bioquímicas y biofísicas. La vacuna se encuentra disponible como una formulación que contiene un solo antígeno y también en una combinación fija con otras vacunas. Se dispone de inmunoglobulina contra la hepatitis B (*HBIG*)³⁴. Preparada a partir de donadores de plasma con concentraciones elevadas de anti-*HBs*, se utiliza como adyuvante a la vacuna de la hepatitis B para la inmunoprofilaxis posexposición y así prevenir la infección por VHB en poblaciones de alto riesgo.

Los CDC recomiendan la vacunación de todo los niños de 0 a 18 años de

edad como medio para prevenir la transmisión del VHB³⁷. También se sugiere para los adultos que no han sido vacunados y se encuentran en una de las siguientes categorías:

1. Personas con riesgo elevado de infección por exposición sexual, lo que incluye a las parejas sexuales de personas positivas a HBsAg, individuos con actividad sexual que no se encuentran en una relación monógama mutua a largo plazo, personas que solicitan valoración para tratar enfermedades de transmisión sexual, y varones que tienen relaciones sexuales con varones.
2. Personas con riesgo elevado de infección por exposición percutánea o mucosa a la sangre, lo que incluye a usuarios activos y recientes de drogas inyectables, contactos casuales con personas con positividad HBsAg, residentes y personal de instituciones para personas con discapacidad del desarrollo, trabajadores de la atención de la salud y de la seguridad pública con un riesgo anticipado razonable de exposición a la sangre o a fluidos corporales contaminados por sangre, y personas con nefropatía crónica (prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y pacientes que se dializan en casa).
3. Otros individuos, lo que incluye a quienes viajan fuera de Estados Unidos a regiones con niveles altos e intermedios de infección endémica por VHB, personas con hepatopatía crónica, con infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH), y todas las personas que solicitan protección contra la infección por VHB³⁴. Los CDC también recomiendan que las mujeres embarazadas se sometan, por rutina, a la detección del HBsAg durante una consulta prenatal temprana, y que los neonatos con madres con HBsAg positivo reciban dosis apropiadas de HBIg y la vacuna contra la hepatitis B³⁷.

La HBIg puede ser efectiva en personas que no están vacunadas y se encuentran expuestas a la infección, siempre y cuando se administre en el transcurso de 7 días después de la exposición. La vacunación contra la hepatitis se recomienda para la profilaxis preexposición y posexposición.

Hepatitis C

El VHC es la etiología más frecuente de la hepatitis crónica, la cirrosis y el cáncer hepatocelular en el mundo. Alrededor de 3,2 a 5 millones de estadounidenses se encuentran infectados por VHC⁴¹. Antes de 1990, la principal vía de transmisión del VHC eran las transfusiones sanguíneas o los

hemoderivados contaminados. Con la implementación de las pruebas para el VHC en los bancos de sangre, el riesgo de infección por el virus derivado de una transfusión hemática casi se eliminó en Estados Unidos y en otros países desarrollados^{42, 43}. Sin embargo, los procedimientos médicos inseguros y las transfusiones hemáticas realizadas sin detección pueden ser las fuentes más importantes de infección por VHC en países menos desarrollados del mundo. En la actualidad, el consumo recreacional de drogas inyectables es la modalidad más frecuente de transmisión del VHC en Estados Unidos y Canadá^{42, 43}. Las conductas sexuales de alto riesgo, que se definen como la práctica de relaciones sexuales con parejas múltiples o aquellas que se mantienen con una pareja con infección por VHC, ocupan en la actualidad el segundo lugar como factor de riesgo en Estados Unidos. La tasa de transmisión a neonatos nacidos de madres positivas al ARN del VHC varía del 4,6% al 10%⁴². El VHC también puede diseminarse mediante exposición en el ámbito de la atención de la salud, de manera primordial por lesiones por punción con aguja. Asimismo, existe inquietud sobre la posibilidad de que la transmisión de pequeñas cantidades de sangre durante la realización de tatuajes, la acupuntura y el perforado corporal pudiera facilitar la transmisión del VHC.

El VHC es un virus de ARN monocatenario, con propiedades similares a las de los flavivirus, un género de la familia *Flaviviridae* que incluye los virus de la fiebre amarilla y de la encefalitis de San Luis⁴⁴. Su genoma contiene un marco de lectura abierto único que codifica una poliproteína con alrededor de 3 000 aminoácidos⁴⁴. El producto de la transcripción se escinde en proteínas independientes, lo que incluye a 3 de tipo estructural (una proteína de la cápside y 2 de la cubierta) y 4 de tipo no estructural. El virus presenta inestabilidad genética, lo que conduce a la presencia de genotipos y subtipos múltiples. Se han reconocido 6 genotipos distintos y más de 70 subtipos del virus⁴⁵. Los genotipos 1a y b generan la mayor parte de las infecciones en Estados Unidos⁴⁶. Es probable que la diversidad amplia de genotipos contribuya a la patogenicidad del virus, al permitirle escapar de las acciones de los mecanismos inmunitarios del hospedero y a los fármacos antivirales, al igual que a las dificultades para el desarrollo de una vacuna profiláctica⁴⁴. El desarrollo de una vacuna y de medidas terapéuticas también se ha visto impedido ante la carencia de un sistema de cultivo confiable, reproducible y eficiente para la propagación del virus⁴⁴.

Manifestaciones clínicas. El período de incubación del VHC varía entre 2 y 26 semanas (promedio, 6 a 12 semanas)⁴⁷. Casi todos los niños y adultos que adquieren la infección suelen mantenerse sintomáticos. La ictericia es rara y sólo

el 10% de los adultos sintomáticos la desarrolla⁴⁵. Estos síntomas suelen durar entre 2 y 12 semanas. La insuficiencia hepática fulminante es rara, y sólo existen algunos casos informados. Una minoría de personas con infección reciente por VHC elimina la infección, pero casi todas (del 85% al 90%) desarrollan hepatitis crónica²⁵. Entre los factores asociados con la eliminación espontánea de la infección por VHC parecen encontrarse la edad menor, el sexo femenino y ciertos genes de histocompatibilidad. Las complicaciones más graves de la infección crónica por VHC son la fibrosis hepática progresiva que conduce al desarrollo de cirrosis, la hepatopatía en fase terminal y el cáncer hepatocelular. Los factores del hospedero que pudieran exacerbar el avance de la hepatopatía incluyen la edad mayor al inicio de la infección, el sexo masculino, un estado de inmunosupresión, la infección concurrente por VHB, el consumo de alcohol y el consumo de fármacos hepatotóxicos.

Marcadores serológicos. Se dispone de pruebas de anticuerpos y virales para detectar la presencia de infección por VHC (figura 46-11). Pueden obtenerse resultados negativos falsos en personas con inmunocompromiso y en una fase temprana de la evolución de la enfermedad, antes de que se desarrollen anticuerpos. La cuantificación directa del VHC en el suero sigue siendo la prueba más precisa para identificar la infección. Las pruebas virales son muy sensibles y específicas, pero más costosas que las de anticuerpos. Con las técnicas más recientes para análisis de anticuerpos, a menudo la infección puede detectarse incluso entre 6 y 8 semanas después de la exposición, o bien en 1 o 2 semanas con las pruebas virales que recurren a las técnicas de polimerasa de reacción en cadena. A diferencia de la hepatitis B, los anticuerpos contra el VHC no son protectores, pero sirven como marcadores de la enfermedad⁴⁵.

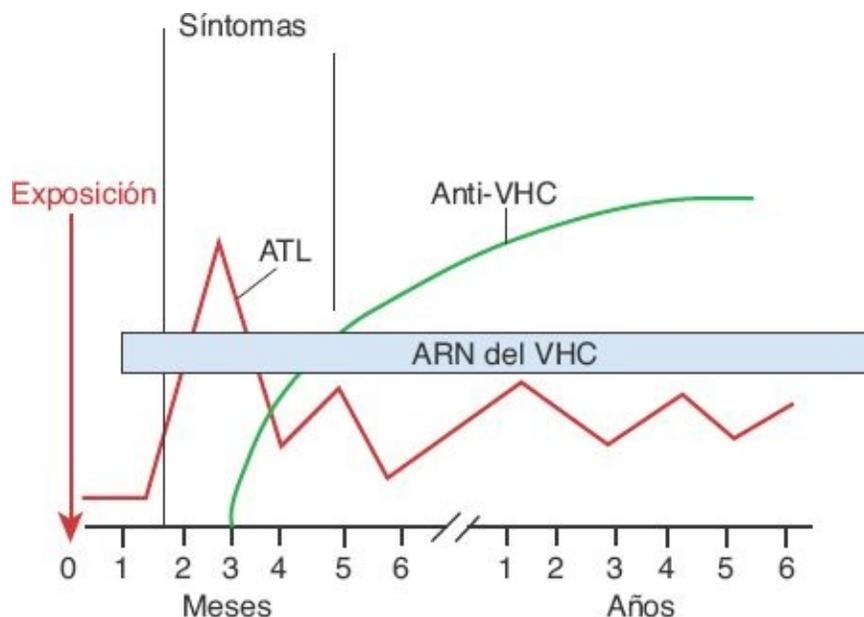


FIGURA 46-11 • Secuencia de cambios serológicos en la hepatitis C crónica, con persistencia del ARN del VHC y exacerbaciones y remisiones de los síntomas clínicos, indicados por los cambios de las concentraciones séricas de ATL.

Hepatitis D y E

El virus de la hepatitis D, de la familia *Deltaviridae*, es el único virus de ARN del género³⁴. Es incompleto, en el sentido de que requiere la asistencia del VHB para poder multiplicarse⁴⁸. Puede inducir hepatitis aguda o crónica. La infección depende de la presencia de infección concurrente por VHB; de manera específica, la presencia de HBsAg³³. La hepatitis D aguda tiene 2 variantes: la coinfección primaria, que se presenta de manera simultánea a un cuadro de hepatitis B aguda, y la sobreinfección, en la que la hepatitis D se sobrepone a una hepatitis B crónica³⁴. El factor δ con frecuencia incrementa la gravedad de la infección por VHB. Puede convertir una infección leve por VHB en una hepatitis fulminante grave, inducir hepatitis aguda en portadores asintomáticos o incrementar la tendencia de evolución a la hepatitis crónica y la cirrosis.

Las vías de transmisión de la hepatitis D son similares a las de la hepatitis B. En Estados Unidos, la infección se restringe en gran medida a personas con riesgo elevado de presentar infección por VHB, en específico los usuarios de drogas inyectables. El riesgo más alto se identifica en portadores de VHB. Estas personas deben ser informadas sobre los riesgos de la sobreinfección por VHD.

La hepatitis D se diagnostica mediante la detección de anticuerpos contra VHD (anti-VHD) en el suero o de ARN de VHD en el suero. Se carece de tratamiento específico para la enfermedad. Dado que la infección se vincula con

la hepatitis B, la infección por hepatitis D debe iniciar con la prevención de la hepatitis B mediante la vacunación.

El VHE es un virus de ARN de una sola cadena que carece de cubierta. Se transmite por vía orofecal y genera manifestaciones de hepatitis aguda similares a las de la hepatitis A. El virus con el genotipo 3 se ha vinculado con la infección crónica por VHE. Los receptores de trasplante de órgano sólido, la infección por VIH, la quimioterapia y las condiciones hematológicas se han identificado junto con variantes crónicas de la enfermedad^{49, 50}. La característica distintiva del VHE es su tasa de mortalidad elevada. En regiones como el sur de Asia, donde la enfermedad muestra prevalencia considerable, la tasa de mortalidad en mujeres embarazadas es del 51%, debido al desarrollo de hepatitis fulminante⁵¹. En Estados Unidos, los casos informados afectan a personas que en fecha reciente visitaron un área endémica. Los individuos sin antecedente de viaje se afectan en casos muy poco frecuentes⁵².

Hepatitis viral crónica

La hepatitis crónica se define como una reacción inflamatoria crónica del hígado con más de 3 a 6 meses de duración. Se determina por la persistencia de concentraciones elevadas de aminotransferasas séricas y hallazgos histológicos característicos en la biopsia hepática. Las características clínicas de la hepatitis viral crónica son muy variables y no predicen la evolución. Los síntomas más frecuentes son fatiga, malestar general, pérdida del apetito y episodios ocasionales de ictericia. La elevación en las concentraciones de las aminotransferasas en el suero depende del nivel de actividad de la enfermedad.

La hepatitis viral crónica es la causa principal de hepatopatía crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular en el mundo, y en la actualidad ocupa el primer lugar entre las causas que obligan a recurrir al trasplante hepático en el adulto⁵³. Entre los virus hepatotrópicos, sólo 3 se reconocen como causantes de hepatitis crónica, VHB, VHC y VHD. La hepatitis B, que en comparación con la hepatitis C tiene menos probabilidad de convertirse en una infección crónica, genera entre el 5% y el 10% de los casos de hepatopatía crónica y cirrosis en Estados Unidos⁵³. Se caracteriza por la persistencia del ADN del VHB y, por lo general, del HBeAg en el suero, que señalan la multiplicación viral activa. Muchas personas se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico, y el primer signo de infección es la elevación en las concentraciones de aminotransferasas en el suero. La infección crónica por hepatitis D depende de la infección concurrente por VHB.

La hepatitis B crónica genera la mayoría de los casos de hepatitis viral

crónica. La infección por VHC se vuelve crónica en el 60% al 85% de los pacientes⁴². La infección crónica por VHC con frecuencia mantiene una intensidad baja durante varios años, mientras destruye de manera silenciosa las células hepáticas. Casi todas las personas con hepatitis C crónica se encuentran asintomáticas, y el diagnóstico suele establecerse tras la detección de concentraciones elevadas de aminotransferasas en el suero, o por referencias de fatiga o debilidad inespecíficas. Debido a que la evolución de la hepatitis C aguda es a menudo leve, muchas personas no recuerdan los episodios de la infección aguda.

Tratamiento. No existen estrategias terapéuticas simples y efectivas para la hepatitis viral crónica. Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la infección crónica por VHB incluyen los interferones (2 α -interferón recombinante y peginterferón) y los fármacos antirretrovirales análogos nucleótidos y nucleósidos (lamivudina, entecavir y tenofovir)^{34, 53}. Las personas con multiplicación viral activa pueden recibir tratamiento con interferón (α -2a-interferón pegilado). Los peginterferones tienen una semivida prolongada en el suero y se administran una vez a la semana³⁴. El 50% de las personas tratadas responde con una normalización sostenida en las concentraciones de enzimas hepáticas, la desaparición del HBeAg y el ADN del VHB del suero, la aparición de anti-HBe y una mejoría en la supervivencia⁵³. Los análogos nucleósidos y nucleótidos pueden utilizarse como alternativa al interferón para el tratamiento de la infección crónica por VHB y se toleran mejor. La lamivudina puede administrarse por vía oral y suele ser bien tolerada; no obstante, se relaciona con una tasa más alta de resistencia viral, una tasa más baja de respuesta duradera y una mayor necesidad de tratamiento prolongado, en comparación con el interferón. El entecavir, otro análogo nucleósido, puede usarse para el tratamiento de personas con resistencia a la lamivudina o cirrosis. El tenofovir, un medicamento empleado para el tratamiento de la infección por VIH, también tiene actividad considerable contra el VHB. Otros medicamentos antivirales se encuentran en estudio y es probable que se investiguen estrategias que recurran a fármacos múltiples. En personas con hepatitis D concurrente, el tratamiento con interferón puede inducir la normalización en las concentraciones de aminotransferasas, un mejoramiento histológico y la eliminación del ARN del VHD del suero en cerca del 50% de los casos, pero es frecuente la recaída una vez que se suspende el tratamiento⁵³. La lamivudina no es efectiva en la hepatitis D crónica.

El tratamiento actual para las personas que no han sido tratadas por hepatitis C crónica es una combinación de las nuevas variantes pegiladas del

interferón (2b- α o 2a- α) combinado con ribavirina (un análogo nucleósido)⁵³. El tratamiento con peginterferón y ribavirina es costoso y sus efectos colaterales, que incluyen síntomas similares a la influenza, son casi universales. Los efectos colaterales más graves, entre otros los síntomas psiquiátricos (depresión), la disfunción tiroidea y la depresión de la médula ósea, son menos frecuentes⁵³. Si bien casi todas las personas con infección por VHC son candidatas para el tratamiento, muchas tienen otros problemas de salud que constituyen contraindicaciones a éste.

El trasplante hepático es una opción terapéutica para la hepatopatía en fase terminal debida a la hepatitis viral. Ha tenido más éxito en individuos con hepatitis C que en aquellos que padecen hepatitis B. Si bien es frecuente que el injerto se reinfecte, la enfermedad parece evolucionar con más lentitud.

Hepatitis autoinmunitaria

Es una variante grave de hepatitis crónica de origen desconocido; se relaciona con hepatitis de interfase, autoanticuerpos circulantes e hipergammaglobulinemia⁵⁴. Si bien el trastorno suele identificarse en mujeres jóvenes, puede presentarse en personas de ambos sexos y a cualquier edad⁵⁵.

Las observaciones clínicas y de laboratorio llevaron a la hipótesis de que la hepatitis autoinmunitaria es un trastorno multifactorial, con factores genéticos y ambientales que desempeñan papeles importantes. La mayor parte del conocimiento sobre la genética del trastorno deriva de los genes del antígeno leucocitario humano (ALH) que residen en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. Los factores ambientales que, se asume, inducen hepatitis autoinmunitaria no se han identificado, pero incluyen virus y químicos.

Existen 2 tipos distintos de hepatitis autoinmunitaria. La hepatitis autoinmunitaria tipo I, la variante más común del trastorno, se caracteriza por un incremento en las concentraciones de autoanticuerpos dirigidos contra el músculo liso y el núcleo. Alrededor del 78% de los casos se presenta en mujeres y el 38% de los afectados padece otros trastornos autoinmunitarios⁵⁵. La susceptibilidad a la hepatitis autoinmunitaria tipo I depende sobre todo del gen *HLA-DRB1*⁵⁶. La hepatitis autoinmunitaria tipo II se presenta de manera especial en niños de 2 a 14 años y se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra los microsomas del hígado y el riñón, y el citosol hepático. Con frecuencia, el trastorno se acompaña de otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo, diabetes mellitus tipo 1, vitiligo y tiroiditis⁵⁶. El componente genético de este

tipo de hepatitis autoinmunitaria se encuentra menos bien definido.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del trastorno cubren un espectro que se extiende de la ausencia de síntomas aparentes hasta los signos propios de la hepatopatía inflamatoria o la cirrosis⁵⁵. La exploración física pudiera no revelar anomalías, pero también puede permitir la detección de hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia y datos de hepatopatía crónica. En los casos asintomáticos es posible descubrir el trastorno al identificar, en suero, concentraciones anómalas de enzimas durante la práctica de pruebas para vigilancia de rutina.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico diferencial incluye las medidas para excluir otras causas de hepatopatía, entre otras, hepatitis B y C. Un hallazgo característico de laboratorio es la elevación marcada de las gammaglobulinas en el suero. La biopsia se utiliza para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de elección para este tipo de hepatitis lo constituyen los corticoesteroides y los fármacos inmunosupresores. Si bien algunas personas permanecen en remisión una vez que se suspende el tratamiento, la mayoría requiere tratamiento para mantenimiento a largo plazo. El trasplante hepático puede ser necesario en individuos resistentes o con intolerancia al tratamiento inmunosupresor, y en quienes se desarrolla hepatopatía en fase terminal.

Trastornos biliares intrahepáticos

Las enfermedades biliares intrahepáticas alteran el flujo de bilis en el hígado, con lo que generan colestasis y cirrosis biliar. Entre las causas de la enfermedad biliar intrahepática se encuentran la cirrosis biliar primaria y la cirrosis biliar secundaria.

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica del hígado; se caracteriza por la destrucción autoinmunitaria de los conductos biliares intralobares, e induce colestasis⁵⁷. El trastorno se identifica con más frecuencia en mujeres de 40 a 60 años de edad. Se detectan casos familiares en padres e hijos, y entre hermanos. Sin embargo, a diferencia de otros trastornos autoinmunitarios, hay una relación escasa, en caso de existir, con algún alelo específico del MHC. Además, con la posible excepción de un riesgo más alto

referido en cuanto a la presencia de un polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D, no existen factores genéticos claros que influyan sobre la enfermedad. Al igual que con otros trastornos autoinmunitarios, los posibles desencadenantes ambientales incluyen elementos infecciosos y químicos.

Manifestaciones clínicas. El trastorno se caracteriza por la cicatrización y la destrucción de inicio insidioso y progresivo del tejido hepático. El hígado aumenta su tamaño y adquiere una tonalidad verdosa debido a la bilis acumulada. Los síntomas más tempranos son el prurito inexplicable, la pérdida ponderal y la fatiga; tras éstos se desarrollan coluria y acolia. La osteoporosis se presenta en el 51% de las mujeres⁵⁸. La ictericia es una manifestación tardía del trastorno, al igual que otros signos de insuficiencia hepática. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina son altas en personas con cirrosis biliar primaria.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se establece cuando la persona tiene 2 de los 3 signos y síntomas siguientes: destrucción de los conductos biliares y presencia de colangitis no supurativa en la biopsia hepática; colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina durante por lo menos 6 meses, y presencia de anticuerpos antimitocondriales en las pruebas en sangre⁵⁹.

El tratamiento es en gran medida sintomático. El ácido ursodesoxicólico (ursodiol), el único fármaco autorizado para el tratamiento de la CBP, incrementa el flujo biliar, disminuye la toxicidad de los contenidos biliares y, se ha probado, reduce la velocidad de deterioro clínico. La colestiramina, un fármaco quelante de ácidos biliares, pudiera resultar benéfica para el manejo del prurito. La colchicina, que actúa para impedir la migración leucocitaria y la fagocitosis, y el metotrexate, un medicamento con propiedades inmunosupresoras, también han generado beneficios en términos del alivio sintomático. Se ha demostrado que los corticoesteroides mejoran la histología hepática y las pruebas de función hepáticas en suero, pero conllevan efectos colaterales graves a largo plazo⁶⁰. El trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento para la enfermedad avanzada⁶⁰. La CBP no reincide tras el trasplante hepático si se implementa una inmunosupresión apropiada.

Cirrosis biliar secundaria

La cirrosis biliar secundaria deriva de la obstrucción prolongada del árbol biliar extrahepático. La causa más frecuente es la colelitiasis. Otras causas son las neoplasias malignas del árbol biliar o la cabeza del páncreas, así como las estenosis del conducto biliar común inducidas por procedimientos quirúrgicos

previos. La cirrosis biliar extrahepática pudiera mejorar con procedimientos quirúrgicos diseñados para aliviar la obstrucción.

Hepatopatía inducida por alcohol

El espectro de la hepatopatía alcohólica incluye al hígado graso, la hepatitis alcohólica y la cirrosis. La mayoría de las muertes por cirrosis alcohólica puede atribuirse a insuficiencia hepática, hemorragia de las várices esofágicas o insuficiencia renal. Se calcula que existen alrededor de 14 millones de alcohólicos en Estados Unidos. Cerca del 10% de los alcohólicos desarrolla cirrosis al persistir en el consumo abundante de alcohol⁶¹.

Metabolismo del alcohol

El alcohol se absorbe con facilidad a partir del tubo gastrointestinal; es una de las pocas sustancias que puede absorberse a partir del estómago. Como sustancia, el alcohol ocupa un sitio entre un alimento y un fármaco. Aporta calorías, pero no puede degradarse o almacenarse como proteínas, grasas o carbohidratos. El metabolismo del alcohol aporta 7,1 kcal/g como alimento⁶².

Entre el 80% y el 90% del alcohol que bebe una persona se metaboliza en el hígado. El resto se excreta por los pulmones, los riñones y la piel.

El metabolismo del alcohol (alcohol etílico o etanol) procede de manera simultánea por 2 vías: la del sistema de la deshidrogenasa alcohólica (DHAsaA), que se ubica en el citoplasma de los hepatocitos, y la del sistema microsómico para oxidación del etanol (MEOS), que se ubica en el retículo endoplásmico^{62,63}. Las vías de la DHAsaA y el SMOE producen trastornos metabólicos y tóxicos específicos. Una tercera vía con menor importancia, la vía de la catalasa, que tiene lugar en los peroxisomas, es capaz de degradar el etanol en circunstancias inusuales⁶².

La vía principal para el metabolismo del etanol implica a la DHAsaA, una enzima que cataliza la conversión del alcohol en acetaldehído. En la oxidación del alcohol mediada por la DHAsaA se obtienen tanto acetaldehído como hidrógeno. El hidrógeno (H^+) se transfiere al cofactor dinucleótido de nicotinamida adenina (DNA), que se convierte a su forma reducida (DNAH). El acetaldehído formado pierde de nuevo hidrógeno y se metaboliza en acetato; gran parte de éste se libera al torrente sanguíneo. Como consecuencia, el metabolismo del etanol genera un exceso de DNAH, que, se piensa, contribuye al daño hepático que muchas veces acompaña al consumo excesivo de alcohol.

El DNA también es necesario para muchos otros procesos metabólicos,

como el metabolismo del piruvato, el urato y los ácidos grasos. Puesto que el alcohol compite por el consumo del DNA, tiende a alterar otras funciones metabólicas del hígado. El consumo preferencial de DNA para el metabolismo del alcohol puede generar un aumento en la producción y la acumulación de ácido láctico en la sangre. Al reducirse la disponibilidad de DNA, el alcohol también compromete la capacidad del hígado para sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y de otros precursores. Es posible el desarrollo de hipoglucemia inducida por alcohol cuando se presenta una ingesta excesiva durante los períodos de disminución de las reservas hepáticas de glucógeno.

La vía del SMOE, que se identifica en el retículo endoplásmico liso, genera acetaldehído y radicales libres. La ingesta prolongada y excesiva de alcohol da origen a la inducción enzimática y al aumento de la actividad del SMOE. Una de las enzimas más importantes del SMOE, miembro del sistema CYP P450, también oxida distintos compuestos adicionales, entre otros, varios fármacos (p. ej., acetaminofén e isoniazida), toxinas (p. ej., tetracloruro de carbono y halotano), las vitaminas A y D, y fármacos carcinógenos (p. ej., aflatoxina y nitrosaminas). El aumento en la actividad de este sistema favorece la susceptibilidad de los individuos que consumen alcohol en exceso a los efectos hepatotóxicos de otras sustancias.

Los productos finales del metabolismo del alcohol (p. ej., a acetaldehído y radicales libres) son responsables de distintas alteraciones metabólicas capaces de inducir daño hepático. El acetaldehído, por ejemplo, tiene efectos tóxicos múltiples sobre los hepatocitos y la función hepática. La edad y el sexo desempeñan un papel sobre el metabolismo del alcohol y la producción de metabolitos lesivos. El sistema de la DHasaA se deprime por la acción de la testosterona. Así, las mujeres tienden a producir mayores cantidades de acetaldehído y tienen mayor predisposición al daño hepático inducido por el alcohol que los varones⁶². La edad también parece afectar las capacidades para metabolismo del alcohol del hígado y la resistencia a los efectos hepatotóxicos. Por otra parte, los factores genéticos pueden influir sobre la intensidad de la hepatopatía inducida por alcohol. Existen isoenzimas múltiples de la DHasaA, cuyo polimorfismo genético se está estudiando desde la perspectiva de las implicaciones clínicas potenciales⁶².

Hepatopatía alcohólica

El metabolismo del alcohol conduce al ataque químico contra ciertas membranas del hígado, pero se desconoce si el daño es causado por el acetaldehído o por otros metabolitos. Se sabe que el acetaldehído impide la actividad del sistema de

transporte de electrones en las mitocondrias, responsable del metabolismo oxidativo y la generación de ATP; como consecuencia, los hidrogeniones que se generan en las mitocondrias se desvían para la síntesis de lípidos y las cetogénesis⁶³. En los hepatocitos se identifican acumulaciones anómalas de estas sustancias (p. ej., hígado graso), al igual que en la sangre. La unión del acetaldehído a otras moléculas compromete la destoxificación de los radicales libres y la síntesis de proteínas. El acetaldehído también promueve la síntesis de colágeno y la fibrogénesis. Las lesiones hepatocelulares tienden a tener mayor prevalencia en el área centrolobulillar que circunda la vena central, sitio en que se concentran las vías para el metabolismo del alcohol. Se trata de la región del lobulillo que tiene la tensión de oxígeno más baja; se cree que la concentración baja de oxígeno en esta área del hígado pudiera contribuir al daño.

La cantidad de alcohol que se requiere para producir hepatopatía crónica varía en gran medida, y depende de la complejidad corporal, la edad, el sexo y el origen étnico; no obstante, el valor superior del intervalo se aproxima a 80 g por día durante 10 a 12 años⁶⁴. Esta cantidad de alcohol puede consumirse en 240 ml de whisky de 86° (41% de alcohol), 2 botellas de vino o 6 envases de cerveza de 360 ml cada uno. Incluso una vez que se suspende el consumo de alcohol y éste se ha metabolizado, los procesos que dañan a los hepatocitos pueden continuar durante muchas semanas y meses. Los efectos clínicos y químicos con frecuencia empeoran antes de que la enfermedad se resuelva. La acumulación de grasa suele desaparecer en el transcurso de algunas semanas, y la colestasis y la inflamación también ceden al pasar el tiempo. Sin embargo, la fibrosis y la cicatrización persisten. Los lobulillos hepáticos se distorsionan al tiempo que se producen células hepáticas nuevas y generan nódulos.

Si bien el mecanismo por el que el alcohol ejerce sus efectos tóxicos en las estructuras hepáticas es de alguna manera incierto, los cambios que se desarrollan pueden dividirse en 3 fases: cambios grasos, hepatitis alcohólica y cirrosis⁶⁴.

El *hígado graso* se caracteriza por la acumulación de grasa en los hepatocitos, condición que se denomina *esteatosis* (figura 46-12). El hígado adquiere un color amarillo y aumenta su volumen debido a la acumulación excesiva de grasa. La patogénesis del hígado graso no se comprende del todo y pudiera variar según la cantidad de alcohol consumida, el contenido de grasas en la dieta, las reservas corporales de grasa, la condición hormonal y otros factores. Existe evidencia de que la ingestión de grandes cantidades de alcohol es capaz de inducir cambios propios del hígado graso, incluso con una dieta adecuada. Los cambios grasos que tienen lugar con la ingestión de alcohol no suelen

generar síntomas y son reversibles una vez que el consumo de la sustancia se suspende.

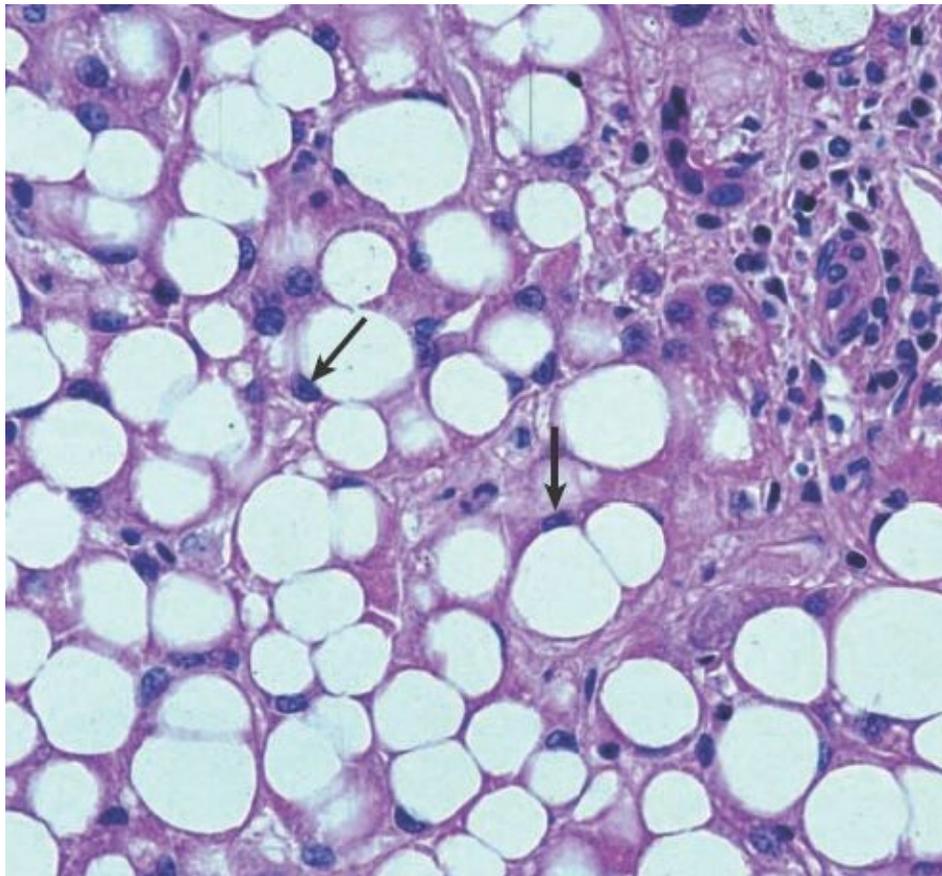


FIGURA 46-12 • Hígado graso alcohólico. Microfotografía que muestra que el citoplasma de casi todos los hepatocitos se encuentra distendido por grasa, que desplaza al núcleo hacia la periferia (flechas) (de Rubin E., Strayer D. (2011). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6^a ed., p. 708). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven).

La *hepatitis alcohólica* es el estadio intermedio entre los cambios grasos y la cirrosis. Con frecuencia se observa después de un incremento abrupto en el consumo de alcohol y es común en los consumidores de alcohol. Una revisión reciente encontró que tiene una tasa de mortalidad aproximada del 34%⁶⁵. La hepatitis alcohólica se caracteriza por inflamación y necrosis de los hepatocitos. Esta fase suele distinguirse por hipersensibilidad a la palpación hepática, dolor, anorexia, náuseas, fiebre, ictericia, ascitis, insuficiencia hepática; aunque algunas personas pueden mantenerse asintomáticas. La condición siempre es grave y en ocasiones mortal. El pronóstico inmediato se correlaciona con la gravedad de la lesión a la célula hepática. En algunos casos, el trastorno evoluciona con rapidez hacia la insuficiencia hepática y la muerte. En personas

que sobreviven y siguen bebiendo, la fase aguda es muchas veces seguida por una hepatitis alcohólica persistente, que evoluciona a cirrosis en cuestión de 1 o 2 años.

La cirrosis alcohólica es el resultado final de los episodios repetidos de lesión hepática relacionada con el consumo de alcohol y señala el inicio de la hepatopatía alcohólica de fase terminal. El aspecto macroscópico del hígado con cirrosis temprana se caracteriza por nódulos finos y uniformes en la superficie del órgano. De manera tradicional, la condición se ha denominado *cirrosis micronodular* o *de Laennec*. En la cirrosis más avanzada, los procesos de regeneración hacen que los nódulos crezcan y se vuelvan más irregulares en tamaño y configuración. Al tiempo que esto ocurre, los nódulos hacen que el hígado desarrolle lobulillos nuevos mediante la formación de tractos portales nuevos y canales venosos de flujo de salida. Los nódulos pueden comprimir las venas hepáticas, lo que aleja al flujo sanguíneo del hígado y genera hipertensión portal, desarrollo de cortocircuitos portosistémicos extrahepáticos y colestasis.

Hepatopatía grasa no alcohólica

El término *hepatopatía grasa no alcohólica* (HGNA) se debe a la disfunción metabólica que afecta al hígado. En Estados Unidos se trata de la variante más frecuente de hepatopatía crónica¹⁰. La condición puede variar desde la esteatosis simple (infiltración grasa del hígado) hasta la esteatohepatitis no alcohólica (esteatosis con inflamación y necrosis de los hepatocitos). Si bien la esteatosis aislada no parece ser progresiva, alrededor del 10% al 15% de las personas con esteatohepatitis no alcohólica evoluciona a cirrosis⁶⁶. La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico y la hiperlipidemia son factores que a menudo coexisten con la hepatopatía grasa. La enfermedad también se relaciona con otras anomalías nutricionales, condiciones quirúrgicas, fármacos y exposición laboral a toxinas. Tanto la pérdida ponderal rápida como la nutrición parenteral pudieran conducir a la HGNA. El puenteo yeyunoileal, un procedimiento quirúrgico que se utiliza para la pérdida ponderal, se ha abandonado en gran medida por esta causa.

Patogénesis. Se piensa que la patogénesis de la HGNA implica tanto la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos como la formación de radicales libres, de manera similar a lo que tiene lugar con el metabolismo del alcohol. Las anomalías metabólicas principales que conducen a la acumulación de lípidos se conocen poco, pero se piensa que incluyen alteraciones de las vías para la captación, síntesis, degradación y secreción de los lípidos hepáticos, como consecuencia de la resistencia a la insulina. La obesidad incrementa la síntesis de

ácidos grasos libres y limita su oxidación. La diabetes mellitus tipo 2 o la resistencia a la insulina también aumentan la lipólisis en el tejido adiposo y la producción subsecuente de ácidos grasos libres⁶⁷. Cuando se rebasa la capacidad del hígado para exportar los triglicéridos, los ácidos grasos excedentes contribuyen al desarrollo del hígado graso⁶⁷. Tanto las cetonas como los ácidos grasos libres son inductores de las antes descritas enzimas CYP P450 de la vía del SMOE, lo que tiene como consecuencia la formación de radicales libres, entre otros, peróxido de hidrógeno y superóxido. A continuación tiene lugar una peroxidación anómala de los lípidos; le siguen la lesión directa a los hepatocitos, la liberación de productos colaterales tóxicos, inflamación y fibrosis.

Manifestaciones clínicas. La HGNA suele ser asintomática; no obstante, pueden existir fatiga y malestar en el cuadrante superior derecho del abdomen. Los hallazgos anómalos de laboratorio más comunes y con frecuencia únicos son la elevación leve o moderada en las concentraciones séricas de ATS, ATL o ambas. Otras anomalías, como hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina e hiperbilirrubinemia, pueden presentarse en personas con hepatopatía en fase cirrótica. Para el diagnóstico de la HGNA se requiere una biopsia hepática y excluir el alcohol como etiología del trastorno.

Tratamiento. El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la HGNA y prevenir la enfermedad relacionada con el hígado. Tanto la pérdida ponderal como el ejercicio mejoran la resistencia a la insulina y se recomiendan a la par del tratamiento de los trastornos metabólicos asociados. Debe evitarse el consumo de alcohol. El avance de la enfermedad es lento, y la magnitud de la morbilidad y la mortalidad que se relacionan con ella es incierta. Un estudio reciente demostró que la administración de estatinas y antioxidantes, como vitaminas A y E, ha sido efectiva para reducir el riesgo de desarrollar esteatosis hepática en pacientes con HGNA⁶⁸. El trasplante hepático es una alternativa para algunos individuos con hepatopatía en fase terminal, pero la HGNA puede reincidir hasta en el 39% de los receptores de trasplante hepático⁶⁹.

Cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática

Cirrosis

La cirrosis representa la fase terminal de la hepatopatía crónica, en la que gran parte del tejido hepático funcional ha sido sustituido por tejido fibroso. Si bien

suele relacionarse con el alcoholismo, puede desarrollarse durante la evolución de otros trastornos, como la hepatitis viral, las reacciones tóxicas por medicamentos y químicos, la obstrucción biliar y la HGNA. La cirrosis también acompaña a trastornos metabólicos que inducen el depósito de minerales en el hígado, como la hemocromatosis (es decir, depósito de hierro) y la enfermedad de Wilson (es decir, depósito de cobre).

La cirrosis se caracteriza por una fibrosis difusa y la conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos que contienen hepatocitos en proliferación circundados por fibrosis. La formación de los nódulos, que varían en tamaño desde los muy pequeños (<3 mm, micronódulos) hasta los grandes (varios centímetros, macronódulos), representa un equilibrio entre la actividad de regeneración y la cicatrización constrictiva¹⁰. El tejido fibroso que reemplaza al tejido hepático con funcionamiento normal forma bandas constrictivas que interrumpen el flujo en los sistemas de canales vasculares y de conductos biliares del hígado. El compromiso de los canales vasculares predispone a la hipertensión portal y sus complicaciones, a la obstrucción de los canales biliares y la exposición a los efectos destructivos de la estasia biliar, así como a la pérdida de los hepatocitos, lo que conduce a la insuficiencia hepática.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la cirrosis son variables, desde la hepatomegalia asintomática hasta la insuficiencia hepática (figura 46-13). Por lo regular no existen síntomas hasta que el trastorno se encuentra muy avanzado¹⁰. Los signos y síntomas más frecuentes son la pérdida ponderal (en ocasiones enmascarada por la ascitis), la debilidad y la anorexia. Es frecuente la diarrea, aunque algunas personas pueden referir constipación. La hepatomegalia y la ictericia también son signos comunes de cirrosis. Puede existir dolor abdominal por el crecimiento hepático o la distensión de la cápsula de Glisson. Este dolor se localiza en la región epigástrica o en el cuadrante superior derecho, y se describe como sordo, opresivo y generador de una sensación de plenitud.

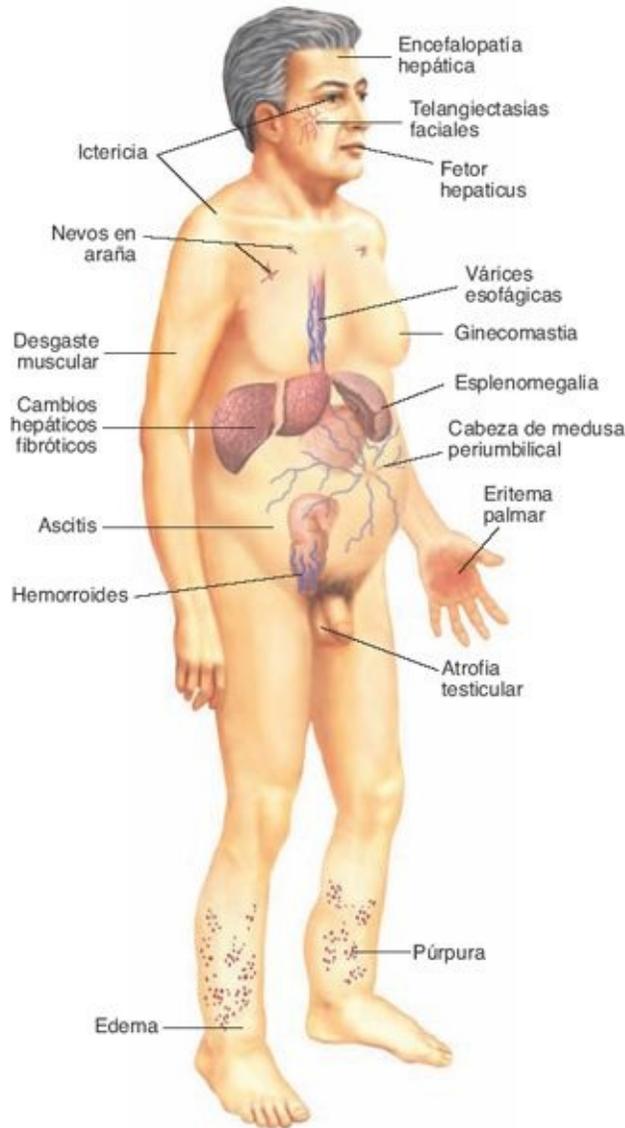


FIGURA 46-13 • Manifestaciones clínicas de la cirrosis.

Las manifestaciones tardías de la cirrosis se vinculan con la hipertensión portal y la insuficiencia de los hepatocitos. Esplenomegalia, ascitis y cortocircuitos portosistémicos (es decir, várices esofágicas, hemorroides y cabeza de medusa) derivan de la hipertensión portal¹⁰. Otras complicaciones incluyen la hemorragia por disminución de los factores de la coagulación, la trombocitopenia secundaria a la esplenomegalia, ginecomastia y distribución ginecoide del vello púbico en el varón por efecto de la atrofia testicular, angiomas en araña, eritema palmar y encefalopatía, con asterixis y signos neurológicos.

Hipertensión portal

Se caracteriza por el aumento de la resistencia al flujo en el sistema venoso portal y una presión sostenida en la vena porta. Por lo regular, la sangre venosa que regresa hacia el corazón desde los órganos abdominales se conjunta en la vena porta y viaja por el hígado antes de ingresar a la vena cava. La hipertensión portal puede derivar de distintas condiciones que incrementan la resistencia al flujo sanguíneo hepático, entre otras, obstrucciones prehepáticas, poshepáticas e intrahepáticas (casos en que el término *hepático* hace referencia a los lobulillos hepáticos y no a todo el hígado). Las causas prehepáticas de hipertensión portal incluyen la trombosis de la vena porta y la compresión externa por cáncer o adenomegalias, que generan obstrucción de la vena porta antes de que ingrese al hígado.

La obstrucción poshepática se refiere a cualquier obstrucción al flujo sanguíneo por las venas hepáticas más allá de los lobulillos hepáticos, ya sea dentro del hígado o en algún punto distal. Se debe a condiciones como la trombosis de las venas hepáticas, la enfermedad venooclusiva, y a la insuficiencia cardíaca derecha grave que impide el flujo de salida de la sangre venosa del hígado. El *síndrome de Budd-Chiari* alude a la enfermedad hepática congestiva secundaria a la oclusión de venas hepáticas múltiples o a la porción hepática de la vena cava inferior¹⁰. La causa principal del síndrome de Budd-Chiari es la trombosis de las venas hepáticas, en asociación con distintos trastornos, como la policitemia vera, los estados de hipercoagulabilidad relacionados con los tumores malignos, el embarazo, la infección bacteriana, la enfermedad metastásica hepática y el traumatismo. El *síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad venooclusiva hepática* es una variante del síndrome de Budd-Chiari, que la mayoría de las veces se identifica en personas tratadas con ciertos fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer, la radiación hepática o el trasplante de médula ósea^{70, 71}.

Las etiologías intrahepáticas de hipertensión portal incluyen condiciones que inducen la obstrucción del flujo sanguíneo dentro del hígado. En la cirrosis alcohólica, que es la causa principal de hipertensión portal, bandas de tejido fibroso y nódulos fibrosos distorsionan la arquitectura del hígado y aumentan la resistencia al flujo sanguíneo portal, lo que conduce a la hipertensión portal.

Las complicaciones de la hipertensión portal derivan del aumento de la presión y la dilatación de los canales venosos ubicados en un punto proximal a la obstrucción (figura 46-14). Además, se abren canales colaterales que conectan a la circulación portal con la circulación sistémica. Las complicaciones principales del aumento de la presión en la vena porta y la apertura de los canales colaterales

son la ascitis, esplenomegalia, encefalopatía hepática y la formación de cortocircuitos portosistémicos, con hemorragia a partir de las vârices esofâgicas¹⁰.

PUNTOS CLAVE

HIPERTENSIÓN PORTAL

- El flujo venoso del tubo gastrointestinal fluye por la vena porta y transita por el hígado antes de llegar a la circulación venosa general.
- La obstrucción al flujo sanguíneo en la vena porta genera un incremento de la presión hidrostática dentro de los capilares peritoneales, lo que contribuye al desarrollo de la ascitis, la ingurgitación esplénica con secuestro y destrucción de células hemáticas y plaquetas, y la desviación de la sangre hacia canales venosos colaterales, que da origen a varicosidades en las venas hemorroidales y esofâgicas.

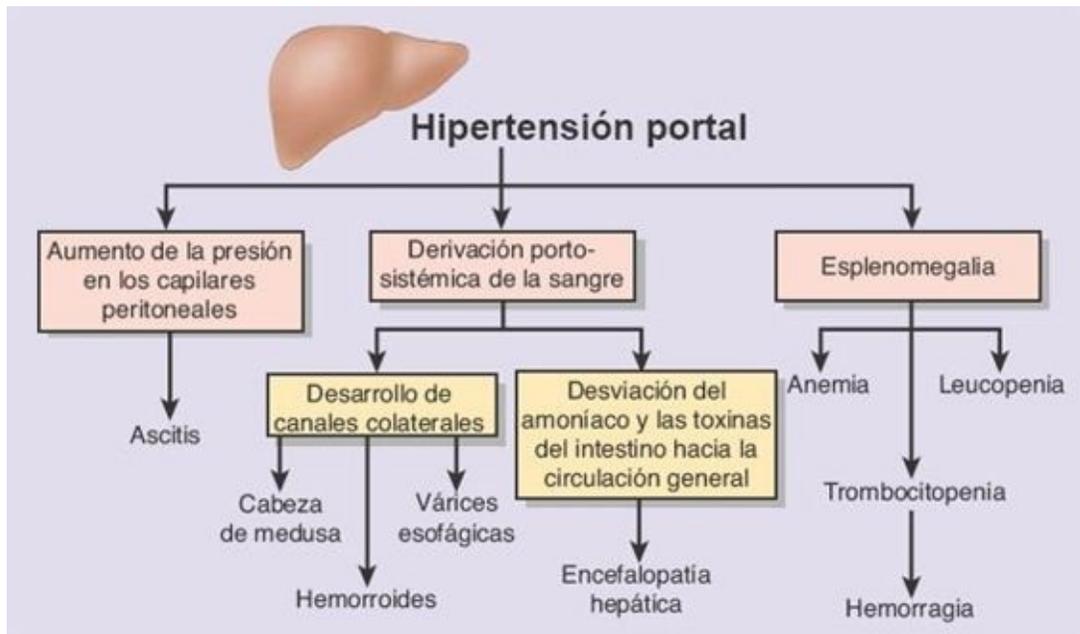


FIGURA 46-14 • Mecanismos de la disfunción hepática relacionada con la hipertensión portal.

Ascitis. Se presenta cuando se incrementa la cantidad del líquido en la cavidad peritoneal, y constituye una manifestación de fase tardía de la cirrosis y la hipertensión portal⁷².

No es raro que las personas con cirrosis avanzada presenten una acumulación de 15 L o más de líquido ascítico. Estos individuos con frecuencia experimentan malestar abdominal, disnea e insomnio. También pueden cursar con dificultad para caminar o vivir en forma independiente.

Si bien los mecanismos responsables del desarrollo de la ascitis no se comprenden en su totalidad, varios factores parecen contribuir a la acumulación del líquido, entre otros, el aumento de la presión capilar secundario a hipertensión portal y obstrucción al flujo venoso a través del hígado, la retención de sal y agua en el riñón, y la disminución de la presión coloidosmótica debida a la síntesis de albúmina en el hígado. La disminución del volumen sanguíneo (es decir, la teoría del llenado por debajo de lo óptimo) y el volumen sanguíneo excesivo (es decir, la teoría del llenado excesivo) se han utilizado para explicar el incremento de la retención de sal y agua en el riñón. De acuerdo con la teoría del llenado por debajo de lo óptimo, la contracción del volumen sanguíneo efectivo constituye una señal aferente que hace que el riñón retenga sal y agua. El volumen sanguíneo efectivo puede disminuir debido a la pérdida de líquido hacia el interior de la cavidad peritoneal o como consecuencia de la vasodilatación inducida por la presencia de sustancias vasodilatadoras circulantes. La teoría del llenado excesivo propone que el suceso inicial para el desarrollo de la ascitis es la retención renal de sal y agua generada por trastornos que afectan al hígado mismo. Éstos incluyen la incapacidad del hígado para metabolizar la aldosterona, lo que genera un incremento en la retención de sal y agua en el riñón. Otro factor que podría tener probabilidad de contribuir a la patogénesis de la ascitis es la disminución de la presión coloidosmótica, que limita la reabsorción del líquido a partir de la cavidad peritoneal.

El tratamiento de la ascitis suele concentrarse en la restricción de la dieta de sodio y la administración de diuréticos. También pudiera resultar necesario restringir el consumo de agua. Debido a las muchas limitaciones en torno a la restricción del sodio, el consumo de diuréticos se ha convertido en la base del tratamiento. Se utilizan 2 clases de diuréticos: uno que actúa sobre la porción distal de la nefrona para inhibir la reabsorción de sodio dependiente de aldosterona, y un diurético de asa, como la furosemida. Con frecuencia se administran complementos de potasio por vía oral para prevenir la hipopotasemia. La postura erecta se relaciona con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; por ende, el reposo en cama podría recomendarse en personas con grandes cantidades de ascitis⁷³. La paracentesis de volumen alto (extracción de 5 L o más de líquido ascítico) puede realizarse en quienes presentan ascitis masiva y compromiso pulmonar. Dado que la eliminación del líquido genera una disminución del volumen intravascular, junto

con un aumento en la actividad de la renina en el plasma y la reabsorción de sodio y agua mediada por aldosterona en los riñones, suele administrarse un expansor de volumen como la albúmina, para mantener el volumen circulante efectivo⁷⁴. En pacientes con ascitis resistente es posible colocar una derivación transyugular intrahepática portosistémica (DTIP)⁷⁴.

La *peritonitis bacteriana espontánea* es una complicación que se observa en personas con cirrosis y ascitis. La infección es grave y conlleva una tasa de mortalidad elevada, incluso si recibe tratamiento con antibióticos. Se presume que el líquido peritoneal sufre la siembra de bacterias a partir de la sangre o la linfa, o por el paso de éstas a través de la pared intestinal.

Su sintomatología incluye fiebre, alteración del estado mental y dolor abdominal. Otros síntomas que pueden presentarse son agravamiento de la encefalopatía hepática, diarrea, hipotermia y *shock*. Se diagnostica con un conteo de neutrófilos de 250 células/mm³ o más en el líquido ascítico⁷⁵.

Esplenomegalia. En la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño en forma progresiva por efecto de la derivación de la sangre hacia la vena esplénica. El bazo distendido a menudo da origen al secuestro de un número significativo de elementos de la sangre, con el desarrollo de un síndrome conocido como hiperesplenismo, el que se caracteriza por una disminución del período de vida de todos los elementos formes de la sangre y una reducción subsecuente de sus cifras, lo que determina anemia, trombocitopenia y leucopenia⁷⁵. Se cree que esta disminución se debe al aumento de la velocidad de eliminación que resulta del tiempo de tránsito prolongado a través del bazo crecido.

Cortocircuitos portosistémicos. Con la obstrucción gradual del flujo venoso o en el hígado, la presión en la vena porta aumenta y se desarrollan grandes vías colaterales entre las venas porta y las sistémicas que irrigan las regiones inferiores del recto y el esófago, así como las venas umbilicales del ligamento falciforme que se inserta en la pared anterior del abdomen. Las colaterales que existen entre las venas ilíacas inferior e interna pueden dar origen a hemorroides. En algunas personas, la vena umbilical fetal no se encuentra del todo obliterada; forma un canal en la pared abdominal anterior. Las venas dilatadas en torno al ombligo se denominan *cabeza de medusa*⁷⁶. También es posible el desarrollo de cortocircuitos portopulmonares, que permiten que la sangre evite pasar por los capilares pulmonares, lo que interfiere con la oxigenación hemática y provoca a cianosis.

Desde la perspectiva clínica, los canales colaterales más importantes son los que conectan a las venas porta y las coronarias estomáquicas, que conducen a la

reversión del flujo y a la formación de várices de pared delgada en la submucosa del esófago (figura 46-15)⁷⁷. Estas *várices esofágicas* de pared delgada se encuentran en riesgo de ruptura, fenómeno que genera hemorragia masiva, en ocasiones mortal. El compromiso para la síntesis hepática de factores de coagulación y la disminución en las concentraciones plaquetarias (es decir, trombocitopenia) que son consecuencia de la esplenomegalia pueden complicar aún más el control de la hemorragia esofágica. Las várices esofágicas se desarrollan en el 5% al 15% de las personas con cirrosis, y alrededor del 33% de éstas presenta hemorragia varicosa⁷⁷.

El tratamiento de la hipertensión portal y las várices esofágicas se dirige a la prevención de la hemorragia inicial, el control de la hemorragia aguda y la prevención de la hemorragia recurrente. El tratamiento farmacológico se utiliza para reducir la presión venosa portal y prevenir la hemorragia inicial. Con este propósito, es común el consumo de fármacos bloqueadores β -adrenérgicos (p. ej., propranolol). Estos medicamentos reducen la presión venosa portal al disminuir el flujo sanguíneo esplácnico y con ello limitar el flujo de sangre a través de los canales colaterales.

Existen varios métodos para controlar la hemorragia aguda, entre otros, la administración de octreótido o vasopresina, el taponamiento con balón, la escleroterapia endoscópica, la ligadura vascular y la transección esofágica. El octreótido, un análogo sintético de acción prolongada de la somatostatina, reduce el flujo sanguíneo esplácnico y hepático, así como las presiones portales en pacientes con cirrosis. La vasopresina, una hormona del lóbulo posterior de la hipófisis, es un vasoconstrictor no selectivo, que tiene potencial de generar efectos colaterales indeseables, por lo que su consumo es limitado⁷⁸.

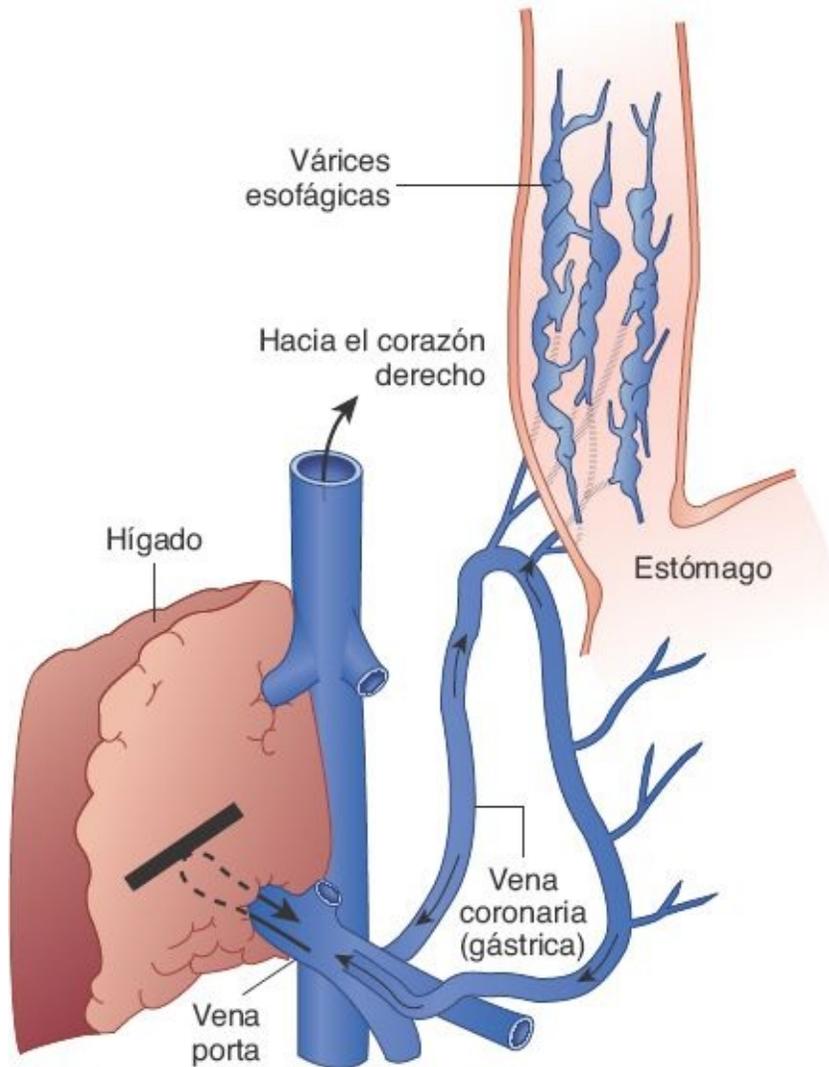


FIGURA 46-15 • Obstrucción al flujo sanguíneo en la circulación portal, con hipertensión portal y desviación del flujo sanguíneo hacia otros canales venosos, lo que incluye las venas gástricas y las esofágicas.

Toda vez que el octreótido produce menos efectos colaterales y parece ser más efectivo que la vasopresina, se ha convertido en el medicamento de elección para el manejo farmacológico de la hemorragia varicosa aguda⁷⁸. El taponamiento con balón permite la compresión de las vrices y se logra por medio de la inserción de una sonda con un balón inflable gástrico y otro esofágico. Una vez que la sonda se inserta, se inflan los balones; el balón esofágico comprime las vrices esofágicas sangrantes, en tanto que el balón gástrico ayuda a mantener la sonda en posición. Durante la escleroterapia endoscópica se aplica en las vrices una inyección con una solución esclerosante que oblitera el lumen vascular.

La prevención de la hemorragia recurrente se concentra en la disminución de la presión venosa portal y en la desviación del flujo sanguíneo, para alejarlo de los canales colaterales sensibles de ruptura. Pueden utilizarse 2 procedimientos con este propósito: la construcción quirúrgica de un cortocircuito portosistémico o la colocación de una DTIP. Los procedimientos para formación de *cortocircuitos portosistémicos quirúrgicos* implican la creación de una abertura entre la vena porta y una vena sistémica. Estos cortocircuitos conllevan tasas de complicaciones considerables, y la DTIP se ha convertido en el tratamiento preferido para el manejo de la hipertensión portal resistente. El procedimiento de la DTIP implica la inserción de una endoprótesis metálica expansible entre una ramificación de la vena hepática y la vena porta, mediante el empleo de un catéter que se inserta a través de la vena yugular interna. Una limitación del procedimiento es que en la mayoría de los casos, al pasar el tiempo se desarrollan estenosis y trombosis de la endoprótesis, lo que implica el riesgo de recurrencia del sangrado. Una complicación que se vincula con la formación de un cortocircuito portosistémico es la encefalopatía hepática que, se cree, se desarrolla cuando el amoníaco y otras sustancias nefrotóxicas derivadas de intestino pasan directamente hacia la circulación sistémica sin pasar por el hígado.

Insuficiencia hepática

La complicación clínica más grave de la hepatopatía es la insuficiencia hepática. Puede ser resultado de una destrucción súbita y masiva del hígado, como en el caso de la hepatitis fulminante, o derivar de un daño progresivo al órgano, como en la cirrosis alcohólica. Independientemente de la causa, el 80% al 90% de la capacidad funcional del hígado debe perderse para que se presente insuficiencia hepática¹⁰. En muchos casos, los efectos de descompensación progresiva de la enfermedad se aceleran por condiciones intercurrentes, como hemorragia gastrointestinal, infección sistémica, trastornos electrolíticos o afecciones sobrepuestas como la insuficiencia cardíaca.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la insuficiencia hepática corresponden a las distintas funciones de síntesis, almacenamiento, metabolismo y eliminación del hígado (figura 46-16). El *fetor hepaticus* hace referencia a un olor a humedad y dulzón del aliento de la persona con insuficiencia hepática avanzada; es consecuencia de los productos colaterales del metabolismo de las bacterias intestinales¹⁰.

Trastornos hematológicos. La insuficiencia hepática puede inducir anemia,

trombocitopenia, defectos de la coagulación y leucopenia. La anemia pudiera deberse a la pérdida hemática, a una destrucción excesiva de eritrocitos o al compromiso de la formación de esas células. Una insuficiencia de ácido fólico puede determinar la presencia de anemia megaloblástica grave. Los cambios en la composición lipídica de la membrana de los eritrocitos favorecen la hemólisis. Puesto que los factores V, VII, IX y X, la protrombina y el fibrinógeno se sintetizan en el hígado, su disminución en la hepatopatía incide en los trastornos hemorrágicos. La malabsorción de la vitamina K liposoluble contribuye en mayor medida al compromiso de la síntesis de estos factores de la coagulación. La trombocitopenia se presenta a menudo como consecuencia de la esplenomegalia. La persona con insuficiencia hepática se encuentra en riesgo de desarrollar púrpura, tiende a la formación de equimosis, a la hematuria y la hemorragia menstrual anómala, además de mostrar vulnerabilidad a la hemorragia a partir del esófago y de otros segmentos del tubo gastrointestinal.

Trastornos endocrinos. El hígado metaboliza las hormonas esteroideas. Los trastornos endocrinos, en particular las alteraciones de la función gonadal (hormonas sexuales), son acompañantes comunes de la cirrosis y la insuficiencia hepática. Las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales (por lo general, amenorrea), pérdida de la libido y esterilidad. En los varones, las concentraciones de testosterona suelen caer; los testículos sufren atrofia, y se presentan pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia. Una disminución del metabolismo de la aldosterona pudiera contribuir a la retención de sal y agua en el riñón, junto con una reducción de la concentración sérica de potasio, que deriva del aumento en la eliminación de este elemento.

Trastornos cutáneos. La insuficiencia hepática trae consigo múltiples trastornos cutáneos. Estas lesiones, llamadas de manera indistinta *arañas vasculares*, *telangiectasias*, *angiomas en araña* y *nevus en araña*, se observan la mayoría de las veces en el hemicuerpo superior. Están conformadas por una arteriola pulsátil central a partir de la que irradian vasos más pequeños. El eritema palmar consiste en el enrojecimiento de las palmas, quizá por un aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento del gasto cardíaco. Puede observarse el desarrollo de dedos en palillo de tambor en personas con cirrosis. La ictericia suele ser una manifestación tardía de la insuficiencia hepática.

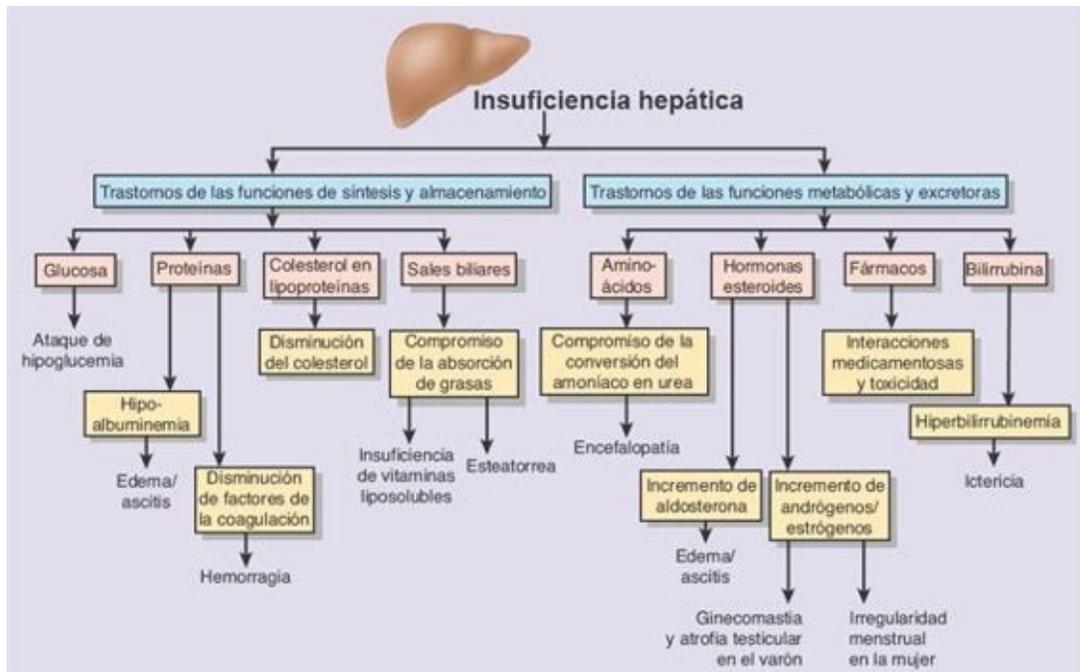


FIGURA 46-16 • Alteraciones de la función hepática y manifestaciones de insuficiencia hepática.

Síndrome hepatorenal. El síndrome hepatorenal alude a una insuficiencia renal funcional, que en ocasiones se observa durante las fases terminales de la insuficiencia hepática sin que existan causas funcionales de enfermedad renal¹⁰. Se caracteriza por azoemia progresiva, incremento de creatinina en las concentraciones séricas y oliguria. Si bien su causa básica se desconoce, se cree que una disminución del flujo sanguíneo renal desempeña algún papel. Por último, cuando la insuficiencia renal se sobrepone a la hepática, se presentan azoemia y elevación en las concentraciones del amoníaco en la sangre; se piensa que esta condición contribuye a la encefalopatía hepática y al coma.

Encefalopatía hepática. La encefalopatía hepática se refiere a todas las manifestaciones del sistema nervioso central en la insuficiencia hepática. Se caracteriza por trastornos neurológicos, que van desde la falta de alerta hasta la confusión, el coma y las convulsiones. Un signo muy temprano de la encefalopatía hepática es un temblor aleteante, denominado **asterixis**. Pueden presentarse distintos grados de pérdida de la memoria, aunados a cambios en la personalidad, como euforia, irritabilidad, ansiedad y falta de preocupación sobre el aspecto personal y la persona en general. El lenguaje puede comprometerse, y el paciente pudiera ser incapaz de llevar a cabo ciertos movimientos voluntarios. La encefalopatía puede evolucionar hasta la rigidez de descerebración y luego a un coma profundo terminal.

Si bien se desconoce la causa de la enfermedad, se cree que un factor que incide en ésta es la acumulación de neurotoxinas, que aparecen en la sangre debido a que el hígado pierde su capacidad de destoxificación. Una de las neurotoxinas sospechosas es el amoníaco. Una función en particular importante del hígado es la conversión del amoníaco, un producto colateral del metabolismo de las proteínas y los aminoácidos, en urea. El ion amonio se produce en abundancia en el tubo digestivo, en especial en el colon, por la degradación bacteriana de las proteínas y los aminoácidos contenidos en el lumen. Por lo regular, estos iones amonio se difunden hacia la sangre portal y se transportan hacia el hígado, donde se convierten en urea antes de ingresar a la circulación general. Cuando la sangre que proviene del intestino puentea al hígado, o cuando el hígado es incapaz de convertir el amoníaco en urea, éste llega en forma directa a la circulación general y de ahí alcanza la circulación cerebral. La encefalopatía hepática pudiera agravarse después de una comida rica en proteínas o una hemorragia del tubo digestivo. Los narcóticos y los tranquilizantes se metabolizan de manera deficiente en el hígado, y la administración de estos medicamentos puede inducir depresión del sistema nervioso central y precipitar la encefalopatía hepática.

Un antibiótico no absorbible como la neomicina puede administrarse para erradicar las bacterias del intestino y así prevenir la síntesis de amoníaco. Otro fármaco que puede suministrarse es la lactulosa. No se absorbe en el intestino delgado sino que se desplaza en forma directa hasta el colon, donde se cataboliza por la acción de las bacterias colónicas para obtener ácidos orgánicos pequeños que generan la producción de heces abundantes, acuosas, con un pH bajo. El pH bajo favorece la conversión del amoníaco en iones amonio, que no ingresan a la sangre. El pH ácido también inhibe la degradación intestinal de los aminoácidos, las proteínas y la sangre.

Tratamiento. El tratamiento de la insuficiencia hepática se dirige a eliminar el consumo de alcohol cuando la condición se debe a cirrosis alcohólica, a la prevención de infecciones, a la provisión de carbohidratos y calorías suficientes para prevenir la degradación de las proteínas, a la corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y en particular la hipopotasemia, y a la disminución de la producción de amoníaco en el tubo digestivo mediante el control de consumo de proteínas.

En muchos casos, el trasplante hepático sigue siendo el único tratamiento efectivo. El trasplante hepático se está convirtiendo con rapidez en una forma realista de tratamiento para muchas personas con hepatopatía crónica irreversible, insuficiencia hepática fulminante, cirrosis biliar primaria, hepatitis

crónica activa, colangitis esclerosante y ciertos trastornos metabólicos que generan hepatopatía en fase terminal. En 2009 la tasa de supervivencia a 5 años en Estados Unidos era del 74% y el 79% para personas que recibían hígados de donadores cadavéricos y vivos, respectivamente⁷⁹. Además de una supervivencia mayor, los receptores de trasplante hepático experimentan ahora una mejoría en la calidad de vida, lo que incluye su regreso al empleo activo. Desafortunadamente, la escasez de donadores limita el número de trasplantes que se realizan y muchas personas mueren cada año mientras esperan un trasplante. En la actualidad existen 16 000 personas en lista de espera para la recepción de un trasplante hepático en Estados Unidos⁸⁰. Durante los últimos años se desarrollaron distintos métodos innovadores para resolver la escasez, lo que incluye el trasplante hepático dividido, en que un hígado cadavérico se separa en 2 partes que se trasplantan a los receptores, y el trasplante de donadores vivos, en el que un segmento o lóbulo del hígado de un donador vivo se reseca e injerta en un receptor⁸¹.

Cáncer hepático

Cánceres primarios del hígado

Existen 2 tipos principales de cáncer hepático primario: el carcinoma hepatocelular, que se origina a partir de los hepatocitos, y el colangiocarcinoma, un cáncer de las células de los conductos biliares¹⁰.

Carcinoma hepatocelular. En 2010, en Estados Unidos el cáncer hepatocelular generó 19 000 de los casos nuevos de cáncer hepático, lo que lo convirtió en la variante más frecuente de cáncer hepático⁸². En regiones donde existen mayores recursos, como Europa, Australia y Estados Unidos, la incidencia es de entre 2,5 y 5 casos por 100 000⁸³. En Tailandia, Corea, Japón y China se han identificado tasas hasta de 40 casos por 10 000⁸³. También se ha encontrado aumento en la incidencia en países desarrollados, como consecuencia de la infección crónica por VHC⁸⁴. En Estados Unidos la frecuencia se incrementó de 1,4 casos por 100 000 entre 1976 y 1980, hasta 2,4 casos entre 1990 y 1995⁸³. Si bien los tumores primarios del hígado son relativamente raros en los países desarrollados, el hígado comparte con el pulmón la característica de ser la ubicación más frecuente de los tumores metastásicos.

Entre los factores que se han identificado como etiología del cáncer hepático se encuentran la hepatitis viral crónica (es decir, por VHB, VHC y VHD), la cirrosis, la exposición a largo plazo a factores ambientales como la

aflatoxina, y el consumo de agua contaminada con arsénico. La forma en que estos agentes etiológicos contribuyen al desarrollo del cáncer hepático aún no se esclarece. En el caso del VHB y el VHC, que se integran al ADN del hospedero, los ciclos repetidos de muerte celular y regeneración determinan un potencial para el desarrollo de mutaciones productoras de cáncer. En ciertas áreas donde el carcinoma hepatocelular es endémico, las aflatoxinas (sintetizadas por mohos de los desperdicios de comida), como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, son agentes carcinógenos con particular potencia⁸³. Se activan en los hepatocitos y sus productos se incorporan al ADN del hospedero, lo que determina un potencial para el desarrollo de mutaciones inductoras de cáncer. Un sitio en especial susceptible para la mutación inducida por aflatoxinas⁸⁵ es el gen supresor tumoral *TP53*.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Las manifestaciones del cáncer hepatocelular son con frecuencia insidiosas en su inicio y se encuentran enmascaradas por las derivadas de cirrosis o hepatitis crónica. Los síntomas iniciales incluyen debilidad, anorexia, pérdida ponderal, fatiga, aumento del volumen abdominal, sensación de plenitud abdominal, y un dolor abdominal sordo y persistente^{85, 86}. La ascitis, que muchas veces impide la detección de la pérdida ponderal, también es común. La ictericia, en caso de existir, suele ser leve. Puede observarse un incremento rápido del tamaño del hígado y la intensificación de la ascitis en personas con cirrosis preexistente. Suele haber hepatomegalia cuando estos síntomas aparecen. Distintos síndromes paraneoplásicos (es decir, trastornos derivados de la síntesis ectópica de hormonas o de factores de crecimiento en el tumor) se han relacionado con el cáncer hepatocelular, e incluyen el desarrollo de eritrocitosis (eritropoyetina), hipoglucemia (factor de crecimiento similar a la insulina) e hipercalcemia (proteína relacionada con la paratiroides). La α -fetoproteína puede identificarse a lo largo de la vida fetal, pero rara vez es detectable en el suero después de los 2 años de edad⁸⁶. Cuando se identifican en el adulto concentraciones altas de α -fetoproteína, suelen ser indicativas de la existencia del carcinoma hepatocelular; no obstante, no todos los cánceres hepáticos primarios la sintetizan. De acuerdo con lo anterior, se recomienda la utilización de métodos adicionales para el diagnóstico, como ecografía, TC y IRM⁸⁶. Puede recurrirse a la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento. Los cánceres primarios del hígado suelen encontrarse muy avanzados en el momento del diagnóstico. El tratamiento de elección consiste en la hepatectomía subtotal, en caso de que la condición lo permita. La

quimioterapia y la radioterapia son en gran medida paliativas. Si bien el trasplante hepático puede constituir una opción en personas con cirrosis bien compensada y tumores pequeños, a menudo resulta impráctica debido a la escasez de órganos donados.

Colangiocarcinoma. El colangiocarcinoma, con una incidencia de 1,2 a 0,5 por 100 000 en Norteamérica, se presenta con mucha menor frecuencia que el carcinoma hepatocelular¹⁰. La etiología, las características clínicas y el pronóstico varían en grado considerable en relación con la región del árbol biliar de la que se origina el tumor. El colangiocarcinoma se asocia con factores de riesgo distintos a los del carcinoma hepatocelular, y casi todos se vinculan con la inflamación crónica y la lesión del epitelio de los conductos biliares. El colangiocarcinoma muchas veces se manifiesta por dolor, pérdida ponderal, anorexia, aumento del volumen abdominal o sensación de masa en el hipocondrio derecho. Los tumores que afectan los conductos biliares centrales o distales pueden presentarse con ictericia.

Tumores metastásicos

Los tumores metastásicos del hígado son mucho más comunes que los tumores primarios. Entre los cánceres primarios que los originan, con frecuencia se encuentran el cáncer colorrectal y los que se diseminan a partir de la mama, colon, pulmón y el sistema urogenital. Además, algunos tumores de origen neuroendocrino se diseminan hacia el hígado. Con frecuencia es difícil distinguir los tumores primarios de los metastásicos mediante el empleo de TC, IRM o ecografía. El diagnóstico se confirma casi siempre con biopsia.

EN RESUMEN

El hígado se encuentra sujeto a la mayoría de los procesos patológicos que afectan a otras estructuras corporales, como los trastornos vasculares, la inflamación, las enfermedades metabólicas,

la lesión tóxica y las neoplasias. Como órgano relevante para el metabolismo de fármacos y la destoxificación en el organismo, el hígado está expuesto al daño potencial derivado de una enorme diversidad de fármacos y químicos ambientales. Los medicamentos y los químicos pueden ejercer sus efectos al inducir lesión o muerte en el hepatocito, o por daño colestásico al hígado por lesión de las estructuras para el drenaje biliar. Con base en la estructura química de la sustancia y sus metabolitos, las reacciones medicamentosas pueden ser predecibles o impredecibles (idiosincrásicas) y depender de las características individuales de la persona que la recibe. La identificación temprana de la hepatopatía inducida por fármacos es importante, ya que el retiro de la sustancia resulta curativo en la mayoría de los casos.

La hepatitis se caracteriza por la inflamación del hígado. La hepatitis viral aguda se debe a los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Si bien todos

éstos inducen hepatitis aguda, difieren en cuanto a su forma de transmisión, período de incubación, mecanismo de acción, el grado de daño hepático que producen y su cronicidad, y su capacidad para generar un estado de portador. Las infecciones por VHB, VHC y VHD tienen potencial de evolucionar al estado de portador, a la hepatitis crónica y al carcinoma hepatocelular.

Las enfermedades biliares intrahepáticas alteran el flujo de bilis por el hígado, lo que genera colestasis y cirrosis biliar. Entre las causas de las enfermedades biliares intrahepáticas se encuentran la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar secundaria. Puesto que el alcohol compite por el consumo de cofactores intracelulares que por lo regular se necesitan en el hígado para otros procesos metabólicos, tiende a obstaculizar las funciones metabólicas hepáticas. El espectro de la hepatopatía alcohólica incluye al hígado graso, la hepatitis alcohólica y la cirrosis.

La cirrosis representa la fase terminal de la hepatopatía crónica, en que gran parte del tejido hepático funcional ha sido sustituido por tejido fibroso. El tejido fibroso reemplaza al tejido hepático con funciones normales y produce bandas de constricción que interrumpen el flujo en los canales vasculares y los sistemas de conductos biliares en el hígado. La disrupción de los canales vasculares predispone a la hipertensión portal y a sus complicaciones, a la pérdida de los hepatocitos y a la insuficiencia hepática eventual. La hipertensión portal se caracteriza por un incremento en la resistencia al flujo de la sangre y al aumento de la presión dentro del sistema venoso porta; las consecuencias patológicas del trastorno incluyen ascitis, formación de canales colaterales para derivación (p. ej., várices esofágicas) a partir de la circulación portosistémica, y esplenomegalia. La insuficiencia hepática representa la fase terminal de distintas hepatopatías y tiene lugar una vez que

menos del 10% al 20% del tejido hepático conserva su funcionalidad. Las manifestaciones de la insuficiencia hepática corresponden a las distintas funciones del hígado, e incluyen trastornos hematológicos, compromiso de la función endocrina, trastornos cutáneos, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática.

Existen 2 tipos de cáncer primario en el hígado: el carcinoma hepatocelular (la variante más frecuente, que deriva de los hepatocitos y de sus precursores) y el colangiocarcinoma (cáncer de los conductos biliares, que se origina a partir del epitelio biliar). El carcinoma hepatocelular, que se relaciona con la hepatitis por VHB y VHC, la cirrosis alcohólica y la contaminación de los alimentos (p. ej., con aflatoxinas) es el quinto tipo de cáncer más común y la tercera causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo. El colangiocarcinoma se observa sobre todo en adultos mayores con antecedente de trastornos

crónicos de los conductos biliares. No obstante, los tumores primarios del hígado son más bien raros en los países desarrollados. El hígado comparte con el pulmón la característica de ser la ubicación más frecuente de los tumores metastásicos.



TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y EL PÁNCREAS EXOCRINO

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar la función de la vesícula biliar en la regulación del flujo biliar hacia el duodeno y relacionarla con la formación de litos biliares (colelitiasis).
- Describir las manifestaciones clínicas de la colecistitis aguda y la crónica.
- Citar las causas posibles, y describir las manifestaciones y el tratamiento de la pancreatitis aguda así como la crónica.

Trastornos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos

El sistema hepatobiliar está conformado por la vesícula biliar; los conductos hepáticos izquierdo y derecho, que se unen para constituir el conducto hepático común; el conducto cístico, que se extiende hacia la vesícula biliar, y el conducto biliar común, o colédoco, compuesto por la unión del conducto hepático común y el conducto cístico (figura 46-17). El conducto biliar común desciende por detrás de la primera porción del duodeno, donde entra en contacto con el conducto pancreático principal. Estos conductos se unen para conformar el ámpula hepatopancreática. El músculo circular que se ubica en torno al extremo distal del conducto biliar común se engrosa para constituir un esfínter para esa

estructura.

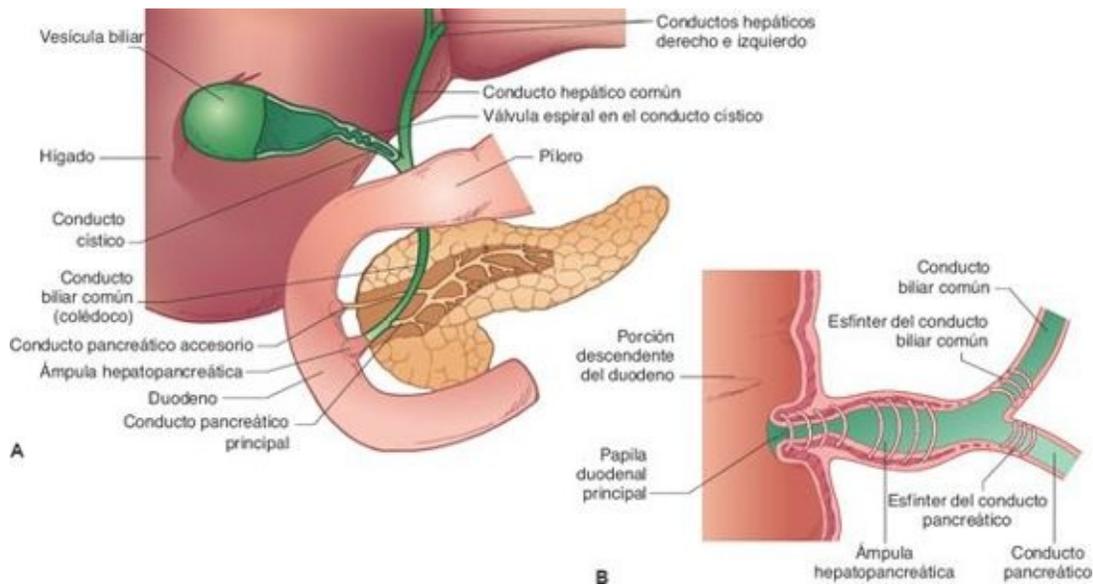


FIGURA 46-17 • (A) Vías biliares extrahepáticas, vesícula biliar y conductos pancreáticos. **(B)** Entrada del conducto biliar y del conducto pancreático al ámpula hepatopancreática, que se abre en el duodeno.

La vesícula biliar es un saco muscular distensible y con forma de pera que se aloja en la cara inferior del hígado. Tiene una capa serosa peritoneal externa, una capa intermedia de músculo liso y una capa mucosa interna que tiene continuidad con el recubrimiento del conducto biliar. La función de la vesícula es almacenar y concentrar la bilis. La bilis contiene sales biliares, colesterol, bilirrubina, lecitina, ácidos grasos, agua y los electrolitos que por lo regular se encuentran en el plasma. El colesterol de la bilis carece de función conocida. Se asume que es un producto colateral de la formación de sales biliares, y su presencia se vincula con la función de excreción de la bilis⁸⁵. Por común insoluble en agua, el colesterol se vuelve soluble por la acción de las sales biliares y la lecitina, que se combinan con él para formar micelios. En la vesícula biliar, el agua y los electrolitos se absorben a partir de la bilis hepática, lo que hace que la bilis se concentre. Dado que ni la lecitina ni las sales biliares se absorben en la vesícula biliar, se concentran a la par del colesterol; de esta manera, se conserva la solubilidad del colesterol.

El ingreso del alimento al intestino hace que la vesícula biliar se contraiga y que el esfínter del conducto biliar común se relaje, de tal manera que la bilis almacenada en la vesícula se desplaza hacia el duodeno. El estímulo para la contracción de la vesícula biliar es sobre todo hormonal. Los productos de la digestión de los alimentos, en especial los lípidos, estimulan la liberación de la hormona gastrointestinal *colecistocinina* a partir de la mucosa del duodeno, que

proporciona un estímulo intenso para la contracción de la vesícula biliar. El papel de otras hormonas gastrointestinales en la liberación de la bilis se conoce con menos claridad.

La presión en el conducto biliar común es responsable en gran medida de regular el paso de la bilis hacia el intestino. En condiciones normales, la vesícula biliar regula esta presión. Colecta y almacena la bilis al tiempo que se relaja y la presión en el conducto biliar común disminuye, y luego vacía la bilis al intestino cuando se contrae, lo que genera un aumento de la presión en el conducto biliar común. Tras la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar, la presión en el conducto biliar común se modifica y hace que la estructura se dilate. Los esfínteres del conducto biliar común regulan entonces el flujo biliar.

Dos trastornos frecuentes del sistema biliar son la colelitiasis (es decir, formación de litos vesiculares) y la inflamación de la vesícula biliar (colecistitis) o del conducto biliar común (colangitis). En las poblaciones occidentales adultas, el 15% de las personas presenta litiasis vesicular⁸⁸. En ambas circunstancias, la hipersecreción del colesterol biliar parece desempeñar un papel importante.

Colelitiasis

La colelitiasis o litiasis vesicular se debe a la precipitación de sustancias que contiene la bilis, de manera primordial colesterol y bilirrubina. Alrededor del 80% de los litos vesiculares se encuentra conformado por colesterol; el otro 20% lo integran litos de pigmento negro o pardo, compuestos por glucoproteínas de mucina y sales de calcio⁸⁹. Muchos litos tienen composición mixta. En la figura 46-18 se muestra una vesícula biliar con numerosos litos de colesterol.



FIGURA 46-18 • Litos vesiculares de colesterol. La vesícula biliar se abrió para revelar numerosos litos vesiculares de colesterol de color amarillo (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 732). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Dos factores principales contribuyen a la formación de los litos vesiculares: las anomalías de la composición de la bilis (en particular, aumento del colesterol) y la estasia biliar⁸⁹. La formación de los litos de colesterol se asocia con la obesidad, y se presenta con más frecuencia en mujeres, en particular en aquéllas que han tenido embarazos múltiples o están tomando anticonceptivos orales. Todos estos factores hacen que el hígado excrete más colesterol a la bilis. Los estrógenos reducen la síntesis de ácidos biliares en las mujeres. Se cree que el lodo biliar (mucoproteína espesa en la vesícula biliar con cristales diminutos de colesterol atrapados) es el precursor de los litos vesiculares. El lodo se observa a menudo durante el embarazo, los estados de inanición y la pérdida ponderal rápida. Los medicamentos que reducen las concentraciones de colesterol en el suero, como el clofibrato, también generan un aumento en la excreción del colesterol a la bilis. Los trastornos por malabsorción que derivan de la enfermedad ileal o la cirugía de puenteo intestinal, por ejemplo, tienden a

interferir con la absorción de las sales biliares, necesarias para mantener la solubilidad del colesterol. La inflamación de la vesícula biliar altera las características de absorción de la capa mucosa, lo que propicia que se presente una absorción excesiva de agua y sales biliares. Los litos vesiculares de colesterol son en extremo frecuentes entre los indios americanos, los indios chilenos y los chilenos, lo que sugiere que algún componente genético pudiera desempeñar un papel en la formación de los litos vesiculares⁹⁰. Los litos pigmentarios que contienen bilirrubina se identifican en personas con enfermedad hemolítica (p. ej., enfermedad de células falciformes) y cirrosis hepática.

Manifestaciones clínicas. Muchas personas con litos vesiculares carecen de síntomas. Los litos vesiculares inducen síntomas cuando obstruyen el flujo biliar o inducen inflamación⁸⁹. Los litos pequeños (es decir, <8 mm de diámetro) pasan hacia el conducto biliar común, y generan síntomas dispépticos y cólico biliar. Los litos más grandes tienen más probabilidad de obstruir el flujo e inducir ictericia. El dolor del cólico biliar suele ubicarse en el cuadrante superior derecho o en el área epigástrica, y puede referirse en la región superior de la espalda, el hombro derecho o la región interescapular. Por lo general, el dolor es de inicio abrupto, se incrementa de manera constante en intensidad, persiste entre 30 min y 5 h, y va seguido por una sensación de dolor en el cuadrante superior derecho.

Colecistitis aguda y crónica

La colecistitis aguda es una inflamación aguda de la vesícula biliar, por lo regular secundaria a la obstrucción de la vía de salida de la vesícula. La mayoría de los casos de colecistitis aguda (del 85% al 90%) se relaciona con la presencia de litos vesiculares (colecistitis litiásica)⁹⁰. El resto (colecistitis acalculosa), con septicemia, traumatismo grave o infección de la vesícula biliar. Existe la teoría de que la obstrucción del conducto cístico por un lito vesicular origina la liberación de fosfolipasa a partir del epitelio de la vesícula biliar. A su vez, esta enzima puede hidrolizar la lecitina y liberar lisolecitina, una toxina con actividad contra la membrana⁹⁰. Al mismo tiempo, la disrupción del recubrimiento mucoso protector normal del epitelio deja a las células de la mucosa vulnerables al daño, debido a la acción detergente de las sales biliares concentradas. La colecistitis acalculosa aguda se desarrolla sin causa aparente en el 50% de los casos; el traumatismo, las quemaduras, el lodo biliar y la vasculitis son algunos de los posibles factores etiológicos⁸⁹. La colecistitis acalculosa aguda puede

evolucionar con rapidez a gangrena y perforación, puesto que el proceso parece implicar un infarto transmural, más que cambios inflamatorios relacionados con la litiasis.

La colecistitis crónica se origina a partir de episodios repetidos de colecistitis aguda o irritación crónica de la vesícula biliar por la presencia de litos. Se caracteriza por grados variables de inflamación crónica. Casi siempre existen litos vesiculares. La colelitiasis con colecistitis crónica puede relacionarse con exacerbaciones agudas de inflamación de la vesícula biliar, coledocolitiasis, pancreatitis y, rara vez, carcinoma de la vesícula biliar.

Manifestaciones clínicas. Las personas con colecistitis aguda suelen experimentar dolor de inicio agudo en el cuadrante superior derecho o el epigastrio, muchas veces acompañado de febrícula, anorexia, náuseas y vómito. Mientras que el cólico biliar por obstrucción del conducto cístico es transitorio, en la colecistitis aguda el dolor es persistente. Las personas con colecistitis litiásica suelen haber experimentado episodios previos de dolor biliar, aunque esto no siempre sucede. El dolor puede aparecer en forma sorpresiva, y determinar una urgencia quirúrgica. En ausencia de atención médica, la crisis suele ceder en un período que va de 7 a 10 días. En personas que se recuperan, la recurrencia es frecuente. El inicio de la colecistitis acalculosa tiende a ser más insidioso debido a que a sus manifestaciones se sobreponen a las condiciones subyacentes precipitantes de la crisis. En personas con enfermedad grave resulta crucial el reconocimiento temprano, puesto que la tardanza para el tratamiento puede poner en riesgo la vida. Las personas con colecistitis aguda a menudo presentan elevación en el conteo leucocitario, y muestran aumentos leves de ATS, ATL, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Las manifestaciones de la colecistitis crónica son más vagas que las de la colecistitis aguda. Puede existir intolerancia a los alimentos grasos, aerofagia y otras indicaciones de malestar. Al presentarse obstrucción al flujo biliar, derivada de los litos vesicales, con frecuencia se observan episodios de dolor crónico. La vesícula biliar, que en la colecistitis crónica suele contener litos, puede experimentar aumento o disminución de volumen, o tener tamaño normal.

Diagnóstico y tratamiento. Las técnicas que se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad de la vesícula biliar incluyen ecografía, centelleografía vesicular (gammagrafía nuclear) y estudios de TC⁹⁰. La ecografía se usa en forma amplia para este propósito y ha sustituido en gran medida a la colecistografía oral en la mayoría de los centros médicos. Puede detectar litos de hasta 1 cm a 2 cm, y su precisión general para la detección de la enfermedad vesicular es alta. Además

de los litos, la ecografía puede detectar el engrosamiento de la pared, que revela inflamación. También permite descartar otras causas de dolor en el cuadrante superior derecho, como los tumores. La centelleografía vesicular, también denominada *gammagrafía vesicular*, depende de la capacidad del hígado para extraer un radionúclido que se inyecta con rapidez, el tecnecio 99m, unido a un ácido iminodiacético, que se excreta hacia los conductos biliares. Se obtienen imágenes seriadas en pocos minutos tras la inyección del marcador, y cada 10 min a 15 min durante la siguiente hora. La gammagrafía vesicular es muy preciso para la detección de la colecistitis aguda. Si bien la TC no es tan precisa como la ecografía para detectar los litos biliares, puede revelar el engrosamiento de la pared vesicular o la presencia de líquido pericolecístico relacionado con la colecistitis aguda.

La enfermedad de la vesícula biliar suele tratarse mediante la extirpación del órgano. La vesícula biliar almacena y concentra la bilis y, por lo regular, su extirpación no interfiere con la digestión. La colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el tratamiento de elección para la enfermedad vesicular sintomática⁹¹. El procedimiento implica la inserción de un laparoscopio a través de una incisión pequeña cerca del ombligo, mientras que los instrumentos quirúrgicos se introducen por varias heridas realizadas con bisturí en el hemiabdomen superior. Aunque esta opción implica más tiempo que el antiguo procedimiento quirúrgico abierto, suele necesitar sólo una noche de hospitalización. Una ventaja importante del colecistectomía laparoscópica es que las personas pueden reincorporarse al trabajo en una o 2 semanas, en comparación con las 4 a 6 semanas que se requieren tras la colecistectomía abierta.

Coledocolitiasis y colangitis

La *coledocolitiasis* alude a la presencia de litos en el conducto biliar común (colédoco), en tanto que la *colangitis* se refiere a la inflamación de la misma estructura. En general, los litos en el conducto biliar común se originan en la vesícula biliar, pero pueden formarse de manera espontánea en el propio conducto.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la coledocolitiasis son similares a las de la litiasis vesicular y la colecistitis aguda. Existe antecedente de cólico biliar agudo y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, con escalofríos, fiebre e ictericia relacionados con los cuadros de dolor abdominal. En caso de obstrucción del conducto biliar común se detectan bilirrubinuria e hiperbilirrubinemia. Entre las complicaciones se encuentra la colangitis

supurativa aguda, que se acompaña de líquido purulento en el conducto biliar común. Se caracteriza por el desarrollo de anomalías del sensorio, letargo y *shock* séptico¹⁰. La colangitis supurativa aguda representa una urgencia endoscópica o quirúrgica. Los litos en el conducto biliar común también pueden obstruir el flujo de salida del conducto pancreático y desencadenar pancreatitis secundaria.

Diagnóstico y tratamiento. La ecografía, la TC y los estudios de imagen con radionúclidos pueden utilizarse para revelar la dilatación de los conductos biliares y el compromiso del flujo sanguíneo. La ecografía endoscópica y la colangiografía por resonancia magnética se usan para detectar los litos en el conducto biliar común. Tanto la colangiografía transhepática percutánea (CTP) como la colangiopacreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituyen un medio directo para determinar la causa, la ubicación y el grado de la obstrucción. La CTP implica la inyección de una tinción en forma directa dentro del árbol biliar. Para esto se requiere la inserción de una aguja delgada y flexible a través de una incisión pequeña realizada en la piel, que se avanza hasta el interior del árbol biliar. La CPRE implica el paso de un endoscopio hasta el duodeno y la inserción de una sonda a través del ámpula hepatopancreática. La CPRE puede emplearse para aumentar el diámetro de la abertura del esfínter del ámpula hepatopancreática, lo que pudiera permitir el paso del lito atrapado, o la inserción de un instrumento en el conducto biliar común para extraer el lito.

En personas con colelitiasis los litos del colédoco suelen manejarse mediante extracción, a la que sigue una colecistectomía laparoscópica. Para el control de la infección se administra tratamiento antibiótico, con un fármaco que se excrete en la bilis. La descompresión de urgencia del conducto biliar común, por lo general mediante CPRE, pudiera ser necesaria en pacientes sépticos o que no mejoran con el tratamiento antibiótico.

Cáncer de la vesícula biliar

El cáncer de la vesícula biliar es el quinto en frecuencia entre los del tubo gastrointestinal. Es un poco más común en mujeres y se presenta con más frecuencia durante la séptima década de la vida. El inicio de los síntomas suele ser insidioso, y se asemejan a los de la colecistitis. Muchas veces, el diagnóstico se establece de manera inesperada en el momento de una cirugía de vesícula biliar. Alrededor del 70% al 80% de las personas con cáncer de la vesícula biliar presenta colelitiasis⁹². Dada su capacidad para inducir irritación crónica en la mucosa de la vesícula, se piensa que la colelitiasis participa en el desarrollo del cáncer vesicular. La tasa de sobrevivencia a 5 años varía según el estadio del

carcinoma, con una supervivencia del 80% en el estadio 0 y del 2% en el estadio IVB⁹³.

Trastornos del páncreas exocrino

El páncreas se encuentra dispuesto en sentido transversal, en la parte posterior del hemiabdomen superior (figura 46-1). La cabeza del páncreas se ubica a la derecha del abdomen; descansa contra la curva del duodeno, en la región del ámpula hepatopancreática y su entrada al duodeno. El cuerpo del páncreas se localiza por debajo del estómago. La cola está en contacto con el bazo. El páncreas se encuentra prácticamente escondido debido a su ubicación posterior; a diferencia de muchos otros órganos, no puede palparse. Debido a su posición y a su gran reserva funcional, los síntomas de afecciones como el cáncer del páncreas no suelen aparecer hasta que el trastorno está muy avanzado.

El páncreas es un órgano tanto endocrino como exocrino. El páncreas exocrino está formado por lobulillos constituidos por células acinares, que secretan enzimas digestivas hacia un sistema de conductos microscópicos. Estos conductos drenan en el conducto pancreático principal, que se extiende de izquierda a derecha a todo lo largo de este órgano. El conducto pancreático principal y el conducto biliar común se unen para constituir el ámpula hepatopancreática, que drena en el duodeno. El esfínter del conducto pancreático controla el flujo de las secreciones pancreáticas hacia el duodeno (figura 46-17).

Las secreciones pancreáticas contienen enzimas proteolíticas que degradan las proteínas de la dieta, entre otras, tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasa, ribonucleasa y desoxirribonucleasa. El páncreas también secreta amilasa pancreática, que degrada los almidones, y lipasas, que hidrolizan las grasas neutras en glicerol y ácidos grasos. Las enzimas pancreáticas se secretan en forma inactiva y se activan en el intestino⁹⁴. Esto es importante porque las enzimas digerirían el tejido del páncreas mismo si se secretaran en forma activa. Las células acinares secretan un inhibidor de la tripsina, que impide la activación de esta enzima. Puesto que la tripsina activa otras enzimas proteolíticas, el inhibidor de la tripsina impide la activación subsecuente de las otras enzimas.

Dos tipos de enfermedad pancreática se analizan en este capítulo: la pancreatitis aguda y la crónica, y el cáncer del páncreas.

Pancreatitis aguda

Representa un proceso inflamatorio reversible de los acinos pancreáticos, que se genera por la activación prematura de las enzimas pancreáticas^{95, 96}. Aunque el

proceso de enfermedad puede limitarse al tejido pancreático, también puede implicar a los tejidos peripancreáticos o a los de órganos distantes. En Estados Unidos, hasta 220 000 personas ingresan al hospital cada año por pancreatitis aguda⁹⁶.

La patogénesis de la pancreatitis aguda implica la autodigestión del tejido pancreático por la acción de enzimas pancreáticas que se activan de manera inapropiada. Se sospecha que el proceso comienza con la activación de la tripsina. Una vez activada, la tripsina puede activar distintas enzimas digestivas que inducen lesión pancreática, lo que origina una respuesta inflamatoria intensa. La respuesta inflamatoria aguda misma causa daño tisular sustancial y puede extenderse más allá del páncreas, para generar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico⁹⁶. No obstante, varios factores se asocian al desarrollo de la pancreatitis aguda; la mayoría de los casos se debe a los litos vesiculares (litos en el conducto biliar común) o al consumo de alcohol⁹⁶. En el caso de la obstrucción de la vía biliar por la presencia de litos vesiculares, se cree que la obstrucción del conducto pancreático o el reflujo biliar activan las enzimas dentro del sistema de conductos pancreáticos. Los mecanismos precisos por los que el alcohol ejerce su acción se desconocen en gran medida. La capacidad que tiene el páncreas de participar en el metabolismo oxidativo y no oxidativo del etanol y los productos colaterales lesivos que derivan de esos procesos se han relacionado con el proceso patológico⁹⁶. Un estudio reciente que analizó la cerveza de manera específica demostró que las secreciones pancreáticas pueden ser estimuladas por los ingredientes no alcohólicos de la bebida⁹⁵. La pancreatitis aguda también se relaciona con hiperlipidemia, hipercalcemia, infecciones (en particular, virales), traumatismo abdominal y quirúrgico, y medicamentos como los diuréticos tiazídicos⁹⁶.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones de la pancreatitis aguda pueden variar desde las leves con disfunción orgánica mínima hasta las graves y que ponen en riesgo la vida. En general, alrededor del 20% de las personas con pancreatitis aguda tiene una evolución grave⁹⁸. El dolor abdominal es una manifestación cardinal de la enfermedad; suele ubicarse en el epigastrio o en la región periumbilical, y puede irradiarse a la espalda, el tórax o los flancos. La exploración física genera hallazgos variables, que incluyen fiebre, taquicardia, hipotensión, hipersensibilidad intensa a la palpación abdominal, dificultad respiratoria y distensión abdominal. Entre los marcadores reconocidos de la enfermedad grave se encuentran los valores de laboratorio que cuantifican la respuesta inflamatoria (p. ej., proteína C reactiva), los sistemas de calificación

que valoran la inflamación o el fallo orgánico y los hallazgos en los estudios de imagen. Los hallazgos clínicos como sed, gasto urinario deficiente, taquicardia progresiva, taquipnea, hipoxemia, agitación, confusión, incremento del hematócrito y ausencia de mejoría sintomática en el transcurso de 48 h, son signos de alerta de enfermedad grave inminente. Entre sus complicaciones se citan la respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la necrosis tubular aguda y el fallo orgánico. Un trastorno importante relacionado con la pancreatitis aguda es la pérdida de un gran volumen de líquido que escapa hacia los espacios retroperitoneal y peripancreático, así como a la cavidad abdominal.

Diagnóstico y tratamiento. La amilasa sérica y la lipasa son los marcadores de laboratorio que se utilizan con más frecuencia para establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda. La lipasa sérica puede permanecer elevada un tiempo un poco mayor que la amilasa. Sin embargo, el nivel de elevación de la amilasa sérica o la lipasa no se correlaciona con la gravedad del trastorno. El conteo leucocitario puede mostrar aumento, y pueden existir hiperglucemia e hiperbilirrubinemia. La determinación de la etiología es importante para orientar el manejo inmediato y prevenir la recurrencia. La ecografía abdominal suele realizarse para descartar la presencia de litos biliares. Los estudios de TC y la TC dinámica con contraste del páncreas se emplean para detectar la necrosis y la acumulación de líquidos. Una investigación reciente se concentró en el análisis de biomarcadores potenciales para establecer la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis. Un estudio analizó al tripsinógeno tipo 2 y a las proteasas pancreáticas, enzimas implicadas en los procesos de autodigestión⁹⁹. Otros marcadores serológicos en investigación son el factor de necrosis tumoral, la proteína C reactiva, la procalcitonina, la fosfolipasa A₂ y las citocinas interleucina 8 e interleucina 10¹⁰⁰.

La estrategia terapéutica depende de la gravedad del trastorno. Las personas que presentan dolor persistente o intenso, vómito, deshidratación o signos de pancreatitis aguda grave inminente requieren hospitalización. Las medidas terapéuticas se dirigen al alivio del dolor, a «poner en reposo el páncreas» al diferir la alimentación y la hidratación orales, y a la recuperación del volumen plasmático perdido. Suele administrarse meperidina y no morfina para aliviar el dolor, puesto que genera menos espasmos del esfínter del conducto pancreático. Se establece succión gástrica para manejar la distensión intestinal y prevenir la estimulación adicional para la secreción de enzimas pancreáticas. Se administran líquidos y electrolitos intravenosos para restituir los perdidos a partir de la circulación, y combatir la hipotensión y el *shock*. Se infunden soluciones

coloides intravenosas para restituir el líquido secuestrado en el abdomen y el espacio retroperitoneal.

Complicaciones. En personas que sobreviven a un cuadro de pancreatitis aguda grave, las complicaciones incluyen la formación de acumulaciones líquidas y la infección⁹⁸. En personas con pancreatitis necrosante aguda, el detrito necrótico se infecta, por lo general por microorganismos gramnegativos derivados del tubo digestivo, lo que complica la condición en mayor medida¹⁰¹. La acumulación líquidas con una concentración alta de enzimas pancreáticas suelen relacionarse con la pérdida de continuidad del conducto pancreático y de manera eventual convertirse en pseudoquistes (una acumulaciones de líquido pancreático incluida en una capa de tejido inflamatorio). La mayoría de las veces el pseudoquiste se conecta con un conducto pancreático, de tal manera que su masa sigue incrementándose. Los síntomas dependen de su ubicación; por ejemplo, puede presentarse ictericia cuando un quiste se desarrolla cerca de la cabeza del páncreas, en cercanía al conducto biliar común. Los pseudoquistes pueden resolverse o, en caso de persistir, requerir intervención quirúrgica.

Pancreatitis crónica

Se caracteriza por la destrucción progresiva del páncreas exocrino, por fibrosis y, en las fases posteriores, por la destrucción del páncreas endocrino. Casi todos los factores que inducen pancreatitis aguda también tienen capacidad de inducir pancreatitis crónica. Sin embargo, existe una diferencia importante entre estas 2 condiciones, que consiste en la irreversibilidad de la disfunción pancreática característica de la pancreatitis crónica¹⁰². En los países occidentales la etiología más común de pancreatitis crónica es, por mucho, el consumo crónico de alcohol⁹⁸. Otras causas menos frecuentes son la obstrucción a largo plazo del conducto pancreático por pseudoquistes, cálculos o neoplasias; la pancreatitis crónica autoinmunitaria, que se presenta junto con trastornos autoinmunitarios como el síndrome de Sjögren, la colangitis esclerosante primaria y la enfermedad intestinal inflamatoria; la pancreatitis crónica idiopática, que se asocia a la fibrosis quística, y la pancreatitis hereditaria, un trastorno autosómico dominante poco frecuente, vinculado con pancreatitis, tanto aguda como crónica.

Manifestaciones clínicas. La pancreatitis crónica se manifiesta por episodios similares a los de la pancreatitis aguda, aunque con menor gravedad. Las personas con pancreatitis crónica presentan episodios persistentes y recurrentes de dolor en epigastrio y en el cuadrante superior izquierdo; las crisis a menudo se precipitan por el consumo excesivo de alcohol y una alimentación

desmesurada. Anorexia, náuseas, vómito, constipación y flatulencia son comunes. De manera esporádica, la enfermedad avanza hasta el grado de generar deficiencias en las funciones pancreáticas endocrina y exocrina. En ese momento se hacen evidentes signos de diabetes mellitus y del síndrome de malabsorción (p. ej., pérdida ponderal y esteatorrea).

Tratamiento. El tratamiento consiste en medidas para el manejo de la patología coexistente de las vías biliares. Suele prescribirse una dieta baja en grasas. Los signos de malabsorción pueden tratarse con enzimas pancreáticas. Cuando existe diabetes, se maneja con insulina. El alcohol se prohíbe debido a que con frecuencia precipita los ataques. Puesto que existen cuadros frecuentes de dolor, la adicción a narcóticos es un problema potencial en personas con pancreatitis crónica. En ocasiones se requiere una intervención quirúrgica para aliviar el dolor y suele concentrarse en resolver cualquier obstrucción que pudiera existir. En los casos avanzados pudiera hacerse necesaria una pancreatectomía subtotal o total⁹⁸.

Cáncer del páncreas

El cáncer pancreático sigue siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con más de 44 000 casos nuevos diagnosticados cada año¹⁰³. Considerado como una de las afecciones malignas más mortales, el cáncer pancreático se relaciona con una tasa de sobrevivencia a 5 años de tan sólo el 4%¹⁰⁴. La incidencia de la enfermedad parece ir en aumento en todos los países estudiados; en Estados Unidos se ha triplicado en los últimos 50 años⁹⁵.

Etiología. La etiología del cáncer pancreático se desconoce. Edad, tabaquismo y pancreatitis crónica se identifican como factores de riesgo⁹⁸. El cáncer pancreático rara vez se presenta en personas menores de 50 años, y el riesgo se incrementa con la edad. El factor de riesgo ambiental más significativo y reproducible es el tabaquismo⁹⁵. La incidencia de la enfermedad es del doble en fumadores, en comparación con no fumadores. La diabetes y la pancreatitis crónica también se relacionan con el cáncer pancreático; no obstante, ni la naturaleza ni la secuencia de la relación causa-efecto potencial se han establecido. La pancreatitis hereditaria y el síndrome familiar de mola atípica-melanoma múltiple son otras 2 afecciones vinculadas con este cáncer⁹⁸.

Manifestaciones clínicas. Casi todos los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas del epitelio ductal, y sus síntomas se deben de manera primordial al efecto de masa más que a la pérdida de la integridad de la función

exocrina o endocrina. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y la ubicación del tumor, y también de la presencia de metástasis. Dolor, ictericia y pérdida ponderal constituyen la manifestación clínica clásica del trastorno. El más frecuente es el dolor tipo sordo en el epigastrio, con frecuencia acompañado por dolor en la espalda, que muchas veces se intensifica en la posición supina y se alivia al inclinar el torso hacia adelante. Aunque el tumor puede originarse en cualquier sitio del páncreas, el punto de origen más frecuente es la cabeza (60%), a la que siguen el cuerpo (10%) y la cola (5%). El páncreas muestra afectación difusa en el 25% de los casos restantes⁹⁵. Dada la proximidad del páncreas al conducto biliar común y el ámpula hepatopancreática, el cáncer de la cabeza del páncreas tiende a obstruir el flujo biliar. Con frecuencia la ictericia es el síntoma de presentación en la persona con cáncer de la cabeza del páncreas, y suele ir acompañada por referencia de dolor y prurito¹⁰⁵. El cáncer del cuerpo del páncreas por lo regular afecta al ganglio celíaco, por lo que produce dolor, que a menudo se intensifica tras la ingestión de alimentos o al asumir la posición supina. El cáncer de la cola del páncreas por lo general presenta metástasis antes de inducir síntomas.

La tromboflebitis migratoria (trombosis venosa profunda) se desarrolla en cerca del 10% de las personas con cáncer pancreático, en particular cuando el tumor afecta el cuerpo o la cola del páncreas⁹⁵. Los trombos se desarrollan en numerosas venas, entre otras, las venas profundas de las piernas, la vena subclavia, las venas mesentéricas inferior y superior, e incluso la vena cava. No es raro que la tromboflebitis migratoria constituya la primera evidencia del cáncer pancreático, aunque pudiera presentarse también en otros cánceres. El mecanismo responsable del estado de hipercoagulabilidad se desconoce en gran medida, pero pudiera vincularse con la activación de los factores de la coagulación debida a la acción de las proteasas liberadas a partir de las células tumorales⁹⁵.

Diagnóstico y tratamiento. El interrogatorio clínico, la exploración física y la elevación en las concentraciones séricas de bilirrubina y fosfatasa alcalina pueden sugerir la presencia del cáncer pancreático, pero no son diagnósticos¹⁰⁵. El antígeno del cáncer (AC) 19-9 en el suero, un antígeno del grupo sanguíneo de Lewis, puede ser útil para confirmar el diagnóstico en pacientes sintomáticos, y ayudar a establecer el pronóstico y la recurrencia tras la resección. Sin embargo, el AC 19-9 tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% al 90%, de tal manera que no confirma el diagnóstico¹⁰⁵.

La ecografía y los estudios de TC son las técnicas de empleo más frecuente

para confirmar el diagnóstico. La técnica preferida para obtener imágenes del páncreas es la TC espiral reforzada con contraste intravenoso y oral. La aspiración percutánea con aguja fina para realizar un estudio citológico del páncreas ha constituido uno de los principales avances para el diagnóstico del cáncer pancreático. Desafortunadamente, es bastante probable que esta técnica sea incapaz de detectar los tumores más pequeños y sensibles de curación. Es posible recurrir a la CPRE para evaluar a los pacientes con sospecha de cáncer pancreático e ictericia obstructiva.

La resección quirúrgica del tumor se realiza cuando éste se encuentra localizado. Sin embargo, esto sólo tiene lugar en un 10% a un 15% de las personas debido a que casi todos los cánceres del páncreas tienen ya metástasis en el momento del diagnóstico¹⁰⁶. En otro sentido, la resección quirúrgica se reserva como medida paliativa. Es posible que la radioterapia resulte útil cuando la enfermedad no es resecable pero parece encontrarse localizada. El empleo de radioterapia y quimioterapia para el cáncer de páncreas sigue en investigación. El control del dolor es uno de los aspectos más importantes del manejo en pacientes con cáncer pancreático en fase terminal.

EN RESUMEN

Las vías biliares sirven como conducto de paso para la llegada de la bilis desde el hígado hasta el intestino. Este tracto está conformado por los conductos biliares y la vesícula biliar. Las causas más frecuentes de enfermedad del árbol biliar son la colelitiasis y la colecistitis. Tres factores contribuyen al desarrollo de la colelitiasis: anomalías en la composición de la bilis, estasia de la bilis e

inflamación de la vesícula biliar. La colelitiasis predispone la obstrucción del flujo biliar e induce cólico biliar y colecistitis aguda o crónica. El cáncer de la vesícula biliar, que tiene una tasa de supervivencia mala a 5 años, se presenta en el 2% de las personas con enfermedad de las vías biliares.

El páncreas es un órgano endocrino y exocrino. El páncreas exocrino sintetiza enzimas digestivas que se secretan en forma inactiva y se transportan hasta el intestino delgado a través del conducto pancreático principal, que suele drenar en el ampulla hepatopancreática y luego en el duodeno, a través del esfínter del conducto pancreático. Los trastornos más frecuentes del páncreas exocrino son las variantes aguda y crónica de la pancreatitis, así como el cáncer. Las pancreatitis aguda y crónica se relacionan con el reflujo biliar y el alcoholismo crónico. La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas

que se debe a una inactivación inapropiada de las enzimas pancreáticas, con manifestaciones que pueden variar desde las leves hasta las graves y que ponen en riesgo la vida. La pancreatitis crónica causa destrucción progresiva del páncreas endocrino y exocrino. Se caracteriza por episodios de dolor y malestar epigástrico que son similares, pero menos intensos que los que tienen lugar en la pancreatitis aguda. El cáncer del páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. Suele encontrarse muy avanzado en el momento del diagnóstico y su tasa de sobrevivencia a cinco años es del 4%.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 24 años de edad acude con su profesional de atención de la salud y refiere pigmentación icterica de la piel, pérdida del apetito y sensación de malestar en el hemiabdomen superior. Niega el consumo de medicamentos intravenosos y haber recibido hemoderivados. No recuerda haber consumido moluscos crudos o bebido agua que pudiera haber estado contaminada. Tiene una hija que asiste a la guardería.
 - A. *¿Qué pruebas podrían realizarse para confirmar un diagnóstico de hepatitis A?*
 - B. *¿Cuál es la vía más frecuente de transmisión para la hepatitis A?*

Se le sugiere que la fuente pudiera proceder de la guardería a la que asiste su hija. Explique esto.

- C. ¿Qué técnicas podrían utilizarse para proteger a otros miembros de la familia de contraer la enfermedad?*
2. Un varón de 56 años de edad con antecedente de un consumo intenso de alcohol y diagnóstico previo de cirrosis alcohólica e hipertensión portal ingresa al servicio de urgencias con hemorragia gastrointestinal aguda, con un diagnóstico tentativo de várices esofágicas sangrantes y signos de *shock* circulatorio.
- A. Relacione el desarrollo de las várices esofágicas con la hipertensión portal en personas con cirrosis hepática.*
- B. Muchas personas con várices esofágicas presentan problemas de la coagulación. Explique esto.*
- C. ¿Cuáles son las medidas terapéuticas potenciales para este hombre, en términos del control del episodio actual de sangrado y de la prevención de episodios posteriores?*
3. Una mujer de 40 años de edad se presenta al servicio de urgencias con un cuadro súbito de vómito e intenso dolor epigástrico derecho, que se manifiesta después de haber consumido una cena grasosa. Si bien no existe evidencia de ictericia en su piel, las escleróticas presentan una pigmentación ictericia. La palpación revela hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho, con defensa muscular y dolor de rebote. La ecografía abdominal del cuadrante superior derecho confirma la presencia de litos vesiculares. La mujer recibe tratamiento conservador, con medicamentos analgésicos y antieméticos. Se programa de manera subsecuente para una colecistectomía laparoscópica.
- A. Relacione los síntomas de la mujer con los litos biliares y su efecto sobre la función de la vesícula biliar.*
- B. Explique la aparición inicial de ictericia en la esclerótica y no en la piel. ¿Cuál de las 2 pruebas de laboratorio de bilirrubina esperaría usted que mostrara elevación: la bilirrubina directa (conjugada) o la indirecta (no conjugada o libre)?*
- C. ¿Qué efecto tendrá el retiro de la vesícula biliar sobre el almacenamiento y la liberación de la bilis hacia el intestino, en particular, en relación con las comidas?*

Referencias

1. Segal S. S. (2008). Special circulations. In Boron W. F., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2nd ed., pp. 577–592). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
2. Suchy F. J. (2008). Hepatobiliary function. In Boron W. F., Boulpaep E. L. (Eds.), *Medical physiology* (2ed., pp. 980–1007). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
3. Hall J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 837–842). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
4. Dawson P. A. (2010). Bile secretion and enterohepatic circulation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1075–1088). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
5. Rubin R., Rubin E. (2008). The liver and biliary system. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 617–673). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Pratt D. S., Kaplan M. M. (2008). Jaundice. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp.261–268). New York: McGraw Hill.
7. Usui M., Isaji S., Das B. C., et al. (2009). Liver retransplantation with external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: A case report. *Pediatric Transplant* 13(5), 611–614.
8. Antsaklis A., Anastasakis E., Mousiolis A., et al. (2011). Alagille syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 31(5), 450–451.
9. Suchy F. J. (2010). Anatomy, histology, embryology, developmental anomalies, and pediatric disorders of the biliary tract. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1045–1066). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
10. Crawford J. M., Lui C. (2010). Liver and biliary tract. In Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., et al. (Eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (8th ed., pp. 833–890). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
11. Chernecky C. C., Berger B. J. (2008). *Laboratory tests and diagnostic procedures* (5th ed.). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
12. Wolkoff A. W. (2008). The Hyperbilirubinemias. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1927–1931). New York, NY: McGraw Hill.
13. Pratt D. S., Kaplan M. M. Evaluation of liver function. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1923–1926). New York: McGraw Hill.
14. Niemela O., Alatalo P. (2010). Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 70, 305–312.
15. Sporea I., Popescu A., Sirlu R. (2008). Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology* 14, 3396–3402.
16. Teoh N. C., Chitturi S., Farrell G. C. (2011). Liver disease caused by drugs. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1413–1446). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
17. Katzung B. G. (2007). *Basic and clinical pharmacology* (10th ed., pp. 50–63). New York: McGraw-Hill Medical.
18. Klein-Schwartz W., Doyon S. (2011). Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opinion in Pharmacotherapy* 12, 119–130.
19. Chalasani N., Fontana R. J., Bonkovsky H. L., et al. (2008). Causes, clinical features and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 35, 1924–1934.
20. Reuben A., Koch D. G., Lee W. M. (2010). Drug-induced acute liver failure: Results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 52, 2065–2076.
21. Kim J. W. (2010). Drug-induced liver disease. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 22, 323–334.
22. Padda M. S., Sanchez M., Akhtar A. J., et al. (2011). Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 53, 1377–

1387.

23. Feld J. J., Heathcote E. J. (2010). Hepatitis caused by other viruses. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1343–1350). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
24. Stapleton J. T., Williams C. F., Xiang J. (2004). GB virus C: A beneficial infection? *Journal of Clinical Microbiology* 42, 3915–3919.
25. Dienstag J. L. (2008). Acute viral hepatitis. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1932–1949). New York: McGraw Hill.
26. Dusheiko G. (2007). Hepatitis C. *Medicine* 35, 43–48.
27. Dudley T. (2009). Viral hepatitis. In Sargent S. (Ed.), *Liver diseases: An essential guide for nurses and healthcare professionals* (pp. 135–149). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
28. Thomas H. C. (2007). Hepatitis B and D. *Medicine* 35, 39–42.
29. Fujiwara K., Kojima H., Yasui H., et al. (2010). Hepatitis A viral load in relation to severity of infection. *Journal of Medical Virology* 83, 201–207.
30. Sjogren M. H., Cheatham J. G. (2010). In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1279–1285). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
31. World Health Organization. (2008). Hepatitis A: Fact sheet. Available: <http://www.who.int>. Accessed May 27, 2011.
32. Mayer C. A., Neilson A. A. (2010). Hepatitis A—prevention in travelers. *Australian Family Physician* 39, 924–928.
33. Centers for Disease Control and Prevention. (2006). Hepatitis A vaccine: What you need to know. Available: <http://www.cdc.gov>. Retrieved May 27, 2011.
34. Perillo R. (2010). Hepatitis B and D. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1287–1312). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
35. Gilbert R. J., Beales L., Blond D., et al. (2005). Hepatitis B small surface antigen particles are octahedral. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 102, 14783–14788.
36. World Health Organization. (2008). Hepatitis B: Fact sheet. Available: <http://www.who.int>. Accessed May 27, 2011.
37. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Hepatitis B FAQs for health professionals. Available: <http://www.cdc.gov>. Accessed May 27, 2011.
38. Wasley A., Grytdal S., Gallagher K. (2008). Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 57(SS-02), 1–24.
39. Mast E. E., Weinbaum C. M., Fiore A. E., et al., Advisory Committee on Immunization Practices. (2006). A comprehensive strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55(RR-16), 1–28.
40. Servoss J. C., Friedman L. S. (2006). Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infectious Disease Clinics of North America* 20, 47–61.
41. Armstrong G. L., Wasley A., Simard E. P., et al. (2006). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine* 144, 705–714.
42. Bialek S. R., Terrault N. A. (2006). The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease* 10, 697–715.
43. Wong T., Lee S. S. (2006). Hepatitis C: A review for primary care physicians. *Canadian Medical Association Journal* 174, 649–659.
44. Glenn J. S. (2006). Molecular virology of the hepatitis C virus: Implications for novel therapies. *Infectious Disease Clinics of North America* 20, 81–98.
45. O'Leary J. G., Davis G. L. (2010). Hepatitis C. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.),

- Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1313–1335). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
46. Nainan O. V., Alter M. J., Kruszon-Moran D., et al. (2006). Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. *Gastroenterology* 131, 478–484.
 47. Blackard J. T., Shata M. T., Shire N. J., et al. (2008). Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 47, 321–331.
 48. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Hepatitis D. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov>. Accessed May 28, 2011.
 49. Aggarwal R. (2011). Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26(Suppl. 1), 72–82.
 50. Kamar N., Selves J., Mansay J. M., et al. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant patients. *The New England Journal of Medicine* 358, 811–817.
 51. Bhatia V., Singhal A., Panda S. K., et al. (2008). A 20-year single center experience with acute liver failure during pregnancy: Is the prognosis really worse? *Hepatology* 48, 1577–1585.
 52. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Hepatitis E: FAQs for health professionals. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov>. Accessed May 28, 2011.
 53. Friedman S. (2007). Liver, biliary tract and pancreas. In Tierney L. M., McPhee S. J., Papadakis M. A. (Eds.), *Current medical diagnosis and treatment* (46th ed., pp. 675–678, 644–651, 657–666). New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
 54. Krawitt E. L. (2006). Autoimmune hepatitis. *The New England Journal of Medicine* 354, 54–66.
 55. Czaja A. J. (2007). Autoimmune hepatitis—Part B: Diagnosis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 1, 129–143.
 56. Czaja A. J. (2010). Autoimmune hepatitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1461–1476). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 57. Angulo P., Lindor K. D. (2010). Primary biliary cirrhosis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1477–1487). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 58. Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G., et al. (2008). Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: A case control study. *Journal of Bone Mineral and Metabolism* 26, 379–384.
 59. Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., et al. (2009). Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 50, 291–308.
 60. Hohenester S., Oude-Elferink R. P., Beuers, U. (2009). Primary biliary cirrhosis. *Seminars in Immunopathology* 31, 283–307.
 61. Mathurin P., Beuzin F., Louvet A., et al. (2007). Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histologic features. *Alimentary Pharmacologic Therapy* 25, 1047–1054.
 62. Leiber C. S. (2005). Metabolism of alcohol. *Clinics in Liver Disease* 9, 1–35.
 63. Zakhari S. (2006). How is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Research and Health* 29, 245–254.
 64. Carithers R. L., McClain C. J. (2010). Alcoholic Liver Disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1383–1400). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 65. Yu C., Xu C., Ye H., et al. (2010). Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of the data from placebo controlled clinical trials. *World Journal of Gastroenterology* 16, 2435–2439.
 66. Younossi Z. M. (2008). Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 2–12.
 67. Reid A. E. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. (9th ed., pp. 1401–1411). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 68. Foster T., Budhoff M. J., Saab S., et al. (2011). Atorvastatin and antioxidants for the treatment of

- nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 106, 71–77.
69. Dureja P., Mellinger J., Rashmi A., et al. (2011). NAFLD reoccurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 91, 684–689.
 70. Cefalo M. G., Maurizi P., Arlotta A. (2010). Hepatic veno-occlusive disease: A chemotherapy related toxicity in children with malignancies. *Paediatric Drugs* 12, 277–284.
 71. Rubbia-Brandt L. (2010). Sinusoidal obstruction syndrome. *Clinical Liver Disease* 14, 651–668.
 72. Runyon B. A. (2010). Ascites and Bacterial Peritonitis. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1517–1541). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 73. Garcia N., Sanyal A. J. (2001). Minimizing ascites: Complications of cirrhosis signals clinical deterioration. *Postgraduate Medicine* 109, 91–103.
 74. Narahara Y., Kanazawa H., Fukuda T., et al. (2011). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: A prospective randomized trial. *Journal of Gastroenterology* 46, 78–85.
 75. Bacon B. R. (2008). Cirrhosis and its Complications. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1971–1980). New York, NY: McGraw Hill.
 76. Weber, E. C. & Vilensky, J. A. (2009). CT demonstration of Caput Medusae. *Anatomical Sciences Education* 2, 184–185.
 77. Longacre A. V., Garcia-Tsao G. (2006). A commonsense approach to esophageal varices. *Clinics in Liver Disease* 10, 613–625.
 78. Sass D. A., Chopra K. B. (2009). Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Medical Clinics of North America* 93, 837–853.
 79. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and Scientific Registry of Transplant Recipients. (2009). 2009 OPTN/SRTR Annual Report: Transplant Data 1999–2008. Available: <http://optn.transplant.hrsa.gov>. Accessed July 09, 2011.
 80. Organ Procurement and Transplantation Network. (2011). Overall Current Patient Waiting List by Organ. Available: <http://optn.transplant.hrsa.gov>. Accessed July 09, 2011.
 81. Martin P., Rosen H. R. (2010). Liver Transplantation. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1593–1612). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 82. American Cancer Society. (2010). Cancer Facts & Figures. 2010. Available: <http://www.cancer.org>. Accessed July 09, 2011.
 83. Chuang S., Vecchia C. L., Boffietta P. (2009). Liver cancer: Descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Letters* 286, 9–14.
 84. Parikh S., Hyman D. (2007). Hepatocellular cancer: A guide for the internist. *American Journal of Medicine* 120, 194–202.
 85. Ahn J., Flamm S. L. (2004). Hepatocellular carcinoma. *Disease of the Month* 50, 556–573.
 86. DiBisceglie, A. M. & Befeler, A. S. (2010). Tumors and Cysts of the Liver. In Feldman, M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1569–1592). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
 87. Dikkers A., Tietge U. J. (2010). Biliary cholesterol secretion: More than a simple ABC. *World Journal of Gastroenterology* 16, 5936–5945.
 88. Gurusamy K. S., Samraj K., Fusai, G., et al. (2008). Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for biliary colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, CD007196.
 89. Greenberger N. J., Paumgartner G. (2008). Disease of the Gallbladder and Bile Ducts. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 1991–2001). New York, NY: McGraw Hill.
 90. Wang D. Q., Afdhal N. H. (2010). Gallstone disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1089–1120). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

91. Glasgow R. E., Mulvihill S. J. (2010). Treatment of gallstone disease. In Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 1121–1138). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
92. Collier J. D., Webster G. (2010). Liver and biliary tract disease. In Colledge N. R., Walker B. R., Ralston S. H. (Eds.), *Davidson's principles and practice of medicine* (21st ed., pp. 919–984). New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier.
93. American Cancer Society. (2011). Survival statistics by stage. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>. Accessed July 10, 2011.
94. Patton K. T., Thibodeau G. A. (2010). *Anatomy and physiology* (7th ed., pp. 901–906). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
95. Lauwers G. Y., Mino-Kenudson M., Rubin R. (2008). The pancreas. In Rubin R., Strayer D. S. (Eds.), *Rubin's pathophysiology: Clinicopathologic foundations of medicine* (5th ed., pp. 675–689). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
96. Clemens D. L., Mahan K. J. (2010). Alcoholic pancreatitis: Lessons from the liver. *World Journal of Gastroenterology* 16, 1314–1320.
97. Gerloff A., Singer M. V., Feick P. (2010). Beer and its non-alcoholic compounds: Role in pancreatic exocrine secretion, pancreatitis and pancreatic carcinoma. *International Journal of Environmental Research & Public Health* 7, 1093–1104.
98. Palmer K. R., Penman I. D. (2010). Alimentary Tract and Pancreatic Disease. In Colledge N. R., Walker B. R., Ralston S. H. (Eds.), *Davidson's principles and practice of medicine*. (21st ed., pp. 835–917). New York, NY: Churchill Livingstone Elsevier.
99. Walgren J. L., Mitchell M. D., Whiteley L. O., et al. (2007). Identification of novel peptide safety markers for exocrine pancreatic toxicity induced by cyanohydroxybutene. *Toxicological Sciences* 96, 174–183.
00. Harper S. J., Cheslyn-Curtis S. (2011). Acute pancreatitis. *Annals of Clinical Biochemistry* 48, 23–37.
01. Dionigi R., Rovera F., Dionigi G., et al. (2006). Infected pancreatic necrosis. *Surgical Infections* 7, S49–S52.
02. Greenberger N. J., Toskes P. P. (2008). Acute and Chronic Pancreatitis. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 2005–2017). New York, NY: McGraw Hill.
03. American Cancer Society. (2011). Pancreatic cancer. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>. Accessed July 10, 2011.
04. American Cancer Society. (2011). Survival rates for pancreatic cancer. [Online]. Available: <http://www.cancer.org>. Accessed July 10, 2011.
05. Chua Y. J., Cunningham D. (2008). Pancreatic cancer. In Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., et al. (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., pp. 586–589). New York, NY: McGraw Hill.
06. Freelove R., Walling A. D. (2006). Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *American Family Physician* 73, 485–492.

Visite **thePoint** <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!

Alteraciones de la condición nutricional

47

Jessie Moore

ESTADO NUTRICIONAL

Metabolismo energético

Anabolismo y catabolismo

Almacenamiento de energía

Tejido adiposo

Tejido adiposo como órgano endocrino

Gasto energético

Tasa metabólica basal

Termogénesis inducida por la alimentación y el ejercicio

Termogénesis de la actividad distinta al ejercicio

Termogénesis relacionada con el ambiente

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Consumos en la dieta de referencia

Requerimientos nutricionales

Calorías

Proteínas

Grasas

Carbohidratos

Vitaminas y minerales

Fibra

Regulación del consumo de alimentos y almacenamiento de energía

Hambre, apetito y mecanismos de control del consumo de alimentos

SOBREPESO Y OBESIDAD

Índice de masa corporal

Causas de obesidad

Tipos de obesidad

Riesgos de salud relacionados con la obesidad

Prevención y tratamiento de la obesidad

Prevención

Tratamiento

NUTRICIÓN SUBÓPTIMA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

Desnutrición e inanición

Desnutrición proteicocalórica

Desnutrición en el traumatismo y la enfermedad

Diagnóstico

Tratamiento

Trastornos de la alimentación

Anorexia nerviosa

Bulimia nerviosa

Trastorno de la alimentación sin otras especificaciones

El estado nutricional hace referencia a la condición del organismo en relación con la disponibilidad y la utilización de los nutrientes. Los nutrientes que ingresan al organismo pueden utilizarse para proveer la energía necesaria para realizar distintas funciones corporales o pueden almacenarse para utilizarse en el futuro. La estabilidad y la composición del peso corporal en el tiempo hacen necesario que el consumo energético de la persona se encuentre equilibrado con el gasto energético. Cuando una persona se sobrealimenta y el consumo de nutrientes excede de manera constante al gasto, la mayor parte de los nutrientes se almacena y el peso corporal aumenta. Por el contrario, cuando el gasto energético excede al consumo de nutrientes, las reservas energéticas se pierden y el peso corporal disminuye.

De igual forma, puesto que distintos alimentos contienen diferentes cantidades de proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas y minerales, es necesario aportar cantidades apropiadas de los elementos de la dieta para asegurar que todos los componentes de los sistemas metabólicos del organismo puedan ser provistos con los materiales que requieren. Este capítulo analiza la regulación del gasto y el almacenamiento de la energía, los requerimientos

nutricionales, el consumo excesivo y la obesidad, y la nutrición subóptima y los trastornos de la alimentación.

ESTADO NUTRICIONAL

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- 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.

Los nutrientes que el organismo utiliza para mantener su condición nutricional se obtienen a partir del tubo digestivo por medio de la ingesta de alimentos o, en algunos casos, por medio de alimentaciones líquidas que se administran de manera directa en el tubo gastrointestinal mediante una sonda sintética (es decir, alimentaciones por sonda). La excepción ocurre en personas con ciertas enfermedades en las que se omite el paso por el tubo digestivo y los nutrientes se infunden de manera directa al sistema circulatorio. Una vez dentro del organismo, los nutrientes se utilizan para obtener energía o como bloques de construcción para el crecimiento y la reparación de los tejidos. Cuando existe un exceso de nutrientes, con frecuencia se almacenan para utilizarse en el futuro. Si los nutrientes requeridos no están disponibles, el organismo se adapta mediante la conservación y la utilización de sus reservas de nutrientes.

Metabolismo energético

La energía se cuantifica en unidades de calor denominadas *calorías*. Una caloría, palabra que se escribe con «c» minúscula y también se denomina caloría gramo, es la cantidad de calor o energía que se requieren para elevar 1 °C la temperatura de 1 g de agua. Una *kilocaloría* (kcal) o *gran Caloría*, que es equivalente a 1 000 calorías, es la cantidad de energía que se necesita para elevar 1 g centígrado la temperatura de 1 kg de agua¹. Puesto que una caloría gramo es tan pequeña, la kilocaloría o gran caloría, que se escribe con «C» mayúscula, se utiliza con frecuencia al hablar sobre el metabolismo energético. La oxidación de las proteínas aporta 4 kcal/g; la de las grasas, 9 kcal/g; la de carbohidratos, 4 kcal/g; y la del alcohol, 7 kcal/g.

El *metabolismo* es un proceso organizado en el que los nutrientes, como

carbohidratos, grasas y proteínas, se degradan, transforman o convierten por otros medios en energía celular. El proceso del metabolismo es único en el sentido de que permite la liberación continua de energía, y acopla esta energía al desempeño fisiológico. Por ejemplo, la energía que se utiliza para la contracción muscular deriva en gran medida de fuentes energéticas que se encuentran almacenadas en las células musculares y luego se liberan al tiempo que el músculo se contrae. Puesto que la mayor parte de las fuentes energéticas del humano proviene de los alimentos que se consumen, la capacidad para almacenar energía y controlar su liberación es importante.

Anabolismo y catabolismo

Existen 2 fases del metabolismo: anabolismo y catabolismo. El *anabolismo* es la fase de almacenamiento metabólico y de síntesis de constituyentes celulares, no provee energía al organismo; requiere energía. El *catabolismo* implica la degradación de moléculas complejas para obtener sustancias que pueden utilizarse en la producción de energía. Los productos intermedios químicos para el anabolismo y el catabolismo se denominan *metabolitos* (p. ej., el ácido láctico es un metabolito que se obtiene cuando la glucosa se degrada en ausencia de oxígeno). Tanto el anabolismo como el catabolismo se catalizan por medio de sistemas enzimáticos ubicados en las células corporales. Un *sustrato* es una sustancia sobre la cual actúa una enzima. Los sistemas enzimáticos transforman de manera selectiva los sustratos combustible en energía celular, y facilitan la utilización de la energía en el proceso de ensamblaje de moléculas para obtener sustratos energéticos y formas para el almacenamiento de energía.

Puesto que la energía corporal no puede almacenarse como calor, los procesos celulares oxidativos que liberan energía son reacciones de baja temperatura que convierten a los componentes de los alimentos en energía química, capaz de almacenarse o disiparse. El cuerpo humano transforma a los carbohidratos, grasas y proteínas en un compuesto intermedio, el trifosfato de adenosina (ATP)¹. Al ATP se le llama el *capital de energía de la célula* debido a que casi todas las células corporales lo almacenan y utilizan como fuente de energía. Los eventos metabólicos implicados en la síntesis del ATP permiten que se almacene, utilice y recupere la energía celular. Sin embargo, en ciertas circunstancias la disminución de la eficiencia metabólica puede incrementar el gasto energético; un desacoplamiento de la síntesis del ATP en las mitocondrias da origen a una pérdida de energía que se libera como calor. Este proceso puede tener relevancia en la obesidad (mientras mayor es la cantidad de energía «se gasta» a manera de calor, menor es la ganancia ponderal), pero también es importante para mantener el calor corporal en los neonatos. Esto se debe a que la

grasa parda que se encuentra en mayor proporción en los neonatos es mucho menos eficiente para generar ATP que la grasa blanca, lo que da origen a un incremento de producción de calor.

Almacenamiento de energía

Tejido adiposo

Más del 90% de la energía corporal se almacena en el tejido adiposo del organismo. Los *adipocitos*, o células lipídicas, se encuentran aislados o en grupos pequeños en el tejido conectivo laxo. En muchas partes del organismo, dan acolchonamiento a órganos corporales, como a los riñones. Además de grupos diseminados de adipocitos, existen regiones completas de tejido adiposo destinadas para el almacenamiento de grasa. De manera colectiva, las células adiposas constituyen un gran órgano corporal que tiene actividad metabólica para la captación, síntesis, almacenamiento y movilización de los lípidos, que son la fuente principal de combustible acumulado en el organismo. Algunos tejidos, como los hepatocitos, son capaces de almacenar pequeñas cantidades de lípidos, pero cuando éstos se acumulan (fenómeno denominado deposición ectópica, como en el caso del hígado graso) comienzan a interferir con la función celular normal. El tejido adiposo no sólo funge como sitio de almacenamiento para los combustibles corporales, si no que provee aislamiento al organismo, llena los huecos corporales y protege a los órganos.

Estudios de laboratorio realizados en adipocitos han demostrado que las células con diferenciación completa no se dividen. A pesar de esto, tales células tienen un tiempo de vida prolongado, y cualquier persona que nace con grandes cantidades de adipocitos corre el riesgo de desarrollar obesidad. Algunos adipocitos inmaduros (denominados *preadipocitos*) con capacidad para dividirse se encuentran presentes en la vida posnatal¹. La deposición de grasas puede derivar de la proliferación de estos adipocitos inmaduros. Algunos medicamentos también pueden tener un efecto importante sobre el número de células adiposas. Los fármacos hipoglucemiantes de la clase de las tiazolidinedionas pueden estimular también la formación de adipocitos nuevos a partir de los preadipocitos, lo que permite una captación mayor de glucosa en estas células (y su almacenamiento como grasa) y da origen a la reducción deseada de la glucemia a expensas de una ganancia corporal indeseable. En contraste, algunos medicamentos pueden inducir la pérdida de las células adiposas, lo que desencadena lipodistrofia. Esto ocurre en la lipodistrofia que se observa en personas con infección por el virus del inmunodeficiencia humana

(VIH) que reciben tratamiento con tratamiento antirretroviral con actividad alta. El mecanismo de la pérdida de grasa se desconoce. Sin embargo, puede deberse a un aumento de la muerte celular programada en los adipocitos (es decir, aumento de la apoptosis).

Existen 2 tipos de tejido adiposo: la grasa blanca y la grasa parda. La grasa blanca, que a pesar de su nombre tiene un color cremoso o amarillo, es la variante con mayor prevalencia de tejido adiposo en la vida posnatal. Constituye del 10% al 20% del peso corporal en los varones adultos, y del 15% al 25% en las mujeres adultas. A la temperatura corporal, el contenido lipídico de los adipocitos se conserva como aceite. Está conformado por triglicéridos, que son 3 moléculas de ácidos grasos esterificados a una molécula de glicerol. Los triglicéridos, que no contienen agua, cuentan con el contenido calórico más alto de todos los nutrimentos y son una forma eficiente de almacenamiento de energía. Los adipocitos sintetizan triglicéridos, la forma principal para el almacenamiento de grasas, a partir de las grasas y los carbohidratos de la dieta. Se requiere insulina para el transporte de la glucosa hacia el interior de las células adiposas. Cuando el consumo de calorías se restringe por cualquier razón, los triglicéridos de los adipocitos se degradan, y se liberan ácidos grasos y glicerol que se emplean, como fuentes de energía.

La grasa parda difiere de la grasa blanca desde la perspectiva de su capacidad termogénica o su habilidad para producir calor. La grasa parda se identifica ante todo durante el período temprano de vida neonatal en el humano y en los animales que hibernan. La función principal de la grasa parda es generar calor en los animales o los humanos que no presentan tiritos, y contiene una concentración más alta de mitocondrias especializadas que permiten este proceso¹. En el humano, la grasa parda disminuye con la edad, pero sigue siendo detectable incluso en la sexta década de la vida. Esta pequeña cantidad de grasa parda tiene un efecto mínimo sobre el gasto energético.

Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo se reconoce ahora como un órgano endocrino y paracrino que secreta distintos factores importantes². Estos factores se denominan *adipocinas*, y entre ellos se encuentran la leptina, ciertas citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral - α [FNT- α]), factores de crecimiento y adiponectina (relevante en la resistencia a la insulina). La figura 47-1 identifica muchas de las sustancias producidas en el tejido adiposo.

El descubrimiento de la leptina (de la palabra griega que significa «delgado»), un péptido que se libera a partir de los adipocitos, condujo a un

interés renovado en el tejido adiposo y en su papel en la homeostasis energética. Estudios recientes sugieren que la leptina actúa en el hipotálamo para disminuir el consumo de alimentos y aumentar el gasto energético promedio de un incremento de la termogénesis y de la actividad del sistema nervioso simpático. La leptina también participa en el metabolismo de la glucosa, en la maduración sexual normal y la reproducción, y tiene interacciones con los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, -tiroidal y -hormonal del crecimiento.

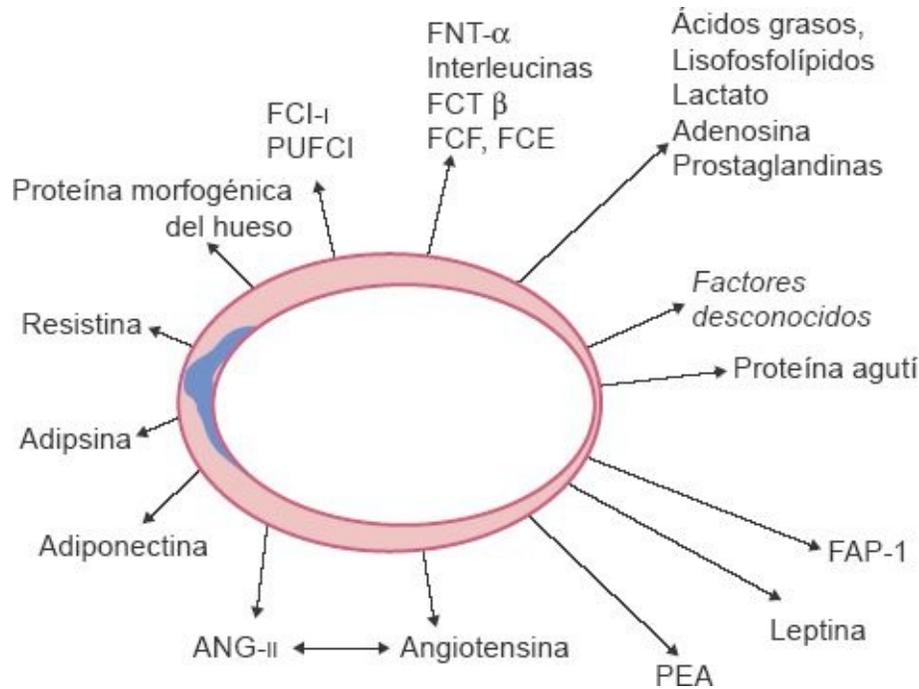


FIGURA 47-1 • Influencia de las secreciones del tejido adiposo sobre otros órganos. Se secretan proteínas y metabolitos numerosos a partir del tejido adiposo y actúan en el sitio o a distancia sobre otros órganos. Tienen impacto sobre el consumo de alimentos, señalización de la insulina, función vascular, gasto energético y otros procesos homeostáticos del cuerpo (ANG-II, angiotensina II; PEA, proteína estimuladora de la acetilación; FCE, factor de crecimiento epidérmico; FCF, factor de crecimiento de fibroblastos; FCI, factor de crecimiento similar a la insulina; PUFCl, proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; FAP-1, factor activador del plasminógeno tipo 1; FCT, factor de crecimiento transformador; FNT, factor de necrosis tumoral) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1085). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La leptina actúa al unirse y activar a receptores específicos que se distribuyen en varios tejidos periféricos y en muchas áreas del cerebro, lo que incluye regiones específicas del hipotálamo. Se sabe que los receptores en estas regiones hipotalámicas participan en el apetito, el consumo de alimentos, la actividad del sistema nervioso simpático, la regulación de la temperatura y la liberación de insulina a partir de las células β del páncreas. Las concentraciones de leptina tienden a incrementarse después del consumo de alimentos y caen

durante el ayuno. El tejido adiposo señala al cerebro por medio de la leptina que se ha alcanzado un almacenamiento suficiente de calorías y que no es necesario el consumo adicional de alimentos. La *resistencia a la leptina* o la incapacidad para responder a concentraciones altas de la misma pueden tener como consecuencia la obesidad¹.

Gasto energético

El gasto de la energía corporal deriva de 5 mecanismos de producción de calor (es decir, termogénesis): tasa metabólica basal o equivalente energético en reposo, termogénesis inducida por la alimentación, termogénesis inducida por el ejercicio, termogénesis por la actividad distinta al ejercicio y termogénesis en respuesta a los cambios de las condiciones ambientales. La cantidad de energía que se utiliza varía según la edad, el tamaño corporal, la tasa de crecimiento y la condición de salud.

Tasa metabólica basal

La *tasa de metabolismo basal* (TMB) hace referencia a las reacciones químicas que ocurren cuando el organismo se encuentra en reposo¹. Estas reacciones son necesarias para aportar energía para el mantenimiento de la temperatura corporal normal, la función cardiovascular y la respiratoria, el tono muscular, y otras actividades esenciales de los tejidos y las células en el cuerpo en reposo. La TMB determina entre el 50% y el 70% de los requerimientos energéticos. La TMB se cuantifica utilizando un instrumento denominado *calorímetro indirecto*, que cuantifica la tasa de consumo de oxígeno de la persona. El consumo de oxígeno se mide en condiciones basales: después de dormir toda una noche, después de por lo menos 12 h sin alimentos, después de mantenerse sin actividad extenuante durante 1 h, y mientras la persona se encuentra en vigilia y reposo en una habitación cálida y confortable. La TMB se calcula entonces en función de las calorías por hora, y de ordinario tiene un promedio aproximado de 65 cal/h a 70 cal/h en un varón promedio de 70 kg¹. Las mujeres en general tienen una TMB entre el 5% y el 10% menor que los varones, como consecuencia de su porcentaje más alto de tejido adiposo. Si bien gran parte de la TMB deriva de actividades esenciales en el sistema nervioso central, los riñones y otros órganos corporales, las variaciones de la TMB entre distintas personas se relacionan en gran medida con la masa del músculo esquelético y el tamaño corporal. En condiciones de reposo normales, el músculo esquelético es responsable de entre el 20 y el 30% de la TMB¹. Por esta razón, la TMB generalmente se corrige con

base en el tamaño corporal, al expresarla como calorías por hora por metro cuadrado de superficie corporal. Los factores que afectan a la TMB son edad, sexo, estado físico y embarazo. Con el envejecimiento se presenta un descenso progresivo de la TMB normal, y tiene probabilidad de vincularse con la pérdida de la masa muscular y su sustitución por tejido adiposo¹. La TMB puede utilizarse para predecir los requerimientos calóricos para la nutrición de mantenimiento.

El *equivalente energético en reposo* (EER) se utiliza para predecir el gasto energético. La forma más precisa para determinar el EER es mediante calorimetría indirecta. Sin embargo, esto es costoso y se requiere personal entrenado. Al multiplicar el EER por un factor de 1,2 suele ser posible predecir de manera adecuada los requerimientos calóricos para la nutrición de mantenimiento cuando la persona se encuentre saludable. Un factor de 1,5 suele revelar los nutrientes necesarios para los períodos de repleción y los procesos patológicos, como la neumonía, las fracturas de huesos largos, el cáncer, la peritonitis y la recuperación de la mayor parte de las cirugías.

Termogénesis inducida por la alimentación y el ejercicio

La termogénesis inducida por la alimentación, o efecto térmico de los alimentos, describe la energía que utiliza el organismo para la digestión, la absorción y la asimilación de alimentos después de su ingesta. Se trata de energía utilizada sobre y por encima del valor calórico de los alimentos, y corresponde a cerca del 8% de las calorías totales gastadas. Cuando el alimento se consume, la tasa metabólica aumenta y luego recupera la normalidad en unas cuantas horas. La ingesta de una comida rica en proteínas incrementa la tasa metabólica normal en grado más significativo, hasta por el 30%, y el fenómeno persiste entre 3 h y 12 h. A esto se denomina *acción dinámica específica de la proteína*¹.

El tipo de actividad, el período de participación, el peso y la condición física de la persona determinan la cantidad de energía que se invierte para la actividad física. Los incrementos más significativos en la tasa metabólica derivan de la actividad extenuante.

Termogénesis de la actividad distinta al ejercicio

El gasto energético también puede afectarse al aumentar la termogénesis relacionada con la actividad distinta al ejercicio (TADE). La TADE incluye la energía que se invierte en el mantenimiento de la postura y en actividades como el movimiento constante de alguna parte corporal³. Normalmente, la TADE corresponde al 7% del gasto energético diario. Sin embargo, esto puede variar

desde el 15% de la energía diaria total en personas muy sedentarias hasta el 50% o más en quienes tienen más actividad³. Porcentajes más bajos de TADE pueden relacionarse con una propensión a la ganancia ponderal. Las personas con aumento de la TADE tienen menos ganancia ponderal que quienes muestran disminución de la TADE.

Termogénesis relacionada con el ambiente

El tiriteo en respuesta al frío también produce calor por medio del aumento de la actividad muscular. La termogénesis que no se relaciona con el tiriteo ocurre también en respuesta a la tensión producida por el frío, y deriva de la activación del sistema nervioso simpático, con liberación de noradrenalina y adrenalina, que inducen un aumento de la actividad metabólica. La estimulación simpática también puede hacer que la grasa parda produzca calor.

Estudios recientes demostraron que las personas obesas con consumo calórico excesivo persistente tienen aumento de la actividad simpática. En tanto el mecanismo preciso se desconoce, esto parece ser desencadenado en parte por la leptina y el resultado es el incremento de la termogénesis. Este aumento de la producción energética puede ayudar a limitar la cantidad de peso que se gana. Si bien resulta claro que no es suficiente para detener o revertir el proceso de ganancia ponderal por completo, pudiera contribuir a la velocidad de ganancia ponderal o la estabilización del sobrepeso en cierto punto.

EN RESUMEN

La condición nutricional describe el estado del organismo en relación con la disponibilidad y el consumo de los nutrientes. Los nutrientes 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.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Discutir los distintos estándares en la dieta que se utilizan para formular directrices uniformes para la dieta en cuanto a calorías, proteínas, grasas, carbohidratos, fibra, vitaminas y minerales.
- Diferenciar entre hambre, apetito y saciedad.
- Indicar las interacciones entre las neurohormonas en los mecanismos de controlar el consumo de alimentos, tanto a corto como a largo plazo.

Consumos en la dieta de referencia

Los *consumos en la dieta de referencia* (CDR), incluyen una serie de valores de referencia con base en los nutrimentos: la *ingesta diaria recomendada* (IDR), la

ingesta diaria sugerida (IDS), el requerimiento promedio estimado, el nivel de consumo tolerable superior y *el intervalo de distribución aceptable de macronutrientes* (IDAM), cada uno de los cuales tiene aplicaciones específicas^{4, 5}. Los CDR, que se actualizan de manera periódica, son publicados por la National Academy of Sciences. Los CDR se utilizan para dar asesoría a las personas en torno a nivel de consumo de nutrientes que deben tener para disminuir su riesgo de enfermedad crónica. Las recomendaciones actuales de los CDR para nutrientes específicos, vitaminas y minerales pueden consultarse en la página electrónica del Food and Nutrition Information Center del U.S. Department of Agriculture (USDA) en: <http://fnic.nal.usda.gov/fnic/interactiveDRI>. Este sitio contiene una herramienta interactiva que calcula las necesidades nutricionales existentes de la persona con base en el sexo, la talla, el peso, la edad y el nivel de actividad⁶.

La IDR define los consumos que cubren los requerimientos de nutrientes de casi todos los individuos saludables en un grupo específico de edad y sexo. Las directrices más recientes establecieron valores de IDR para carbohidratos, pero no para grasas. El consumo recomendado de grasa se señala en el IDAM y se expresa como porcentaje del consumo general en la dieta diaria, más que como una cifra fija⁵.

Las IDS se establecen cuando no existe evidencia científica suficiente para calcular el requerimiento promedio. Las IDS se calculan a partir de datos experimentales o de observación que muestran un consumo promedio que parece permitir el mantenimiento de un indicador deseado de salud. Un *requerimiento promedio estimado* es el consumo que cubre la necesidad calculada de nutriente en la mitad de las personas de un grupo específico. Esta cifra se utiliza como base para el desarrollo de las IDR. Los integradores de políticas alimentarias utilizan estos valores al evaluar la conveniencia de un nutriente para un grupo específico y para planear la cantidad que ese grupo debe consumir. El *consumo tolerable superior* es el consumo máximo que se juzga carece de probabilidad de imponer un riesgo de salud en casi todos los individuos saludables de un grupo específico. Hace referencia a los consumos totales de alimentos, alimentos fortificados y complementos nutricionales. Este valor no pretende ser un nivel recomendado de consumo y no existen beneficios definidos para las personas que consumen nutrientes según los valores de las IDR o las IDS^{4, 5}.

Las etiquetas de los alimentos y los complementos muestran valores diarios (VD), que son establecidos por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, los VD se basan en datos más antiguos que los que se utilizan para

determinar los IDR. El valor porcentual diario (%VD) indica al consumidor el porcentaje de los VD que contiene una ración de alimento o complemento.

Requerimientos nutricionales

Las proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, minerales y fibra tienen cada uno su propia función en relación con la provisión de los requerimientos del organismo para mantener la vida y la salud.

Calorías

Los requerimientos calóricos son más altos durante los períodos de crecimiento. Una persona requiere alrededor de 115 kcal/kg de peso corporal al nacimiento, 105 kcal/kg al año de edad, y 80 kcal/kg entre el primero y los 10 años de edad. Durante la adolescencia, los varones requieren 45 kcal/kg de peso corporal, y las niñas, 38 kcal/kg. Durante el embarazo, una mujer necesita 300 kcal/día adicionales respecto de su requerimiento usual, y durante los primeros 3 meses de lactancia necesita 500 kcal adicionales⁴.

Proteínas

Las proteínas son necesarias para el crecimiento y el mantenimiento de los tejidos corporales, la síntesis de enzimas y anticuerpos, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y el transporte de nutrimentos. Las proteínas se componen de aminoácidos, 9 de los cuales son esenciales para el organismo (es decir, estos aminoácidos no pueden sintetizarse en el cuerpo y deben obtenerse a partir de fuentes en la dieta). Se trata de leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, lisina e histidina. Los alimentos proteicos completos son aquéllos que aportan estos aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas. Las proteínas completas las más de las veces se obtienen a partir de fuentes animales e incluyen leche, huevos, carne roja, carne de pescado y carne de ave. Sin embargo, existen unas cuantas fuentes de proteínas completas derivadas de vegetales, como la soya y la quinua. Otras proteínas vegetales, lo que incluye a las derivadas de chícharos y frijoles secos, nueces, semillas y granos, contienen todos los aminoácidos esenciales, pero en proporciones inferiores a las adecuadas. Estas proteínas necesitan combinarse entre sí para cubrir los requerimientos de aminoácidos para la síntesis de proteínas (no obstante no es indispensable su combinación en una sola comida). El requerimiento proteico diario promedio es de 30 g a 50 g, en tanto la proteína sea de buena calidad y la dieta contenga una cantidad adecuada de carbohidratos y grasas. Las dietas con

calorías suficientes, pero con un contenido inadecuado de proteínas pueden generar kwashiorkor. Si tanto las calorías como las proteínas son insuficientes, se desarrolla la desnutrición proteicocalórica (v. «Desnutrición proteicocalórica»).

Grasas

La grasa es la fuente de energía más concentrada. El Food and Nutrition Board estableció un IDAM para la grasa del 25% al 35% del consumo calórico diario en adultos, del 25% al 35% del consumo en niños entre 4 y 18 años de edad, y del 30% al 40% en niños de entre 1 y 3 años de edad⁷. La recomendación en la dieta diaria de colesterol es menor de 300 mg. El colesterol es un lípido ceroso que contienen todas las células corporales, que se sintetiza en el hígado. Se requiere para funciones corporales numerosas, entre otras la síntesis de hormonas, el metabolismo de muchas vitaminas, la función nerviosa y la permeabilidad celular. El colesterol se transporta por todo el organismo por medio de lipoproteínas; lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (LAD) y triglicéridos. El exceso de colesterol en el organismo puede inducir daño significativo sobre el sistema cardiovascular e incrementar el riesgo de cardiopatía grave. La vigilancia cuidadosa de las concentraciones de colesterol en sangre y la reducción de su consumo en la dieta ayudan a mantener sus cifras en equilibrio.

Las grasas de la dieta se componen ante todo de triglicéridos (es decir, una mezcla de ácidos grasos y glicerol). Los ácidos grasos pueden ser saturados (AGS), monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPI). Los AGS elevan el colesterol en la sangre, en tanto las grasas AGMI y AGPI reducen el colesterol. Las grasas saturadas suelen derivar de fuentes animales y permanecen en estado sólido a temperatura ambiente. A excepción de los aceites de coco y palma (que son saturados), las grasas insaturadas se encuentran en los aceites de las plantas y suelen encontrarse en estado líquido a temperatura ambiental. Los ácidos grasos trans (AGT) se obtienen cuando los aceites insaturados sufren hidrogenación parcial y se denominan entonces *grasas trans artificiales*. Se identifican ante todo en los betunes vegetales, algunas margarinas y en alimentos que contienen cualquiera de estos ingredientes. Las fuentes naturales de AGT incluyen a los productos lácteos, algunas carnes y otros alimentos de origen animal. Los AGT incrementan el colesterol en LAD («colesterol malo» y disminuyen el colesterol en LAD («colesterol bueno»). Sin embargo, las grasas trans de origen natural pueden tener un efecto benéfico. Las grasas de la dieta aportan energía, actúan como portadoras de las vitaminas liposolubles, fungen como precursores de prostaglandinas y son una fuente de ácidos grasos.

Los AGPI, que incluyen al ácido linoleico (un ácido graso omega-6) y el ácido α -linolénico (un ácido graso omega-3) son ejemplos de ácidos grasos esenciales. Esto implica que no se sintetizan en el organismo y deben incluirse en la dieta. Se estableció una IDS tanto para el ácido linoleico como para el α -linolénico⁷. Puesto que ciertos aceites vegetales son fuentes ricas en ácidos α -linolénico y linoleico, las IDS pueden cubrirse con 2 cucharadas de aceite vegetal por día en la dieta. La insuficiencia de ácido linoleico da origen a la dermatitis, mientras que la insuficiencia de ácido α -linolénico puede inducir anomalías neurológicas y deficiencias del crecimiento.

Se encontró que los ácidos grasos omega-3 y omega-6 contribuyen tanto a la producción como al tratamiento de muchas condiciones patológicas. El ácido γ -linolénico, un derivado del ácido linoleico, puede promover la inflamación, en tanto el ácido α -linolénico ha sido efectivo para el manejo de algunos estados de enfermedad con inflamación, pero en otros no¹. Se desconoce aún mucho en torno a los efectos de este grupo de nutrimentos. Los ácidos omega-3 se encuentran ante todo en el pescado de agua fría, la nuez de nogal y la linaza. Los ácidos grasos omega-6 se encuentran en semillas y nueces. En general, los ácidos grasos omega-6 promueven la inflamación, la coagulación de la sangre y la proliferación celular, en tanto los ácidos grasos omega-3 disminuyen estas funciones. Con frecuencia se recomienda una dieta con equilibrio de ambas sustancias.

Carbohidratos

Los carbohidratos de la dieta se componen de azúcares simples, carbohidratos complejos y carbohidratos indigeribles (p. ej., fibra). Por efecto de su contenido de vitaminas, minerales y fibra, se recomienda que el grueso del contenido de carbohidratos en la dieta se aporte a partir de azúcares complejos y no simples, que contienen pocos nutrimentos.

No existe un requerimiento específico en la dieta de carbohidratos. Todos los requerimientos energéticos del organismo pueden cubrirse con las grasas y las proteínas de la dieta. Si bien algunos tejidos, como el sistema nervioso, requieren glucosa como fuente de energía, este requerimiento puede cubrirse por medio de la conversión de los aminoácidos y el glicerol que forma parte de la molécula de los triglicéridos en glucosa. Los ácidos grasos derivados de los triglicéridos se convierten en cetonas y se utilizan para la obtención de energía en otros tejidos corporales. Una dieta con insuficiencia de carbohidratos suele generar la pérdida de las proteínas tisulares y el desarrollo de cetosis. Puesto que el metabolismo proteico y lipídico incrementa la síntesis de desechos

metabólicos con actividad osmótica que deben eliminarse a través de los riñones, existe riesgo de deshidratación y desequilibrios electrolíticos. La cantidad de carbohidratos que se requiere para prevenir el desgaste tisular y la cetosis es de 50 g/día a 100 g/día.

En la práctica, los carbohidratos deben aportar la mayor parte de los requerimientos energéticos diarios debido a que muchas fuentes proteicas también son ricas en grasa y más costosas. El IDAM indica que el consumo de carbohidratos debe constituir entre el 45% y el 65% de las calorías diarias en la dieta.

Los carbohidratos deben ingerirse en forma de granos integrales, vegetales y frutas, que tienen un contenido mayor de fibra en comparación con los productos de harina y azúcar refinados.

Vitaminas y minerales

Vitaminas. Las vitaminas son un grupo de compuestos orgánicos que actúan como catalizadores en distintas reacciones químicas. Un compuesto no puede clasificarse como vitamina a menos que se demuestre que su insuficiencia induzca enfermedad. Contrario a la creencia popular, las vitaminas no aportan energía en forma directa. Como catalizadores, forman parte de los sistemas enzimáticos que se requieren para la liberación de la energía a partir de proteínas, grasas y carbohidratos. Las vitaminas también son necesarias para la formación de eritrocitos, hormonas, materiales genéticos y del sistema nervioso. Son esenciales para el crecimiento y el desarrollo normales.

Existen 2 tipos de vitaminas: liposolubles e hidrosolubles. Las 4 vitaminas liposolubles son las vitaminas A, D, E y K. Las 9 vitaminas hidrosolubles que se requieren son tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina (vitamina B₆), ácido pantoténico, vitamina B₁₂, ácido fólico, biotina y vitamina C. Las vitaminas liposolubles se almacenan en el organismo y pueden alcanzar concentraciones tóxicas si se ingieren en cantidades superiores a las requeridas por el organismo. Puesto que las vitaminas hidrosolubles se excretan en la orina, tienen menos probabilidad de acumularse en el cuerpo hasta alcanzar niveles tóxicos. La tabla 47-1 enumera las fuentes alimenticias más importantes de vitaminas.

Minerales. Los minerales tienen muchas funciones. Participan en el equilibrio acidobásico y en el mantenimiento de la presión osmótica en los compartimientos corporales. Los minerales son componentes de las vitaminas, las hormonas y las enzimas. Mantienen las concentraciones normales de hemoglobina, participan en la función del sistema nervioso y están implicadas en la contracción muscular, y el desarrollo y mantenimiento esquelético. Los

minerales que se encuentran en cantidades relativamente altas en el organismo se denominan *macrominerales*. Incluyen el calcio, fósforo, sodio, cloruro, potasio, magnesio y azufre. Otros minerales se clasifican como *minerales traza*, e incluyen el hierro, manganeso, cobre, yodo, zinc, cobalto, flúor y selenio. La ingesta excesiva o subóptima de las cifras recomendadas de minerales puede generar enfermedad o toxicidad. La tabla 47-2 presenta un listado de las fuentes de los minerales y sus funciones.

Fibra

La fibra dietética, los carbohidratos no digeribles que se encuentran en las plantas como frutas, vegetales, frijoles, nueces y granos enteros, y la fibra funcional, los carbohidratos aislados no digeribles que cuentan con efectos fisiológicos benéficos, constituyen en conjunto la fibra total. Las fibras funcionales son de origen sintético o se extraen a partir de fuentes vegetales y se agregan a la comida. Algunos ejemplos son el *psyllium* y la metilcelulosa, y se encuentran con frecuencia en los alimentos procesados. La fibra en la dieta genera un volumen mayor, viscosidad y fermentación. El volumen disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico, por lo que incrementa la saciedad, y aumenta la velocidad de desplazamiento por el tubo gastrointestinal, con lo que incrementa el volumen de las heces y facilita la defecación normal. La viscosidad engrosa el recubrimiento del tracto intestinal ayuda a moderar las concentraciones de glucosa en la sangre y reduce las cifras de colesterol. La fermentación contribuye al crecimiento de bacterias intestinales saludables y al funcionamiento del sistema inmunitario. Se requieren más estudios para determinar si la fibra previene el cáncer del colon y promueve la pérdida ponderal. En 2002, el Food and Nutrition Board emitió su primer consumo recomendado de fibra. Las recomendaciones actuales de fibra en la dieta para varones y mujeres adultos jóvenes son de 34 g y 28 g, respectivamente, en tanto para personas mayores de 50 años son de 28 y 22 g, respectivamente, de consumo diario^{5, 6}.

TABLA 47-1 FUENTES ALIMENTICIAS PRINCIPALES DE VITAMINAS

VITAMINA	FUENTES ALIMENTICIAS PRINCIPALES
Vitamina A (retinol, provitamina, carotenoides)	Retinol: hígado, mantequilla, leche entera, queso, yema de huevo; provitamina A: zanahorias, vegetales de hojas verdes, camote, calabacita italiana, calabaza de Castilla, chabacano, melón, margarina fortificada
Vitamina D (calciferol)	Productos lácteos fortificados, margarina fortificada, aceites de pescado, yema de huevo
Vitamina E (tocoferol)	Aceite vegetal, margarina, betunes, vegetales verdes y con hojas, germen de trigo, productos de granos integrales, yema de huevo, mantequilla, hígado
Vitamina C (ácido ascórbico)	Brócoli, pimientos dulces, Chile, coliflor, coles de Bruselas, col, papas, espinacas, tomates, frutas cítricas, fresas
Tiamina (vitamina B ₁)	Puerco, hígado, carne roja, granos enteros, productos de granos fortificados, legumbres, nueces
Riboflavina (vitamina B ₂)	Hígado, leche, yogurt, queso cottage, carne roja, productos de granos fortificados
Niacina (nicotinamida, ácido nicotínico)	Hígado, carne roja, carne de ave, pescado, cacahuates, productos de granos fortificados
Folacina (ácido fólico)	Hígado, legumbres, vegetales de hojas verdes
Vitamina B ₆ (piridoxina)	Came roja, carne de ave, pescado, mariscos, vegetales verdes y de hojas, productos de granos integrales, legumbres
Vitamina B ₁₂	Came roja, carne de ave, pescado, mariscos, huevos, productos lácteos
Biotina	Riñón, hígado, leche, yema de huevo, la mayor parte de los vegetales frescos
Ácido pantoténico	Hígado, riñón, carnes, leche, yema de huevo, productos de granos integrales, legumbres

TABLA 47-2 FUENTES Y FUNCIONES DE LOS MINERALES

MINERAL	FUENTES PRINCIPALES	FUNCIONES
Calcio	Leche y productos lácteos, pescado con huesos, verduras	Formación y mantenimiento del hueso, formación de los dientes, absorción de la vitamina B, coagulación sanguínea, función nerviosa y muscular
Cloruro	Sal de mesa, carnes, leche, huevos	Regula el pH gástrico, el equilibrio acidobásico, la presión osmótica de los líquidos extracelulares
Cobalto	Visceras, carnes	Facilita la maduración de los eritrocitos (como parte de la molécula B ₁₂)
Cobre	Cereales, nueces, legumbres, hígado, mariscos, uvas, carnes	Cataliza la formación de la hemoglobina, formación de elastina y colágeno, liberación de energía (citocromo oxidasa y catalasa), formación de melamina, formación de fosfolípidos para la cubierta de mielina de los nervios
Flúor	Agua fluorada	Fortalece los huesos y los dientes
Yodo	Sal yodada, pescado	Síntesis de hormonas tiroideas en su papel del mantenimiento de la tasa metabólica
Hierro	Carnes, corazón, hígado, almejas, ostras, frijol de Lima, espinaca, dátiles, nueces secas, cereales fortalecidos y de granos integrales	Síntesis de hemoglobina, liberación de energía celular (vía del citocromo), eliminación de bacterias (mieloperoxidasa)
Magnesio	Leche, vegetales verdes, nueces, pan, cereales	Cataliza muchos de los impulsos nerviosos intracelulares, retención de reacciones, en particular las relacionadas con las reacciones enzimáticas intracelulares; las concentraciones bajas de magnesio inducen aumento de la irritabilidad del sistema nervioso, vasodilatación y arritmias
Fósforo	Carnes, carne de ave, pescado, leche y queso, cereales, legumbres, nueces	Formación y mantenimiento del hueso; componente esencial de los ácidos nucleicos y de las moléculas para intercambio de energía, como el ATP
Potasio	Naranjas, frutas secas, plátano, carnes, papas, crema de cacahuete, café	Mantenimiento de la osmolalidad intracelular, equilibrio acidobásico, transmisión de impulsos nerviosos, catalizador en el metabolismo energético, síntesis de proteínas, síntesis de glucógeno
Sodio	Sal de mesa, carnes saladas, carnes, leche, aceitunas	Mantenimiento de la presión osmótica de los líquidos extracelulares, equilibrio acidobásico, función neuromuscular, absorción de glucosa
Zinc	Cereales de trigo integral, huevos, legumbres	Parte integral de muchas enzimas, entre otras la anhidrasa carbónica, que facilita la combinación del dióxido de carbono con el agua en los eritrocitos; componente de la deshidrogenasa láctica, que es relevante en el metabolismo celular; componente de muchas peptidasas; importante para la digestión de proteínas en el tubo digestivo

Regulación del consumo de alimentos y almacenamiento de energía

La estabilidad del peso y la composición del organismo en el tiempo hacen necesario que el consumo de energía corresponda con su utilización. Factores ambientales, culturales, genéticos y psicológicos influyen todos sobre el consumo de alimentos y el gasto energético. Además, el peso corporal se encuentra bajo la regulación estrecha de distintos sistemas de control por retroalimentación fisiológicos, que contribuyen a la modulación del hambre, el consumo de alimentos y el gasto energético¹.

Hambre, apetito y mecanismos de control del consumo de alimentos

La sensación de *hambre* se relaciona con varias percepciones sensoriales, como las contracciones rítmicas del estómago y esa «sensación de vacío» en el estómago, que estimula a la persona a buscar comida. El *apetito* de una persona es el deseo de consumir un tipo específico de alimento. Es útil para ayudar al individuo determinar el tipo de alimento que come. La *saciedad* es la sensación de plenitud o la disminución del deseo de consumir alimentos.

Interactúan 2 centros cerebrales con varias hormonas y neurotransmisores para ayudar a controlar el consumo de alimentos y la producción de energía. El núcleo arqueado del hipotálamo se identificó como el centro del hambre y la saciedad. Sin embargo, la investigación actual indica que otros centros en el tallo cerebral también contribuyen a los mecanismos⁸. Estos centros reciben impulsos neurales a partir del tracto gastrointestinal, que aporta información en torno al llenado gástrico; señales químicas de los nutrientes (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) en la sangre; e impulsos de la corteza cerebral relativos al olor, el aspecto y el sabor de la comida. Los centros en el hipotálamo también controlan la secreción de varias hormonas (p. ej., hormonas tiroideas y adrenocorticales) que regulan el equilibrio y el metabolismo energético.

El control del consumo de alimentos se encuentra sujeto a una regulación a corto plazo, que se refiere a la cantidad de alimento que se consume en una comida o colación, y a una regulación a mediano y largo plazos, relativa al mantenimiento de las reservas energéticas en el tiempo¹.

La regulación a corto plazo del consumo de alimentos depende de las neurohormonas, que pueden incrementar la alimentación para considerarse orexigénicas o disminuir la alimentación, y clasificarse como anorexigénicas¹. La figura 47-2 menciona varios de estos mensajeros neurales y los efectos generales que promueven. Se han identificado más de 30 hormonas gastrointestinales que juegan algún papel en la regulación del hambre y la saciedad⁹. La investigación está aportando perspectivas adicionales en cuanto a este sistema complejo; sin embargo, aún se desconoce mucho^{9, 10}.

Hay 3 mensajeros importantes que promueven los efectos orexigénicos a corto plazo incluyen la grelina, que se sintetiza ante todo en el estómago, el neuropéptido Y (NPY) y la proteína agutí (AGRP, por sus siglas en inglés), se producen en el hipotálamo. Muchas de las otras hormonas intestinales tienen efectos anorexigénicos al señalar la saciedad a los centros neurales. Entre ellas se encuentran la colecistocinina (CCK), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), el péptido tirosinatirocina (PYY) y la oxintomodulina (OXM), todos sintetizados en el intestino delgado. El péptido pancreático (PP) se secreta en el páncreas, al igual que la amilina y la insulina, en respuesta a la presencia de alimentos. Todos éstos envían mensajes de saciedad que por último ayudan a disminuir el consumo de alimentos⁸.

La regulación a mediano y largo plazos del consumo de alimentos se encuentra determinada por la cantidad de nutrimentos que existe en la sangre y en los sitios de almacenamiento. Durante mucho tiempo se ha sabido que la disminución de la glucosa induce hambre. En contraste, un incremento de la degradación de productos lipídicos, como los cetoácidos, genera disminución del apetito. Una dieta cetogénica para pérdida ponderal (p. ej., la dieta Atkins) depende en parte de los efectos de supresión del apetito que generan las cetonas en la sangre.

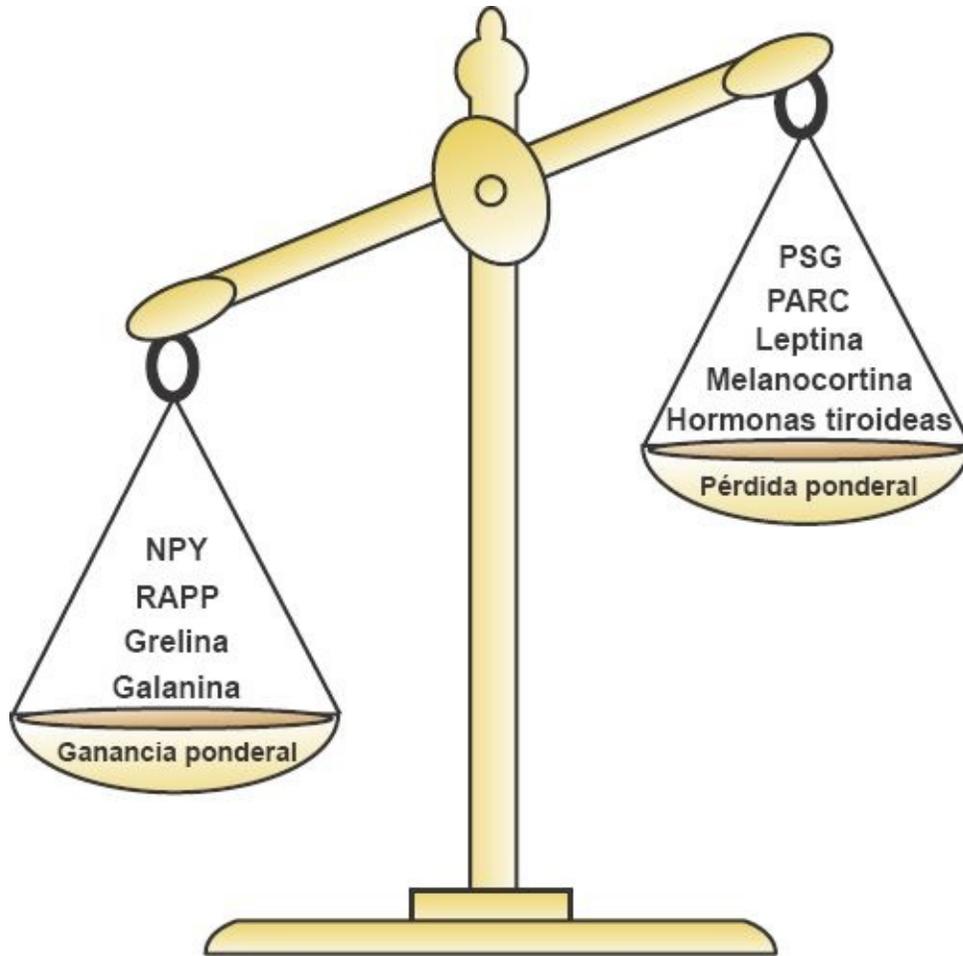


FIGURA 47-2 • Equilibrio de los mediadores químicos que tienen impacto sobre la ganancia y la pérdida ponderales (PARC, proteína de los adipocitos relacionada con el complemento; PSG, péptido similar al glucagón; NPY, neuropéptido Y; RAPP, receptor activador del proliferador del peroxisoma) (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1083). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los adipocitos liberan leptina en cantidad proporcional a las reservas de grasas. La estimulación de los receptores de leptina en el hipotálamo induce una disminución del apetito y del consumo de alimentos, así como un aumento de la tasa metabólica y del consumo energético. También determina una disminución de la liberación de insulina a partir de las células β , que reduce el almacenamiento de energía en los adipocitos⁸.



El organismo requiere más de 40 nutrimentos a diario. La condición nutricional refleja un consumo diario persistente de nutrimentos en el transcurso del tiempo, y el depósito y el consumo de estos nutrimentos en el organismo. Las CDR clasifican las cantidades de nutrimentos 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.

SOBREPESO Y OBESIDAD

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Explicar el empleo del índice de masa corporal (IMC) para la evaluación del peso corporal.
- Definir y discutir las causas y los tipos de obesidad, y los riesgos de salud que se relacionan con ella.
- Discutir el tratamiento de la obesidad desde la perspectiva de la dieta, la modificación conductual, el ejercicio, el apoyo social, farmacológica y las técnicas quirúrgicas.

La obesidad se define como un exceso de acumulación de grasa corporal, con complicaciones patológicas múltiples específicas para los órganos afectados. El sobrepeso y la obesidad se han convertido en problemas de salud mundiales. En 2008, 1,5 billones de personas se clasificaron con sobrepeso, y más de 1 de cada 10 individuos de la población mundial se calificó como obeso¹¹. En Estados Unidos, más del 65% de los adultos padece en la actualidad sobrepeso u obesidad, y más del 33% de la población es obesa, teniendo la obesidad una prevalencia incluso más alta en grupos minoritarios como los afroamericanos no hispanos y los hispanos¹². la prevalencia del sobrepeso y la obesidad es incluso más alarmante en niños y adolescentes. Alrededor del 17% de los niños de entre 2 y 19 años de edad tiene obesidad—un porcentaje que se ha triplicado desde 1980¹³.

Índice de masa corporal

Desde la perspectiva clínica, la obesidad y el sobrepeso se definen en función del IMC. El IMC depende de las cuantificaciones de la talla y el peso (figura 47-3) y tienen correlación con la grasa corporal. En la actualidad se está volviendo claro que los distintos grupos étnicos tienen porcentajes diferentes de grasa corporal

para un mismo IMC¹⁴. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió las distintas clasificaciones para sobrepeso (IMC ≥ 25) y obesidad (IMC ≥ 30). Los National Institutes of Health (NIH) adoptaron de manera subsecuente esta clasificación¹¹. El empleo del valor de corte de IMC de 25 como referente para el sobrepeso generó cierta inquietud en cuanto a que en algunos varones la cifra pudiera derivar del peso del músculo y no de la grasa. Sin embargo, se ha demostrado que un valor de corte de 25 para la IMC permite detectar con sensibilidad a la mayor parte de las personas con sobrepeso y no identifica en forma errónea a personas de bajo peso.

La definición de obesidad en niños es la cifra de IMC que se ubica en el percentil 95 específico para el sexo y la edad, o por encima de ella, en tanto un IMC entre los percentiles 85 y 95 se define como sobrepeso¹⁵. Estos criterios se han seleccionado debido a que corresponden a los valores de IMC de 30 y 25 para el adulto, respectivamente.

$$\text{Índice de masa corporal} = \frac{\text{peso en kilogramos}}{\text{talla en metros}^2} \quad \text{O} \quad \frac{\text{peso en libras}}{\text{talla en pulgadas}^2} \times 703$$

FIGURA 47-3 • Ecuación para calcular el índice de masa corporal.

Causas de obesidad

La epidemia de obesidad deriva de muchos factores etiológicos, y la investigación está aportando más conocimiento casi a diario.

Mientras que el sobrepeso y la obesidad resultan por último de un desequilibrio energético por consumir demasiadas calorías y no tener actividad física suficiente, muchos factores contribuyen tanto al desarrollo de la obesidad como a la respuesta corporal que pretende controlarla. Entre las causas contribuyentes que se reconocen con frecuencia se encuentran la genética, el metabolismo, la conducta, el ambiente, la cultura y la condición socioeconómica^{12, 16}. Condiciones médicas, como la tiroidopatía, el síndrome de Cushing y el síndrome de ovario poliquístico, también pueden contribuir a la ganancia ponderal y la obesidad, al igual que muchos fármacos.

La relación entre la genética y la ganancia ponderal es compleja y aún no se entiende en su totalidad. La actualización más reciente en cuanto al mapa genético de la obesidad humana, terminada en 2005, sugiere que existen 100 sitios cromosómicos relevantes para la obesidad¹⁷. Muchos de ellos se relacionan con los controles cerebro-intestino de hambre y saciedad, el metabolismo y los mecanismos para almacenamiento corporal. Los investigadores piensan que estas teorías pudieran ayudar a explicar las diferencias en cuanto a los grados de obesidad que se observan en distintas poblaciones. La identificación de estas influencias genéticas pudiera permitir intervenciones terapéuticas mejor dirigidas en el futuro. Todavía se desconoce la forma en que los genes y las mutaciones son capaces de interactuar de manera directa o indirecta con los agentes causales ambientales de la obesidad. Una descripción de la interacción compleja entre el ambiente y la genética se atribuye a George Bray, un experto destacado en obesidad, que afirmó que «el antecedente genético carga el arma, pero el ambiente jala el gatillo»¹⁴.

Existe nueva evidencia de que las intervenciones basadas en la conducta pueden ayudar a mantener la influencia genética a raya¹⁰.

Si bien la investigación genética da una nueva perspectiva en cuanto a la génesis de la obesidad, las influencias ambientales siguen siendo un contribuyente importante a este problema mundial¹⁷. Las tasas de obesidad han alcanzado proporciones epidémicas en poblaciones en las que hay gran disponibilidad de alimentos ricos en calorías y existen pocas oportunidades para la actividad física^{13, 17}. Factores como los patrones de alimentación familiar, el tiempo que se invierte frente al ordenador, ver televisión, depender del automóvil para la transportación, tener facilidades para el acceso a los alimentos, la mayor densidad energética de los alimentos, el incremento del consumo de bebidas endulzadas con azúcar y el tamaño creciente de las porciones, se han citado como factores que contribuyen a las tendencias del sobrepeso. Los estudios epidemiológicos más recientes indican que en tanto la actividad física menor desempeña un papel en el incremento de las tasas de sobrepeso y obesidad, los cambios de la dieta por el aumento de la disponibilidad de alimentos baratos, sabrosos, con promoción intensa y obesogénicos parecen haber generado un incremento mucho más abrupto de la obesidad¹⁸.

Los factores psicológicos son otra área de influencia sobre la conducta relacionada con la ganancia ponderal. Comer puede ser una alternativa para adaptarse al estrés, el tedio o la ansiedad. Sin embargo, las relaciones entre estas conductas con la salud mental y la obesidad son complejas y se conocen poco^{19, 20}. No se han identificado rasgos de personalidad característicos en las personas

obesas²⁰. En tanto la relación causal de las conductas psicológicas no queda clara, las conductas del trastorno de consumo en atracones, que se describe como el consumo de grandes cantidades de alimentos sin control, se han identificado del 20% al 30% de las personas obesas que solicitan tratamiento para reducción ponderal²⁰.

Se piensa que la conducta y la condición socioeconómica también son factores que contribuyen a las tasas crecientes de sobrepeso y obesidad. Se identifican tasas más altas de obesidad en afroamericanos y grupos hispanos, en particular en mujeres. Si bien se han integrado muchas teorías, no queda claro el impacto que tienen las opciones de alimentos y los comportamientos culturales aceptados sobre estas tasas¹⁶. Está claro que será necesario desarrollar intervenciones para atender las necesidades de las distintas culturas, al mismo tiempo que atender las barreras socioeconómicas para mejorar la selección de la dieta¹⁶. Seguirá existiendo gran cantidad de discusión y debate en relación con los factores causales, en especial al tiempo que se buscan medios efectivos para tratar y prevenir la obesidad.

Tipos de obesidad

Se han descrito 2 tipos de obesidad con base en la distribución de la grasa: obesidad de la parte superior del cuerpo y obesidad de la parte inferior del cuerpo (figura 47-4). La *obesidad de la parte superior del cuerpo* también se denomina *central*, *abdominal*, *visceral* o con *patrón masculino* («*androide*»). La obesidad de la parte inferior del cuerpo también se conoce como *periférica*, *glúteofemoral* o *femenina* («*ginecoide*»). Se dice con frecuencia que los sujetos con obesidad central tienen una silueta similar a la de una «manzana», en comparación con los que presentan obesidad periférica, cuyo aspecto se asemeja más a una «pera». En general, los varones cuentan con más grasa intraabdominal, y las mujeres con más grasa subcutánea. Al tiempo que los varones envejecen, la proporción de la grasa intraabdominal respecto a la subcutánea se incrementa. Después de la menopausia, las mujeres tienden a adquirir una distribución más central del tejido adiposo.

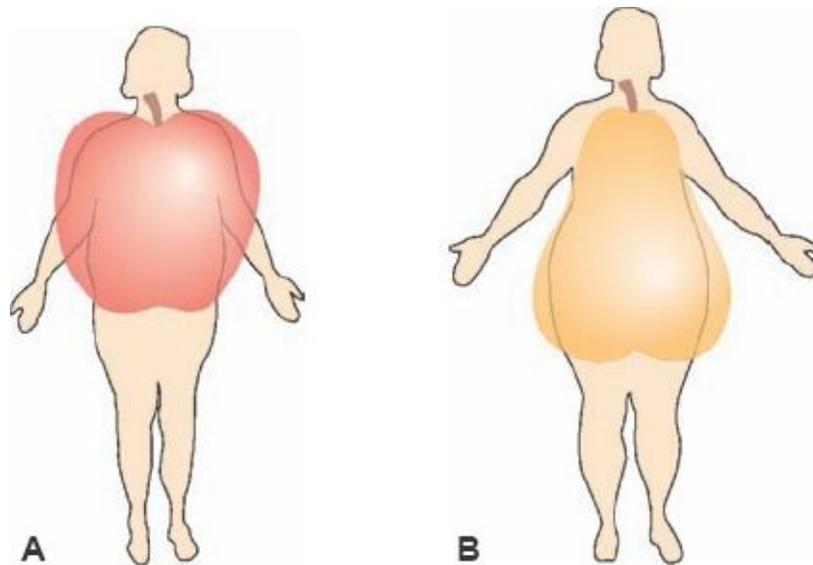


FIGURA 47-4 • Distribución del tejido adiposo en (A) la obesidad de la región superior del cuerpo o central (visceral) y (B) la obesidad de la región inferior del cuerpo o periférica (subcutánea). Las personas con obesidad central se describen con cuerpo «en forma de manzana», y las de obesidad periférica se describen con cuerpo «en forma de pera».

El tipo de obesidad se determina al dividir el perímetro abdominal (cintura) por el perímetro de la cadera. La comparación entre la medida del abdomen y la cadera permite identificar el tipo de obesidad. Una proporción abdomen-cadera superior a 1,0 en varones y 0,8 en mujeres también revela la presencia de obesidad de la porción superior del cuerpo o central. El tejido adiposo central puede diferenciarse además en tejido adiposo intraabdominal (grasa visceral) y tejido adiposo abdominal subcutáneo, mediante el empleo de la tomografía computarizada (TC) o los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN)²¹. La circunferencia abdominal, que es la medida de la distribución central de la grasa, cuantifica tanto el tejido adiposo abdominal subcutáneo como el intraabdominal. Una de las características de la grasa visceral es la liberación de adipocinas (como el FNT- α y la adiponectina) y ácidos grasos que se dirigen de manera directa al hígado antes de ingresar a la circulación sistémica, lo que tiene el potencial de generar mayor impacto sobre la función hepática (es decir, los ácidos grasos en mayor cantidad se depositan en el hígado, lo que induce el hígado graso, y da origen a la resistencia hepática a la insulina). Se piensa que las concentraciones más altas de estas adipocinas y de ácidos grasos libres circulantes en personas obesas, en particular las que presentan obesidad central, se vinculan con muchos de los efectos adversos de la obesidad²².

La presencia un exceso de grasa en el abdomen desproporcionado a la grasa corporal total es un factor de predicción independiente de factores de riesgo y

mortalidad. Tanto la IMC como el perímetro abdominal guardan correlación positiva con el tejido adiposo corporal total, pero el perímetro abdominal es un factor de predicción más preciso del contenido de grasa abdominal o visceral que el IMC^{13, 14}. Un diámetro abdominal de 88 cm o más en mujeres, y de 102 cm o más en varones se relaciona con un aumento del riesgo para la salud (tabla 47-3)¹³.

La reducción ponderal genera una pérdida preferencial de grasa visceral (por un recambio más alto de las células de grasa visceral que de las cutáneas) y puede generar mejorías en las anomalías metabólicas y hormonales. Si bien la obesidad periférica se asocia a la presencia de venas varicosas en las piernas y problemas mecánicos, carece de un vínculo estrecho con el riesgo cardiometabólico. Desde la perspectiva de la reducción del peso, algunos estudios demostraron que los individuos con obesidad central son más fáciles de tratar que aquéllos con obesidad periférica. Otros estudios han demostrado que no existe diferencia entre los 2 tipos de obesidad en cuanto al éxito de los programas para reducción ponderal.

Riesgos de salud relacionados con la obesidad

El exceso de grasa corporal en la obesidad con frecuencia compromete en grado significativo la salud. Como consecuencia, la obesidad es la segunda causa de muerte prevenible en Estados Unidos en adultos menores de 70 años, y la tercera para todas las edades, después del tabaquismo y la hipertensión²³. Se predice que los efectos de la obesidad sobre la salud traerán consigo una menor esperanza de vida para los jóvenes de hoy¹³. Las personas obesas tienen un aumento del riesgo del 50% al 100% de muerte súbita por todas las causas, en comparación con las personas con un peso saludable²⁴.

La obesidad afecta a casi todos los sistemas corporales (figura 47-5). La cardiopatía aumenta, así como la hipertensión, la hipertrigliceridemia y la disminución de las concentraciones de colesterol en LAD. La ganancia ponderal significativa aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, reflujo gastroesofágico, incontinencia urinaria por esfuerzo y colecistopatía. La movilidad limitada y el aumento de los trastornos articulares son resultados funcionales del peso elevado sobre el sistema esquelético. En las mujeres, la obesidad puede contribuir a la infertilidad, los embarazos de alto riesgo, la diabetes gestacional, la hipertensión materna, y las dificultades para el trabajo de parto y el parto. Los neonatos cuyas madres son obesas tienen más probabilidad de tener peso elevado al nacer, lo que contribuye al aumento de la

tasa de nacimiento mediante cesárea. Varios tipos de cáncer se identifican con más frecuencia en personas obesas, entre otros del endometrio, el colon, la vesícula biliar, la próstata, el riñón y la mama tras la menopausia. La obesidad también induce esteatohepatitis no alcohólica e hígado graso^{11, 12, 14}.

TABLA 47-3 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y EL PERÍMETRO ABDOMINAL, Y RIESGO DE ENFERMEDAD ASOCIADO*

	IMC (kg/m ²)	CLASE DE OBESIDAD	RIESGO DE ENFERMEDAD* RESPECTO AL PESO Y EL PERÍMETRO ABDOMINAL NORMALES	
			VARONES ≤102 CM MUJERES ≤88 CM	VARONES ≤102 CM MUJERES ≤88 CM
Peso subóptimo	<18,5		-	-
Normal†	18,5 a 24,9		-	-
Sobrepeso	25,0 a 29,9		Aumentado	Alto
Obesidad	30,0 a 34,9	I	Alto	Muy alto
	35,0 a 39,9	II	Muy alto	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	En extremo alto	En extremo alto

*Riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular.
 †El incremento del perímetro abdominal también puede ser un marcador de aumento del riesgo, incluso en individuos con peso normal.
 IMC, índice masa corporal.
 Expert Panel. (1998). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health. (En línea). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>

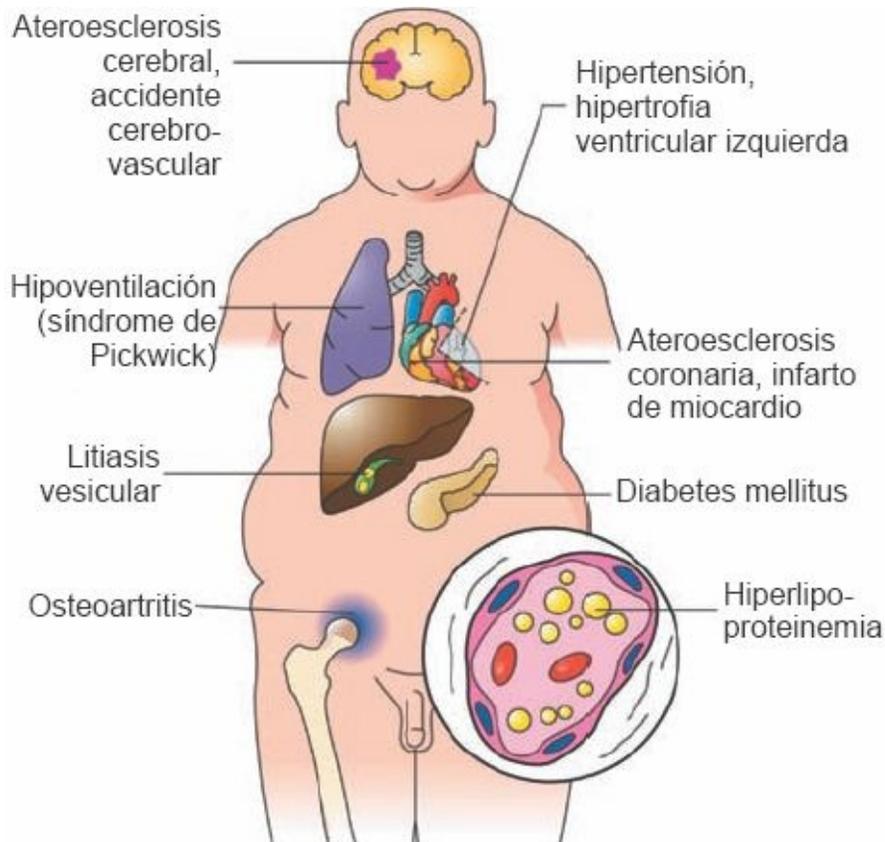


FIGURA 47-5 • Complicaciones de la obesidad (de Rubin R., Strayer D. (Eds.). (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (p. 1085). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

En Estados Unidos y también en otros países existen muchos estereotipos negativos relacionados con la obesidad^{25, 26}. Se espera que las personas, en especial las mujeres, sean delgadas, y la obesidad puede percibirse como un signo de falta de autocontrol. La obesidad puede afectar en forma negativa el empleo y las oportunidades educativas, así como la condición marital²⁶. La obesidad también desempeña un papel en el trato que reciben las personas de parte de los profesionales de la atención de la salud^{25, 27}. No obstante las enfermeras, los médicos y otros profesionales de la atención de la salud están conscientes de la tasa baja de éxito y la dificultad para el manejo de los problemas del peso, aún así culpan a la persona obesa^{25, 27}.

Prevención y tratamiento de la obesidad

Prevención

La obesidad en proporciones epidémicas ha conducido a una discusión amplia sobre las estrategias para la prevención; no obstante, se han generado pocas alternativas efectivas¹⁷. En la actualidad una mayor cantidad de investigación se concentra en los esfuerzos para prevención dirigidos a los niños y adolescentes. Casi todas las intervenciones implican la modificación de las conductas del estilo de vida para favorecer la elección de alimentos saludables y una mayor actividad física. El debate público también se concentra en las estrategias políticas para regular la disponibilidad de opciones alimentarias menos deseables, como los bocadillos ricos en calorías y las bebidas endulzadas. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de estas estrategias es limitada¹⁷.

En la actualidad las agencias federales están tomando a su cargo esfuerzos importantes para educación pública y política. *We can!* es un programa nacional de educación que desarrollaron los NIH para ayudar a los niños de entre 8 y 13 años a alcanzar un peso saludable o mantenerse en el mismo, al impulsar un consumo saludable, aumento de la actividad física y disminución del tiempo frente a pantalla para la familia en su totalidad. Otro programa, denominado ChooseMyPlate.gov (figura 45-6), desarrollado por la USDA, traduce las directrices en la dieta en comportamientos de consumo demostrables. Las medidas para prevención exitosas no sólo recurrirán a las estrategias de agencias gubernamentales y las medidas regulatorias, sino también a iniciativas del sector privado y de comunicación^{18, 24}.

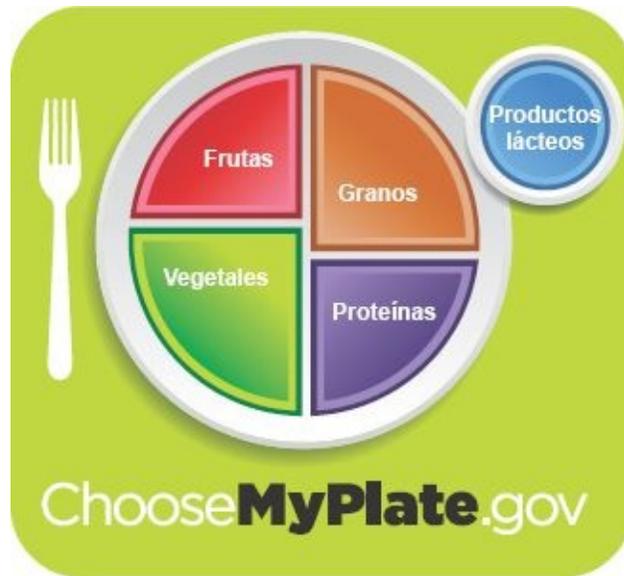


FIGURA 47-6 • ChooseMyPlate.gov, desarrollado por la USDA, delinea un patrón de alimentación saludable al mostrar los 5 grupos de alimentos mediante el empleo de una clave familiar para la hora de la comida, la organización de los platos en la mesa.

Tratamiento

La recomendación actual es que se indique tratamiento en todos los individuos con IMC de 30 o más, y en quienes presentan un IMC de 25 a 29,9 o un perímetro abdominal alto además de 2 o más factores de riesgo²⁸. El tratamiento debe centrarse en una modificación personalizada del estilo de vida, por medio de la combinación de una dieta reducida en calorías, el aumento de la actividad física y la terapia conductual. Estas 3 modalidades terapéuticas constituyen la base de todos los programas para el control del peso. El tratamiento farmacológico y la cirugía se encuentran disponibles como adyuvantes a los cambios del estilo de vida en personas que cubren criterios específicos.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una valoración del grado de sobrepeso y de la condición general en cuanto al riesgo. Esto debe incluir una valoración de los factores de riesgo siguientes o sus complicaciones: cardiopatía coronaria y otras enfermedades ateroscleróticas, apnea del sueño, anomalías ginecológicas, osteoartritis, colelitiasis, incontinencia por esfuerzo, tabaquismo, hipertensión, concentraciones elevadas de colesterol en LBD, concentraciones bajas de colesterol en LAD, hipertrigliceridemia, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, antecedente familiar de cardiopatía coronaria prematura e inactividad física²⁸.

También es recomendable determinar las barreras y la disposición de la persona para la pérdida del peso. Es posible evaluar varios factores para hacer

esta determinación. Incluyen las razones y las motivaciones para la pérdida ponderal, el antecedente de intentos para la reducción del peso, el apoyo social, la actitud hacia la actividad física, la habilidad para participar en la actividad física, el tiempo disponible para intentar una intervención, la comprensión de las causas de la obesidad y su contribución a la enfermedad y, por último, las barreras que presenta la persona para hacer cambios.

Tratamiento en la dieta Los 2 componentes principales de todo tratamiento en la dieta son la restricción calórica y la composición de la dieta. En tanto la modificación de la dieta y la restricción calórica son componentes importantes del tratamiento para reducción ponderal, no se ha demostrado que alguna estrategia sea más efectiva¹⁷. Así, el tratamiento en la dieta debe prescribirse de manera individual, con base en la condición de sobrepeso y el perfil de riesgo de la persona. La dieta debe ser un plan personalizado con metas realistas.

La restricción calórica puede variar desde las dietas bajas en calorías (DBC) hasta las dietas muy bajas en calorías (DMBC). Las DBC de manera característica restringen el consumo calórico a 1 200 kcal/día. Esto trae consigo una reducción variable, que depende del consumo en la dieta inicial del individuo. Las DMBC restringen las calorías hasta alrededor de 450 kcal/día, de manera primordial con base en proteínas. Esta dieta tiene riesgos mayores, entre otros las anomalías de la frecuencia cardíaca y la colelitiasis. Cualquier persona que reciba esta dieta debe encontrarse bajo supervisión directa de un profesional médico.

Una estrategia en la dieta más conservadora consiste en reducir el consumo diario existente entre 500 kcal/día y 1 000 kcal/día. El consumo calórico total debe distribuirse en 4 o 5 comidas, o colaciones a lo largo del día. El control de las raciones es una técnica efectiva para ayudar a lograr la reducción calórica. Muchas personas con sobrepeso pudieran no practicar o vigilar el tamaño de la ración. El mantenimiento de registros diarios sobre la dieta, en relación con todos los alimentos ingeridos, ayuda a incrementar la conciencia tanto del contenido como de la frecuencia de consumo. La sustitución de comidas, como el consumo de licuados con proteínas, vitaminas y minerales, también puede utilizarse para reemplazar los alimentos sólidos que se ingieren.

Una vez que se determina la restricción calórica, debe atenderse la composición de la dieta. Existen muchas estrategias para modificar el contenido en la dieta, lo que incluye a las dietas bajas en grasas y las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas. Las dietas bajas en grasas buscan limitar las calorías diarias que se obtienen a partir de las grasas hasta del 10% al 15% del consumo calórico total. Este nivel puede ser difícil de alcanzar y con frecuencia

va en detrimento del sabor. Las dietas bajas en carbohidratos y ricas en proteínas se volvieron populares en las décadas de los 60 y los 70. Si bien son efectivas para la pérdida ponderal, en especial en las fases iniciales, pueden contribuir a riesgos en la salud. Las dietas más ricas en proteínas pueden aumentar el riesgo de litiasis renal, y la disminución de la fibra también puede aumentar el riesgo de cáncer y elevar las concentraciones de colesterol.

Actividad física. Existe evidencia convincente de que el aumento de la actividad física disminuye el riesgo de sobrepeso y obesidad. Además, reduce el riesgo cardiovascular y de diabetes en mayor grado del que se logra con la pérdida ponderal aislada. Si bien la actividad física es un componente importante del tratamiento para la pérdida de peso y ayuda a mantener la reducción alcanzada, no conduce de manera independiente a una pérdida ponderal significativa¹⁷. A pesar de esto, pudiera ayudar a reducir la grasa abdominal, aumentar la condición cardiorrespiratoria y prevenir la disminución de la masa muscular que con frecuencia ocurre con la pérdida ponderal. El ejercicio debe iniciarse con lentitud, y su duración e intensidad incrementarse de manera independiente una de otra. La meta para los adultos para alcanzar y mantener un peso saludable debe ser un mínimo de 150 min a 300 min o más de actividad moderada o vigorosa por semana^{7, 17}.

Terapia conductual. La modificación del estilo de vida es un factor esencial para el tratamiento de la pérdida ponderal. Las estrategias incluyen el apoyo a los participantes para que aprendan a vigilar por sí mismos sus hábitos de consumo, entre otros dónde y cuándo comer, y la identificación de situaciones que desencadenan la conducta de alimentación. Las técnicas para la modificación conductual incluyen el manejo del estrés, el control de estímulos, la resolución de problemas, el manejo de contingencias, la reestructuración cognitiva, el apoyo social y la prevención de recaídas²⁸.

Otro aspecto importante de la modificación conductual es la ayuda a la persona para establecer metas de pérdida ponderal realistas. La pérdida de peso que se logra con el tratamiento dietético, el ejercicio y la terapia conductual de manera característica corresponde a un valor del 10% por debajo del peso inicial¹⁷. En muchos casos, este nivel puede reducir los riesgos de salud, pero con frecuencia no cubre las expectativas individuales.

Tratamiento farmacológico. Los medicamentos autorizados por la FDA pueden utilizarse como adyuvantes para el régimen antes mencionado en algunos individuos con IMC de 30 o más y sin factores de riesgo adicionales o

patologías, así como personas con IMC de 27 o más con factores de riesgo o patologías concurrente. Los factores de riesgo y las enfermedades que se considera justifican el tratamiento farmacológico es la cardiopatía coronaria, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, las anomalías ginecológicas, la osteoartritis, la colecistopatía, la incontinencia de esfuerzo y la apnea del sueño.

Los medicamentos que se han autorizado para el tratamiento de la obesidad caen en general en una de 2 categorías:

1. Reducción del consumo de alimentos mediada por el sistema nervioso central.
2. Acción predominante fuera del cerebro.

Los fármacos que actúan ante todo a través del sistema nervioso central pueden bloquear o activar porciones de los sistemas neurotransmisores que participan en la señalización del hambre y la saciedad. Las vías, que pueden afectarse, incluyen a la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la histamina. Se sabe también que el sistema de endocannabinoides afecta el consumo de alimentos, y es el punto en que se concentra la investigación sobre el tratamiento efectivo para reducción ponderal. Muchos fármacos psicoactivos han demostrado generar pérdida ponderal o ganancia ponderal como efecto colateral a su meta terapéutica deseada, lo que enfatiza aún más la existencia de estas vías complejas. El desarrollo de medicamentos en esta categoría, si bien promisorio en sus fases tempranas, no ha generado hasta ahora tratamientos efectivos y seguros a largo plazo. Varios medicamentos simpaticomiméticos han sido autorizados para el tratamiento a corto plazo, por 12 semanas o menos.

Los fármacos que tienen acción periférica incluyen los que generan un bloqueo de la absorción de los lípidos en el tubo gastrointestinal («bloqueadores de la grasa») y fármacos más recientes que tienen como blanco regiones del páncreas y del intestino, así como del cerebro, para ayudar a limitar el consumo de alimentos, aumentar la secreción de insulina y reducir la velocidad del vaciamiento gástrico.

Un área creciente de investigación y de consumo de fármacos incluye a los medicamentos no autorizados por la FDA para este fin, pero sí para otros. Algunos ejemplos incluyen a los antidepresivos, como el bupropión y la fluoxetina, los anticonvulsivos como el topiramato, y los hipoglucemiantes como la metformina, la pramlintida y la exenatida. Con todas esas aplicaciones, debe vigilarse en forma cuidadosa el empleo para detectar cualquier efecto colateral indeseable, así como para lograr los efectos de pérdida ponderal que se pretenden¹⁷.

Cirugía para reducción del peso (bariátrica). En personas con obesidad clínica grave (IMC >40) y en individuos con IMC mayor de 35 con afecciones comórbidas que no responden a los esfuerzos médicos para controlar el peso, el tratamiento quirúrgico es en la actualidad el tratamiento más efectivo para la obesidad. La cirugía para reducción ponderal permite obtener una pérdida sostenida del peso con relevancia médica durante 5 años en la mayor parte de las personas²⁸.

Existen 3 tipos de cirugía bariátrica: (1) procedimientos restrictivos, que limitan la cantidad de comida que puede ingerirse, (2) procedimientos para malabsorción, que puentean secciones del intestino y tienen como consecuencia una disminución de los nutrientes que se absorben, y (3) procedimientos restrictivos y para malabsorción combinados. Los procedimientos restrictivos incluyen la colocación de una banda gástrica ajustable y la gastrectomía en manga, en tanto los procedimientos para malabsorción incluyen a la derivación pancreatobiliar con anastomosis duodenal. El puenteo gástrico en Y de Roux es un procedimiento combinado para restricción y malabsorción. Cada cirugía conlleva riesgos específicos y complicaciones potenciales, y hace necesaria una vigilancia nutricional de por vida tras la cirugía. La clave para el éxito a largo plazo y el mantenimiento de la pérdida ponderal después de estos procedimientos quirúrgicos es la participación en un programa que provea orientación en cuanto a nutrición, actividad física, terapia conductual y apoyo social.

Un beneficio importante de la cirugía para pérdida ponderal es la resolución o la remisión de las condiciones patológicas comórbidas. En particular, la mejoría significativa de los síntomas de la diabetes mellitus tipo 2 llevó a la International Diabetes Federation a recomendar como elegibles para la cirugía bariátrica a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando su IMC es superior a 35, y de igual manera a los individuos con IMC superior a 30 que no han respondido de manera adecuada al tratamiento convencional²⁹.

EN RESUMEN

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.



NUTRICIÓN SUBÓPTIMA Y TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Indicar la diferencia entre desnutrición proteicocalórica (marasmo) y desnutrición proteica (kwashiorkor).
- Explicar el efecto de la desnutrición sobre la masa muscular, la función respiratoria, el equilibrio acidobásico, la cicatrización de las heridas, la función inmunitaria, la mineralización ósea, el ciclo menstrual y la función testicular.
- Comparar los trastornos en la alimentación de la anorexia y la bulimia nerviosa, y las complicaciones relacionadas con cada una de ellas.

La nutrición insuficiente sigue siendo un problema importante de salud en todo el mundo. A nivel mundial, las tasas de personas desnutridas mostraron un aumento agudo hasta un cálculo de 1 023 millones de personas en 2009 después de la crisis mundial alimentaria y económica. Se esperaba que las tasas declinaran un 9,6% en 2010, hasta un estimado de 9,25 millones³⁰. Los países en desarrollo tienen una prevalencia del 10% al 16% de poblaciones con desnutrición, y generan el 98% de la población total³⁰. En los países desarrollados, la desnutrición se observa la mayoría de las veces en las poblaciones pediátrica y de adultos mayores^{31, 32}.

Desnutrición e inanición

La desnutrición y la inanición son condiciones en que una persona no recibe una cantidad adecuada de nutrientes para su función corporal o es incapaz de utilizarla. Una dieta adecuada debe aportar energía suficiente en forma de carbohidratos, grasas y proteínas; aminoácidos esenciales y ácidos grasos para utilizar como bloques para la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales; y vitaminas y minerales, necesarios para actuar como coenzimas u hormonas en procesos metabólicos vitales o, como en el caso del calcio y el fosfato, como componentes estructurales importantes del hueso.

Entre las muchas causas de la desnutrición se encuentran la pobreza y la ignorancia, la enfermedad aguda y la crónica, y la restricción en la dieta autoimpuesta. Las personas sin hogar, los adultos mayores y los niños pobres demuestran con frecuencia los efectos de la desnutrición proteicocalórica, así como insuficiencias de minerales. Incluso los individuos con fluidez económica pudieran no reconocer que los neonatos y los lactantes, los adolescentes y las mujeres embarazadas tienen requerimientos nutricionales mayores. Algunos tipos de desnutrición se deben a enfermedades agudas y crónicas, como lo que

ocurre en las personas con enfermedad de Crohn que son incapaces de absorber nutrimentos a partir de sus alimentos. La anorexia nerviosa y otros trastornos de la alimentación menos evidentes afectan a un gran número de personas que se preocupan por su imagen corporal o su desempeño atlético.

Desnutrición proteicocalórica

La desnutrición de proteínas y energía (calórica) representa una disminución de los tejidos magros del organismo que deriva de la inanición o de una combinación de inanición y tensión catabólica. Los tejidos magros son los tejidos libres de grasas con actividad metabólica en el organismo, de manera específica, los músculos esqueléticos, las vísceras, y las células de la sangre y el sistema inmunitario. Debido a que los tejidos magros constituyen el compartimiento corporal más grande, su tasa de pérdida es el determinante principal del peso corporal total en la mayor parte de los casos de desnutrición proteicocalórica.

Gran parte de los estudios sobre la desnutrición y la inanición se refiere a lactantes y niños en países subdesarrollados, en los que la privación de alimentos da origen a un consumo inadecuado de proteínas y calorías para cubrir los requerimientos energéticos del cuerpo. La desnutrición proteicocalórica en esta población se divide en 2 condiciones distintas: marasmo (insuficiencia de proteínas y calorías) y kwashiorkor (insuficiencia de proteínas). Los cambios patológicos de los 2 tipos de desnutrición incluyen las inmunodeficiencias humorales y celulares que derivan de la insuficiencia de proteínas y la carencia de mediadores inmunitarios. Existe compromiso de la síntesis de pigmentos del cabello y la piel (p. ej., el color del pelo pudiera modificarse y la piel desarrollar hiperpigmentación) debido a la falta de sustrato (tirosina) y coenzimas.

El *marasmo* representa una pérdida progresiva de la masa muscular y de las reservas de grasa por un consumo inadecuado de alimentos con insuficiencia de calorías y proteínas por igual³¹. Da origen a una reducción del peso corporal ajustado según la edad y la talla. El niño con marasmo presenta un aspecto de desgaste, con pérdida de la masa muscular, detención del crecimiento y pérdida de la grasa subcutánea; abdomen protuberante (por hipotonía muscular); piel arrugada; cabello opaco escaso y seco, y depresión de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura corporal. La diarrea es frecuente. Debido a que la función inmunitaria se encuentra alterada, pueden presentarse infecciones concurrentes y generar estrés adicional sobre el cuerpo ya debilitado. Una característica importante del marasmo es la detención del crecimiento; si no se les aporta alimento suficiente, estos niños no desarrollan su potencial completo

para la talla³¹.

El *kwashiorkor* deriva de una insuficiencia de la proteína en dietas relativamente ricas en carbohidratos³¹. El término *kwashiorkor* proviene de una palabra africana que significa «la enfermedad que sufre el niño retirado», debido a que la condición se desarrolla poco después de que al niño se le retira del seno materno después del nacimiento de un nuevo hijo y comienza a recibir una alimentación que se basa en papillas ricas en almidón. El *kwashiorkor* es una variante más grave de la desnutrición que el marasmo. A diferencia del marasmo, la insuficiencia proteica intensa se relaciona con una pérdida extensa del compartimento visceral de proteínas, cuyo resultado es la hipoalbuminemia, que da origen al edema generalizado o en regiones declive. El niño con *kwashiorkor* suele presentarse con edema, descamación cutánea, despigmentación del cabello, anorexia y apatía extrema (figura 45-7). Se observan lesiones de «pintura descascarada» en la piel de la cara, las extremidades y el periné, y el cabello adquiere un color arenoso o rojizo, con despigmentación lineal (signo de la bandera)³¹. Existe un fallo generalizado del crecimiento y desgaste muscular al igual que en el marasmo, pero la grasa subcutánea se encuentra conservada debido a que el consumo calórico es adecuado. Otras manifestaciones incluyen las lesiones cutáneas, la hepatomegalia y la distensión abdominal, la frialdad de las extremidades, y una disminución del gasto cardíaco y taquicardia.

El *kwashiorkor marasmático* es un déficit avanzado proteicocalórico aunado a un aumento de los requerimientos o a pérdida de proteínas. Esto da origen a una disminución rápida de las medidas antropométricas, con edema evidente y adelgazamiento, así como pérdida de la masa visceral. Un aspecto esencial de la desnutrición proteicocalórica grave es la degeneración grasa de órganos tan diversos como el corazón y el hígado. Esta degeneración induce disfunción cardíaca subclínica y franca, en particular cuando a la desnutrición la acompaña el edema. Un segundo efecto dañino es la pérdida de la grasa subcutánea, que reduce en forma marcada la capacidad del cuerpo para regular la temperatura y almacenar agua. Como consecuencia, el niño desnutrido desarrolla deshidratación e hipotermia con más rapidez y con mayor intensidad que los niños con nutrición normal. La mayor parte de los niños con desnutrición proteicocalórica grave desarrollan infecciones asintomáticas debido a que su sistema inmunitario no puede responder en forma apropiada. Su sistema inmunitario se encuentra tan deprimido que muchos son incapaces de generar la fiebre que es típica de una infección aguda.

Desnutrición en el traumatismo y la enfermedad

En las sociedades industrializadas, la desnutrición proteicocalórica ocurre la mayoría de las veces como consecuencia de traumatismos o enfermedades. La desnutrición proteica similar al kwashiorkor ocurre casi siempre junto con enfermedades agudas con hipermetabolismo, como los traumatismos, las quemaduras y la septicemia³³. La desnutrición proteicocalórica secundaria similar al marasmo de manera característica deriva de enfermedades crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el cáncer y la infección por VIH²¹. Alrededor de la mitad de todas las personas con cáncer experimenta desgaste tisular, debido a que el tumor induce cambios metabólicos que conducen a una pérdida del tejido adiposo y de la masa muscular¹.

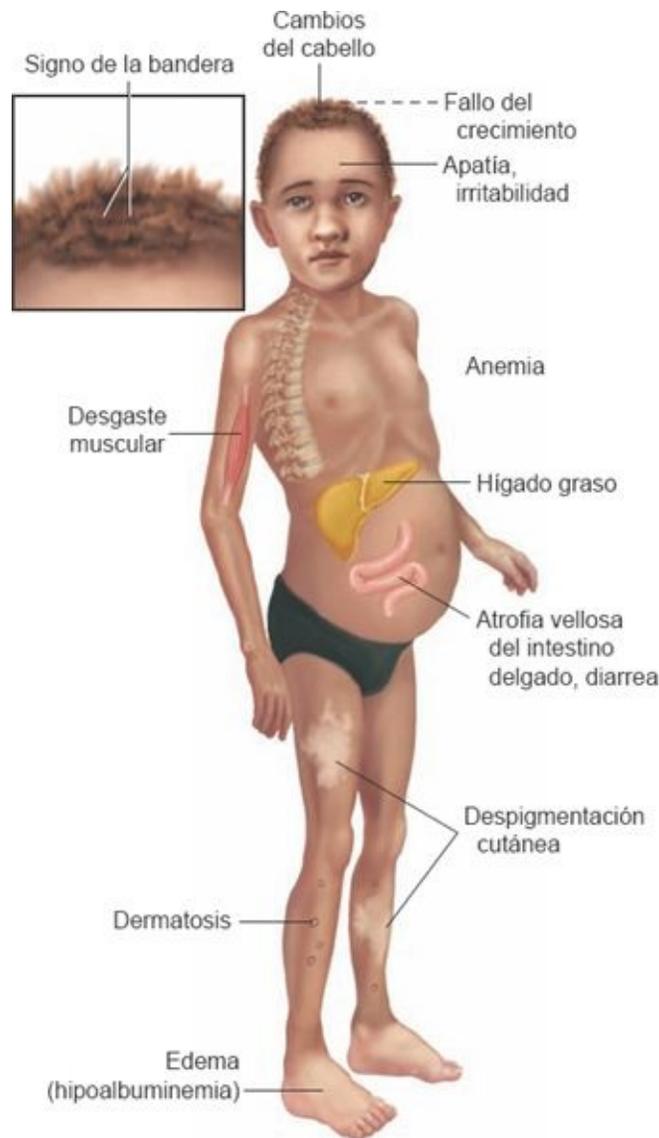


FIGURA 47-7 • Manifestaciones clínicas del kwashiorkor.

En personas con lesión o enfermedad grave, la degradación neta de proteínas se acelera y se interrumpe la reconstrucción de las mismas. La masa proteica se pierde a partir del hígado, el tubo gastrointestinal, los riñones y el corazón. Al tiempo que la proteína se pierde a partir del hígado, disminuye la síntesis hepática de proteínas séricas y se observa disminución de las concentraciones de las mismas en el suero. Existe disminución de las células inmunitarias. La cicatrización de las heridas es insuficiente, y el organismo es incapaz de luchar contra la infección por efecto de las disfunciones inmunológicas múltiples. El tubo digestivo sufre atrofia mucosa con pérdida de las vellosidades del intestino delgado, lo que genera malabsorción. La pérdida de las proteínas a partir del músculo cardíaco determina una disminución de la contractilidad del miocardio y del gasto cardíaco. Los músculos que se utilizan para la respiración se debilitan y la función respiratoria se compromete al tiempo que las proteínas musculares se utilizan como fuente de combustible. Una reducción de la función respiratoria tiene muchas implicaciones, en especial para individuos con quemaduras, traumatismos, infección o enfermedad respiratoria crónica, así como en quienes reciben ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria.

En las personas hospitalizadas, la desnutrición incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad, la incidencia de complicaciones y el tiempo de estancia intrahospitalaria. La desnutrición puede estar presente en el momento del ingreso o desarrollarse durante la hospitalización. La persona hospitalizada con frecuencia encuentra complicado consumir una dieta saludable, y de ordinario presenta restricciones para el consumo de alimentos y agua al prepararse para la realización de pruebas y cirugías. El dolor, medicamentos, dietas especiales y estrés pueden disminuir el apetito. Incluso cuando una persona se encuentra lo suficientemente bien para comer, el hecho de estar solo en una habitación en que pueden aplicarse tratamientos desagradables no favorece la alimentación. Si bien pudiera parecer que los pacientes hospitalizados requieren menos calorías debido a que se mantienen en reposo en cama, su requerimiento real de consumo calórico puede ser más alto debido a que enfrentan otros gastos energéticos. Por ejemplo, se gastan más calorías al presentarse fiebre, cuando la tasa metabólica se incrementa. También puede haber aumento de la necesidad de proteínas para respaldar la reparación tisular tras el traumatismo o la cirugía.

Diagnóstico

No existe una medida independiente que tenga precisión suficiente para fungir

como prueba confiable para el diagnóstico de la desnutrición. Las técnicas para valoración nutricional incluyen a la evaluación del consumo dietético, las mediciones antropométricas, la exploración clínica y las pruebas de laboratorio²¹. La evaluación del peso es en particular importante. El peso corporal puede valorarse en relación con la talla mediante el empleo del IMC. Puede llevarse a cabo una evaluación de la composición corporal mediante inspección o con el empleo de medidas antropométricas, como la determinación del grosor de los pliegues cutáneos. La albúmina y la prealbúmina en el suero se utilizan para establecer el diagnóstico de desnutrición proteicocalórica. La albúmina, que se ha utilizado durante muchos años como determinante de la condición nutricional, cuenta con una reserva corporal más bien grande y una vida media de 20 días, y es menos sensible a los cambios de la nutrición que la prealbúmina, que tiene una vida media más corta y una reserva corporal relativamente baja²¹.

Tratamiento

El tratamiento de la desnutrición proteicocalórica grave implica la aplicación de medidas para corregir las anomalías de líquidos y electrolíticos, y restituir las proteínas, las calorías y los micronutrientes²¹. El tratamiento se inicia con cantidades modestas de proteínas y calorías con base en el peso real de la persona. La administración concurrente de vitaminas y minerales es necesaria. Puede recurrirse a la vía enteral o la parenteral. El tratamiento debe iniciarse con lentitud para evitar las complicaciones. La administración de agua y sodio con carbohidratos puede sobrecargar al corazón debilitado por la desnutrición e inducir insuficiencia cardíaca. Las alimentaciones enterales pueden generar síntomas de malabsorción por las anomalías del tubo digestivo. El edema por realimentación es de tipo benigno y en zonas declive, y se genera por la reabsorción renal de sodio y las deficiencias de la integridad de la piel y los vasos sanguíneos. Se maneja con la elevación de la región declive y restricciones modestas del sodio. Los diuréticos son ineficaces y pudieran intensificar las insuficiencias electrolíticas.

Trastornos de la alimentación

Se calcula que los trastornos de la alimentación afectan a 24 millones de estadounidenses de todas las edades y sexos³⁴. Estas enfermedades, que incluyen a la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por consumo en atracones (TCA) y sus variantes, incorporan trastornos graves de la

alimentación, como la restricción y el consumo en atracones, con una inquietud excesiva en torno al aspecto corporal o el peso corporal³⁵. Los trastornos de la alimentación se manifiestan tanto en varones como en mujeres, con una incidencia un poco más alta en las segundas. Sin embargo, el TCA tiene mayor prevalencia en varones que la AN y la BN combinadas³⁵.

Los trastornos de la alimentación tienen mayor prevalencia en sociedades industrializadas y ocurre en todos los grupos socioeconómicos y étnicos mayores. Se piensa que una combinación de factores genéticos, neuroquímicos, del desarrollo y socioculturales contribuyen al desarrollo de los trastornos³⁵. Se han establecido criterios para el diagnóstico de la AN y la BN³⁶. El TCA y los trastornos de la alimentación sin otras especificaciones (TASOE) también se han identificado por medio de criterios diagnósticos específicos. No obstante estos criterios permiten a los clínicos establecer un diagnóstico en personas con un trastorno de la alimentación específico, los síntomas con frecuencia ocurren a lo largo de un continuo entre los de la AN y la BN. Una inquietud en torno al peso y a la autoevaluación excesiva del peso y el aspecto son comunes en todos los trastornos, y los individuos con trastornos de la alimentación pueden mostrar una mezcla de síntomas de estas afecciones³⁶. Los individuos con trastornos de la alimentación pueden requerir una evaluación concurrente para descartar alguna enfermedad psiquiátrica, puesto que los primeros con frecuencia se acompañan de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de la personalidad.

Anorexia nerviosa

La AN es un trastorno de la alimentación que suele comenzar durante la adolescencia y se caracteriza por una incurrancia determinada en la realización de dietas, que suele acompañarse de ejercicio compulsivo y, en un subgrupo de personas, una conducta de purga con o sin consumo en atracones, lo que da origen a un peso corporal bajo sostenido. Otras características incluyen los trastornos de la imagen corporal, un temor generalizado al desarrollo de obesidad y una obsesión por un consumo calórico con restricción intensa, así como con una frecuencia de ejercitación física excesiva. La AN tiene prevalencia más alta entre las mujeres jóvenes en comparación con los varones^{34, 35}.

Las causas de la AN parece ser multifactoriales, con determinantes que incluyen una influencia genética, rasgos de la personalidad de perfeccionismo y compulsividad, trastornos de ansiedad, antecedente familiar de depresión y obesidad, y presiones provenientes de compañeros, familias y de la cultura en relación con el aspecto. Los criterios diagnósticos para la AN son: (1) renuencia

a mantener un peso corporal normal mínimo para la edad y la talla (es decir, por lo menos el 85% del peso mínimo esperado o un IMC $\geq 17,5$); (2) un temor intenso de ganar peso o engordar; (3) un trastorno de la forma en que se percibe la dimensión corporal, el peso o el PEAecto propios; y (4) amenorrea (en niñas y mujeres tras la menarca)³⁷. Otros trastornos psiquiátricos coexisten con frecuencia con la AN, entre otros depresión mayor o distimia, y el trastorno obsesivo-compulsivo. También pueden existir consumo de alcohol y sustancias, las más de las veces entre quienes desarrollan la variante con atracones y purgas de la AN³⁵.

Muchos sistemas orgánicos se afectan por la desnutrición que acompaña a la AN. La gravedad de las anomalías tiende a relacionarse con el grado de desnutrición y se revierte con la realimentación. La complicación más frecuente de la anorexia es la amenorrea y la pérdida de las características sexuales secundarias, con disminución de las concentraciones de estrógenos, que de manera eventual conduce a la osteoporosis. La pérdida ósea es posible, y se han informado fracturas por compresión sintomáticas y cifosis³⁵. La constipación, intolerancia al frío e incapacidad para tiritar al percibir frío, bradicardia, hipotensión, disminución del tamaño cardíaco, cambios electrocardiográficos, anomalías sanguíneas y electrolíticas, e incremento del desarrollo de lanugo (es decir, vello fino) son comunes. Las anomalías de la función cognitiva también son posibles. El cerebro pierde tanto sustancia blanca como gris en el proceso de pérdida ponderal intensa; la recuperación del peso permite la recuperación de la sustancia blanca, pero persiste cierto grado de pérdida de la sustancia gris³⁵. Se ha informado de muertes súbitas; el riesgo parece incrementarse al tiempo que el peso cae a menos del 35% al 40% del peso ideal. Se piensa que estas muertes derivan de la degeneración del miocardio y de la insuficiencia cardíaca más que de la presencia de arritmias.

Uno de los aspectos que mayor reto implica en el tratamiento de la AN es la incapacidad de la persona para reconocer que existe un problema. La gente con el trastorno suele estar dispuesta a hablar sobre su preocupación en torno a la pérdida ponderal, la renuencia a ingerir alimentos y los rituales sobre la comida, así como a las rutinas excesivas de ejercitación; el consumo de purgas y laxantes; y el retiro de las actividades y de las relaciones, pero presenta dificultad para reconocer que este comportamiento es patológico³⁵. Puesto que la anorexia es una variante de la inanición, puede conducir a la muerte si no se aplica tratamiento. Una estrategia multidisciplinaria parece ser la más efectiva para el tratamiento de las personas con el trastorno^{35, 36}. Las metas terapéuticas son el consumo de alimentos y la ganancia ponderal; la resolución de los

problemas con la familia; la resolución del dolor proveniente del pasado; los esfuerzos para trabajar en cuestiones psicológicas, relacionales y emocionales. Los programas terapéuticos especializados para los trastornos de la alimentación pueden incluir la atención intrahospitalaria, la hospitalización parcial o programas intensivos ambulatorios de especialidad para el trastorno de la alimentación, lo que depende del grado de pérdida ponderal, las complicaciones médicas y la disponibilidad del apoyo familiar.

Bulimia nerviosa

La BN se define como el consumo recurrente en atracones y la realización de actividades como vomitar, ayunar, realizar ejercicio excesivo y utilizar diuréticos, laxantes o enemas para compensar esa conducta. Los criterios para el diagnóstico de BN son: (1) consumo recurrente en atracones (por lo menos 2 veces por semana durante 3 meses); (2) comportamientos compensatorios inapropiados, como vómito autoinducido, consumo excesivo de laxantes o diuréticos, ayuno o ejercitación excesiva tras el episodio de consumo en atracones; (3) autoevaluación con influencia exagerada del aspecto y el peso corporales; y (4) una determinación de que el trastorno de la alimentación no ocurre de manera exclusiva durante los episodios de AN^{34, 37}. En contraste con la AN, que se caracteriza por un peso inferior al 85% del valor normal, casi todas las personas con BN tienen un peso normal. Los criterios diagnósticos para la BN incluyen ahora subtipos para distinguir a quienes compensan mediante el purgado (p. ej., vómito, o consumo excesivo de laxantes o diuréticos) y quienes no recurren a conductas de purgado (p. ej., ayuno o ejercicio excesivo). El trastorno puede asociarse a otras afecciones psiquiátricas, como el trastorno de ansiedad o la depresión. También existe un vínculo con el consumo de sustancias, y las conductas de riesgo y autodestructivas³⁵.

Las complicaciones de la BN incluyen las que derivan del consumo excesivo de alimentos, el vómito autoinducido, y el abuso de catárticos y diuréticos³⁵. Entre las complicaciones del vómito autoinducido se encuentran los trastornos dentales, la parotiditis, y las anomalías de los líquidos y los electrolitos. Las anomalías dentales, como la sensibilidad dental, ocurren con el vómito frecuente debido a que el contenido ácido de la emesis disuelve el esmalte dental. Esofagitis, disfagia y estenosis esofágicas son comunes. Con el vómito frecuente existen muchas veces reflujo del contenido gástrico hacia la región inferior del esófago por efecto de la relajación del esfínter esofágico inferior. El vómito puede conducir al desarrollo de neumonía por aspiración, en particular en personas intoxicadas o debilitadas. El potasio, cloruro e hidrógeno

se pierden con el vómito, y la emesis frecuente predispone a la acidosis metabólica con hipopotasemia. Una respuesta física inexplicada ante el vómito es el desarrollo de una hipertrofia benigna e indolora de la glándula parótida.

Los pesos de las personas con BN pueden fluctuar, no obstante no hasta los niveles bajos peligrosos que se observan en la AN. Sus pensamientos y sentimientos varían desde el temor de no ser capaces de dejar de comer hasta la inquietud en torno a subir demasiado de peso. También experimentan sentimientos de tristeza, ira, culpa, vergüenza y autoestima baja.

Entre las estrategias terapéuticas se encuentran los tratamientos psicológicos y farmacológicos. La terapia cognitiva-conductual y las terapias interpersonal se utilizan en forma predominante³⁵. Estas terapias se diseñaron para ayudar a la persona a desarrollar conciencia de otras alternativas para adaptarse a los sentimientos que precipitan el deseo de purgarse y tratar de corregir las creencias maladaptativas vinculadas con su autoimagen. A diferencia de las personas con AN, los individuos con BN o consumo en atracones se sienten alterados por los comportamientos que practican y los pensamientos y los sentimientos que experimentan, y tienen más disposición para aceptar ayuda. Se ha encontrado que los antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, son útiles para el tratamiento de la BN y los TCA, y uno de ellos, la fluoxetina, recibió autorización de la FDA para utilizarse en su tratamiento³⁵.

Trastorno de la alimentación sin otras especificaciones

El TASOE es una categoría diagnóstica para personas que presentan síntomas de trastornos de la alimentación pero que no cumplen por completo los criterios para la AN o la BN. Al interior de este grupo se ubica el subgrupo de los TCA.

Trastorno de consumo en atracones. El TCA se caracteriza por episodios recurrentes de alimentación excesiva por lo menos 2 veces por semana durante 6 meses, y con por lo menos 3 de las manifestaciones siguientes: (1) consumo con rapidez; (2) consumo hasta desarrollar una sensación incómoda de plenitud; (3) consumo de grandes cantidades sin que exista hambre; (4) consumo a solas por presencia de turbación; y (5) disgusto, depresión o culpa por los episodios de consumo. La gran mayoría de los individuos con TCA tiene sobrepeso y, a su vez, los individuos obesos tienen una prevalencia más alta de TCA que la población no obesa^{34, 35, 38}.

La meta primaria de la terapia para el TCA es establecer un patrón de alimentación regular y saludable. Las personas con TCA que han recibido tratamiento exitoso de su trastorno de la alimentación refieren que hacer planes para las comidas, consumir una dieta balanceada con 3 alimentos regulares al

día, evitar el consumo de alimentos ricos en azúcar y otros propios de los consumos en atracones, el registro del consumo de alimentos y de los episodios de consumo en atracones, la ejercitación con regularidad, la identificación de actividades alternativas, y evitar el consumo de alcohol y drogas son útiles para mantener sus comportamientos de alimentación más saludables después del tratamiento.

EN RESUMEN

La desnutrición puede variar desde una deficiencia selectiva de un solo nutrimento hasta la inanición, en que existe privación de todos los nutrimentos. 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 fosfato 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.

EJERCICIOS DE REVISIÓN

1. Una mujer de 25 años de edad mide 165 cm y pesa 136 kg. Trabaja como recepcionista en una oficina, lleva su almuerzo al trabajo, pasa la tarde viendo televisión y hace muy poco ejercicio. Refiere que ha sido gorda desde que era una niña, ha intentado «cada dieta que existe bajo el sol», y que cuando practica una dieta pierde algo de peso pero luego lo recupera todo.

A. *Calcule su IMC.*

B. *¿Cómo clasificaría usted su obesidad?*

C. *¿Cuáles son sus factores de riesgo para la obesidad?*

D. *¿Cuál sería uno de los primeros pasos para ayudarla a desarrollar un plan para reducción ponderal?*

2. Una estudiante de secundaria de 16 años de edad es llevada al consultorio médico por su madre, que está preocupada porque su hija insiste en hacer dietas porque piensa que está demasiado gorda. La hija mide 170 cm de altura y pesa 43,5 kg. Su historia clínica revela que es una estudiante excelente, participa en la orquesta y se encuentra en el equipo de senderismo. Aunque sus períodos menstruales eran regulares, presenta amenorrea desde hace 4 meses. Se establece el diagnóstico tentativo de AN.

A. *¿Cuáles son los criterios para el diagnóstico de AN?*

B. *¿Cuál es la causa fisiológica de su amenorrea?*

C. *¿Cuáles son algunas de las manifestaciones fisiológicas que se relacionan con la desnutrición y la pérdida ponderal intensa?*

Referencias

1. Guyton A. C., Hall J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12th ed., pp. 807–810, 859–866, 880–887). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
2. Alvarez-Castro P., Sangiao-Alvarellos S., Brandón-Sandá I., et al. (2011). Endocrine function in obesity.

Endocrinology Nutrition 58, 422–432.

3. Levine J. A. (2004). Nonexercise activity thermogenesis (NEAT). *Nutritional Reviews* 62, S82–S97.
4. Otten J. J., Hellwig J. P., Meyers L. D. (2006). *Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academy Press.
5. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. (2005). *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients)*. Washington, DC: National Academies Press.
6. U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Information Center. (2013). [Online]. Available: <http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/>. Accessed September 28, 2011.
7. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2010). *Dietary guidelines for Americans, 2010* (7th ed.). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
8. Suzuki K., Simpson K. A., Minnion J. S., et al. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal* 57(5), 359–372.
9. Office of Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services, Public Health genomics. (2010). Obesity and genetics. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/genomics/resources/diseases/obesity/index.htm> Accessed September 27, 2011.
10. Temelkova-Kurktschiev T., Stefanov T. (2011). Lifestyle and genetics in obesity and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 120, 1–6.
11. World Health Organization. Obesity and overweight. (2010). [Online]. Available: <http://www.who.it/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html#>. Accessed September 28, 2011.
12. Division of Nutrition, Physical Activity, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. (2010). [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/obesity/causes/index.html>. Updated June 21, 2010. Accessed September 27, 2011.
13. Boardley D., Pobocik R. S. (2009). Obesity on the rise. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 243–255.
14. Bray G. A. (2004). The epidemic of obesity and changes in food intake: The Fluoride Hypothesis. *Physiological Behavior* 82, 115–121.
15. U.S. Department of Health and Human Services. (2000). *The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. NIH publication no. 00-4084. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; North American Association of the Study of Obesity.
16. Calzada P., Anderson-Worts P. (2009). The obesity epidemic: Are minority individuals equally affected? *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 307–317.
17. Bray G. A. (2010). Obesity. In Feldman M., et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 100–114). Philadelphia, PA: Elsevier.
18. Swinburn B. A., Sacks G., Hall K. D., et al. (2011). The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378, 804–814.
19. Koch F. S., Sepa A., Ludvigsson J. (2008). Psychological stress and obesity. *Journal of Pediatrics* 159, 839–844.
20. Talen M. R., Mann M. M. (2009). Obesity and mental health. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 36, 287–305.
21. Baron R. B. (2011). Nutrition. In McPhee S. J., Papadakis M. A., Rabow M. (Eds.), *Current diagnosis and treatment* (50th ed., pp. 1201–1221). New York: McGraw-Hill.
22. Gallagher E. J., LeRoith D., Karnieli E. (2008). The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 37, 559–579.
23. Danaei G., Ding E. L., Mozaffarian D., et al. (2009). The preventable causes of death in the United States: Comparative risk assessment of dietary, lifestyle and metabolic risk factors. *Public Library of Science Medicine* 6(4), 1–23.
24. Gortmaker S. L., Swinburn B. A., Levy D., et al. (2011). Changing the future of obesity: Science, policy

- and action. *Lancet* 378, 838–847.
25. Puhl R. M., Heuer C. A. (2010). The stigma of obesity: A review and update. *Obesity* 17, 941–964.
 26. Puhl R. M., Heuer C. A. (2010). Obesity stigma: Important considerations for public health. *American Journal of Public Health* 100(6), 1019–1028.
 27. Teixeira M. E., Budd G. M. (2010). Obesity stigma: A newly recognized barrier to comprehensive and effective type 2 diabetes management. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 10, 527–533.
 28. Woodard G., Morton J. (2010). Bariatric surgery. In Feldman M., et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 115–119). Philadelphia, PA: Elsevier.
 29. International Diabetes Federation. (2011). Bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with type 2 diabetes position statement. [Online]. Available: <http://www.idf.org/position-statements>. Accessed November 10, 2011.
 30. Food and Agricultural Organizations of the United Nations. (2010). *The state of food insecurity in the world* (pp. 8–11). Rome, Italy: FAO.
 31. Grover Z., Looi C. E. (2009). Protein energy malnutrition. *Pediatric Clinics of North America* 56, 1055–1068.
 32. Visvanathan R., Capman I. M. (2009). Undernutrition and anorexia in the older person. *Gastroenterology Clinics of North America* 38, 393–409.
 33. Mehta N. M., Duggan C. P. (2009). Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatric Clinics of North America* 56, 1143–1160.
 34. National Association of Anorexia Nervosa and Associated Disorders. Statistics on eating disorders. (2013). [Online]. Available: <http://www.anad.org/get-information/about-eating-disorders/eating-disorders-statistics/>. Accessed November 21, 2011.
 35. Becker A. E., Baker C. W. (2010). Eating disorders. In Feldman M, et al. (Eds.), *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* (9th ed., pp. 121–138). Philadelphia, PA: Elsevier.
 36. American Psychiatric Association. (2006). *Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders* (3rd ed.). [Online]. Available: <http://www.psychiatryonline.com/content.PEAX?aID=138722>. Accessed November 21, 2011.
 37. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
 38. Gonzalez J. E. (2011). Genes and obesity: A cause and effect relationship. *Endocrinology Nutrition* 58, 492–496.

Visite [thePoint](http://thePoint.lww.com) <http://thePoint.lww.com>, donde encontrará animaciones, artículos de revistas ¡y más!